

40. G. GRAMICCIA. — L'Anomalia ereditaria di Pelger - Huët dei leucociti. — Descrizione di una famiglia italiana portatrice dell'Anomalia.

Riassunto. — L'A. riporta il caso di una famiglia italiana portatrice della Anomalia ereditaria di Pelger-Huët dei leucociti, ne descrive la genealogia e i rilievi ematologici e midollari. Fa quindi una disamina della letteratura e fa alcuni rilievi e critiche sulle varie questioni ematologiche e genetiche riguardanti l'A. P.-H., in particolare sui cosiddetti portatori parziali, sugli omozigoti, sulla ereditarietà dello schema di Arneth.

Résumé. — L'A. étudie une famille italienne porteuse de l'Anomalie héréditaire de Pelger-Huët des leucocytes, qui, comme il est bien connu, consiste dans le défaut ou dans une limitation de la segmentation du noyau de tous les granulocytes dans le sang périphérique et est transmise héréditairement avec un caractère de prédominance. L.A. a examiné 20 individus appartenant à cette famille et en a trouvé 8 (4 hommes et 4 femmes) porteurs de l'Anomalie.

Après avoir étudié d'une façon détaillée les caractères hématologiques et médullaires des composants de la famille, l'A. examine toute la littérature ayant trait à ce sujet, faisant des observations sur diverses questions hématologiques et génétiques. Il discute l'existence d'une « Anomalie partielle de Pelger », arrivant à la conclusion que dans quelques individus il y a un certain nombre de neutrophiles qui peuvent se différencier des autres en ce que leur noyau présente extérieurement une forme plus simple, mais qu'il ne s'agit, dans ce cas, que d'analogies morphologiques limitées, sans aucune connexion génétique directe avec la vraie Anomalie de Pelger-Huët.

L.A. prend aussi en considération les études accomplies sur des animaux (lapins) porteurs de l'Anomalie de Pelger-Huët, dont il résulte que le facteur Pelger homozygote représente un caractère mortel et que dans les homozygotes les altérations des leucocytes sont beaucoup plus intenses que dans les hétérozygotes. Si dans l'homme aussi l'omozygotisme Pelger (qui n'a jamais été observé) représente un caractère mortel on s'explique pourquoi l'Anomalie de Pelger-Huët, qui a un caractère de prédominance, ne dépasse pas la proportion de 1:1000.

Enfin, on discute le problème du caractère héréditaire du schéma d'Arneth.

Summary. — The A. studies an Italian family carrier of the hereditary Pelger-Huët's Anomaly of leucocytes, which, as is well known, consists

in the absence or a limitation of the nucleus segmentation of all granulocytes in the peripheral blood and is transmitted hereditarily with a predominant character. The A. examined 20 members of this family, of which 8 (4 males and 4 females) were found to be carriers of the Anomaly.

After a detailed study of the haematological and medullary characters of the members of the family, the A. takes a survey of the whole literature on this subject, making some remarks and criticisms on various haematological and genetic questions connected therewith. He discusses about the existence of a «partial Pelger's Anomaly», coming to the conclusion that in some individuals a certain number of neutrophils exist, which can differ from the others in that their nucleus has outwardly a simpler shape, this circumstance, however, having no other significance than that of a limited morphological similarity without a direct genetic connection with the true Pelger-Huët's Anomaly.

Moreover, all previous investigations on animals (rabbits) carriers of Pelger-Huët's Anomaly are reviewed, whereby evidence is afforded that the homozygous Pelger gene represents a lethal character and that in homozygotes changes in leucocytes are far more conspicuous than in heterozygotes. If in man also Pelger-homozygousness (which has never been observed) represents a lethal character, this would explain why Pelger-Huët's Anomaly, which has a predominant character, does not exceed the proportion of 1:1.000.

Lastly, the question is dealt with of the hereditary character of Arneith's scheme.

Zusammenfassung. — Der Verfasser beobachtet eine italienische Familie, welche Trägerin der vererblichen Pelger-Huetschen Anomalie der Leukozyten ist; diese Anomalie besteht, wie bekannt, in einer fehlenden oder beschränkten Segmentierung des Kerns aller Granulozyten peripherischen Blutes und wird vererblich übertragen mit vorherrschendem Charakter.

Der Verfasser hat 20 Mitglieder dieser Familie beobachtet und darunter 8 (4 männliche und 4 weibliche) Träger der Anomalie angetroffen.

Nachdem der V. eine ausführliche Beobachtung der hämatologischen und Mark-Karaktere der Familienmitglieder gemacht hat, unterzieht er die gesamte Literatur dieses Gegenstandes einer eingehenden Kritik und hebt verschiedene hämatologische und genetische Fragen hervor. Er bespricht die Existenz einer «Teilanomalie von Pelger» und kommt zum Schluss, dass in einigen Individuen eine gewisse Anzahl von Neutrophilen existiert, die sich dadurch von den anderen unterscheiden kann, dass ihr Kern eine einfachere äussere Form aufweist; es handelt sich

aber nur um begrenzte morphologische Aehnlichkeiten ohne jeglichen genetischen Zusammenhang mit der echten Pelger-Huetschen Anomalie.

Ausserdem werden die Studien von Tieren (Kaninchen), welche Träger der Pelger-Huetschen Anomalie sind, in Betracht gezogen. Diese zeigen wie der Gene-Pelger-Homozigote ein tödlicher Charakter sei und dass bei den Homozigoten die Veränderungen der Leukozyten viel intensiver sind als bei den Heterozigoten. Wenn der Homozigotismus von Pelger auch im Menschen (was aber nie beobachtet wurde) einen tödlichen Charakter aufweist, so würde es sich erklären, warum die Pelger-Huetsche Anomalie, welche vorherrschenden Charakter aufweist, den Prozentsatz von 1:1,000 nicht überschreitet.

Zum Schluss wird das Problem der Vererblichkeit des Schema Arneth besprochen.

Durante la mia prigionia di guerra in Germania mi fu affidato il Laboratorio di analisi di un Ospedale di Riserva per i prigionieri italiani, in gran parte malarici. Per tale ragione dovetti esaminare al microscopio il sangue di oltre 300 pazienti. Durante tali esami ebbi occasione di osservare nel sangue di tre soldati italiani, convalescenti di una recidiva malarica ma per il resto perfettamente sani e normali, un particolare quadro morfologico dei leucociti, che non mi fu difficile identificare con quello della anomalia familiare di Pelger-Huët dei leucociti. I tre soldati non erano parenti fra loro; uno proveniente dalla provincia di Chieti, uno da Tolentino (Marche) e uno da Alba (Cuneo). A causa di eventi bellici smarrii i nomi e gli indirizzi dei primi due. Rientrato in Italia mi fu possibile di ritrovare solo il terzo ed esaminare campioni di sangue dei vari membri della sua famiglia. Da tali esami sistematici è risultata confermata la diagnosi di Anomalia di Pelger-Huët (A. P.-H.).

L'Anomalia consiste, come è noto, in una mancata o limitata segmentazione del nucleo di tutti i granulociti nel sangue periferico, ed è trasmessa ereditariamente con carattere di dominanza.

E' questa la prima famiglia-Pelger riscontrata in Italia ⁽¹⁾.

Ritengo opportuno descriverla e discutere alcuni fatti ancora necessariamente incompleti e talvolta controversi riguardante l'Anomalia in questione.

La famiglia italiana da me studiata è la famiglia Rapalino, residente ad Alba (provincia di Cuneo). Dei 23 membri che la compongono ho potuto esaminarne solo venti, di cui nove maschi e undici femmine. Di essi

(1) G. GRAMICCIA, Boll. Soc. It. Biol. Sper., 22, 69 (1946).

4 maschi e 4 femmine risultarono portatori dell'Anomalia, 6 maschi e 7 femmine normali, secondo lo schema qui riportato.

Tutti gli individui esaminati erano in ottime condizioni di salute. L'esame obiettivo, l'emoglobinometria, il conteggio dei globuli rossi e bianchi non rivelarono nulla di anormale. Il colore degli occhi, dei capelli, la forma dei denti, il tipo costituzionale, il gruppo sanguigno dei

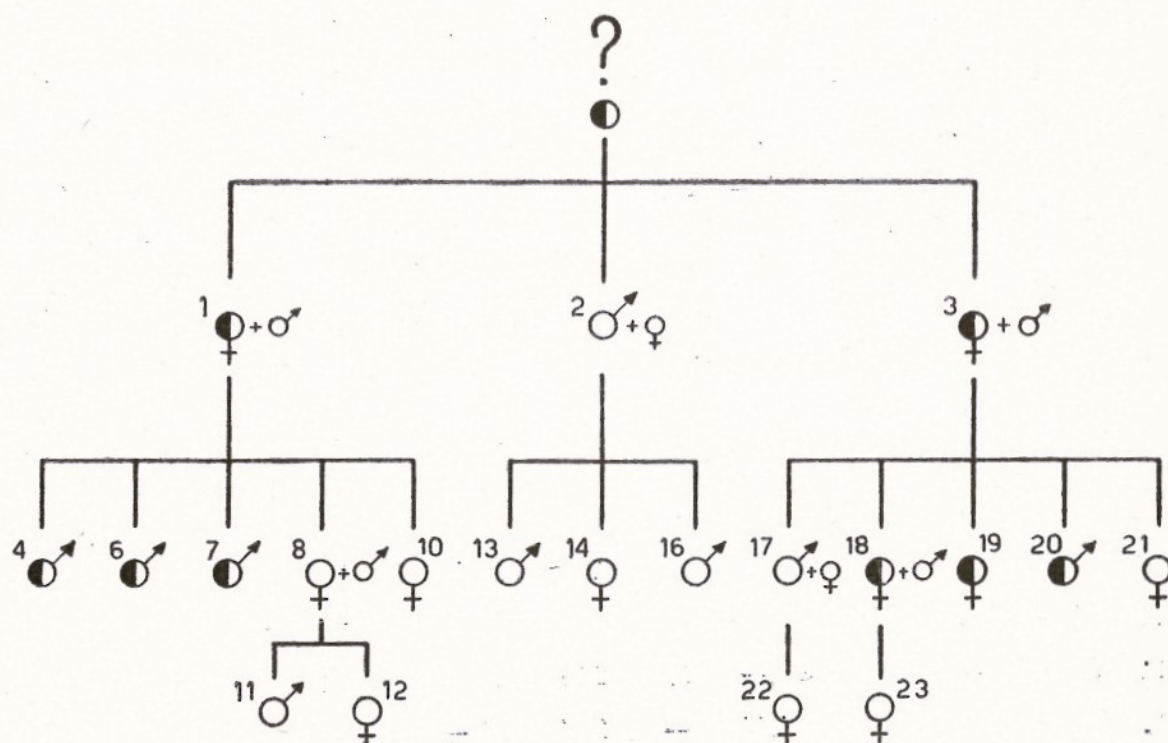


FIG. 1. — Schema della famiglia Rapalino.

♂ ♀ - individui normali
 ♂ ♀ - individui portatori dell'A.P.-H.

vari componenti della famiglia non rivelarono nessuna associazione con l'Anomalia leucocitaria, che si confermò anche indipendente dal sesso e trasmissibile sia da maschi che da femmine.

Dei portatori dell'Anomalia, il n. 1 aveva 71 anni, il n. 20 aveva 27 anni, gli altri età intermedie. La formula leucocitaria del n. 20, eseguita nel dicembre 1945 coincise con quella eseguita sul sangue dello stesso individuo la prima volta che fu da me esaminato quando ero prigioniero in Germania oltre un anno prima.

Nella tabella 1 sono riportati i dati delle formule leucocitarie ottenute da strisci di sangue dei vari membri della famiglia.

A parte il quadro tipico dell'Anomalia nei portatori, alterazioni della formula leucocitaria si notano prevalentemente nei non-portatori (neutropenia accentuata nei numeri 8, 10, 16; eosinofilia nei numeri 2, 14, 16, 23; linfocitosi nei numeri 8, 10; monocitosi nei numeri 8, 11, 16, 21; degli individui Pelger solo il n. 7 presenta neutropenia con linfocitosi,

Paz.	N.	Mc.	MMc.	St.	PSt.	2S.	3S.	4S.	5S.	NKV.	E.	Mc.	MMc.
n. 1	65,33	—	4,33	16,—	19,66	25,33	—	—	—	1,62	3,33	—	1,33
n. 3	65,33	—	8,66	16,—	24,33	16,33	—	—	—	3,—	3,—	—	0,66
n. 4	68,—	—	8,—	12,33	31,—	16,66	—	—	—	3,07	3,33	0,66	1,—
n. 6	60,—	—	5,—	13,—	17,—	24,—	1,—	—	—	1,40	1,33	—	—
n. 7	39,—	—	3,—	8,—	16,—	12,—	—	—	—	2,25	2,33	0,33	0,33
n. 18	78,66	—	15,—	16,—	33,—	14,66	—	—	—	4,36	1,66	—	—
n. 19	73,66	—	11,66	10,66	36,33	14,66	0,33	—	—	3,91	2,66	—	—
n. 20	66,25	0,5	11,—	13,25	24,—	17,50	—	—	—	2,78	1,—	—	—
n. 2	60,—	—	—	10,—	—	18,33	22,33	7,—	2,33	0,20	7,—	—	—
n. 8	37,—	—	—	3,33	—	12,66	15,33	4,66	1,—	0,09	2,66	—	—
n. 10	36,—	—	—	8,33	—	13,—	10,66	4,—	—	0,29	3,—	—	—
n. 11	68,50	—	—	13,—	0,50	26,—	19,50	8,50	1,—	0,24	4,50	—	—
n. 12	67,—	—	—	10,33	—	22,33	26,—	7,33	1,—	0,14	2,33	—	—
n. 13	57,—	—	0,25	5,75	—	14,25	22,50	12,75	1,50	0,11	4,75	—	—
n. 14	58,—	—	—	8,33	—	18,—	21,66	8,—	2,—	0,16	6,33	—	—
n. 16	37,33	—	—	4,33	—	11,33	14,33	6,—	1,33	0,12	9,33	—	—
n. 17	65,—	—	0,66	10,66	—	30,—	19,—	3,66	1,—	0,23	2,33	—	—
n. 21	56,—	—	—	10,—	—	22,66	17,33	4,66	1,33	0,17	3,—	—	—
n. 22	58,75	—	—	12,50	0,25	26,—	15,—	4,33	0,66	0,27	2,25	—	—
n. 23	53,50	—	—	17,50	—	23,50	9,50	2,50	0,50	0,48	10,50	—	—

N.=granulociti neutrofili; E.=eosinofili; R.=basofili; Mc.=mielociti; MMc.=metamielociti; St.=Stabkernige (nucleo unico a bastoncino); PSt.=Stabkernige di tipo Pelger, con nucleo unico a forma di bisaccia; 2S., 3S., 4S., 5S.=forme con nucleo a 2, 3, 4, 5 segmenti; NKV.=indice della deviazione nucleare (secondo Schilling) dei neutrofili. Tale indice viene ottenuto dividendo il numero dei neutrofili a nucleo non segmentato (Mc + MMc + St + PSt) per il numero di quelli a nucleo segmentato (2S + 3S + 4S + 5S), rinvenuti nella formula leucocitaria.

L.=linfociti; g.=grandi; m.=medi; p.=piccoli.

Sl	PSt.	2S.	3S.	B.	L.	g	m.	p.	M.	K.	W.	T.	S.	MKV.
—	1,66	0,33	—	—	24,—	3,—	10,—	12,—	7,33	2,5	2,5	2,33	—	2,14
—	1,66	0,66	—	0,33	27,—	1,66	7,66	17,66	4,33	1,33	1,66	1,33	—	2,25
—	1,33	0,33	—	0,33	24,33	2,—	11,33	11,—	4,—	2,33	1,66	—	—	—
—	0,66	0,66	—	0,33	29,66	1,66	5,66	22,33	8,66	0,66	4,—	4,—	—	1,17
—	1,—	0,66	—	—	51,66	3,66	25,—	23,—	7,—	2,—	4,—	1,—	—	6,—
—	0,66	1,—	—	—	14,66	1,33	5,33	8,—	5,—	1,66	1,66	1,66	—	2,—
—	1,33	1,33	—	0,66	18,66	0,66	6,66	11,33	4,33	—	3,33	1,—	—	3,33
—	0,50	0,50	—	0,75	29,25	2,25	15,—	12,—	2,75	1,25	1,50	—	—	—
—	0,33	5,33	1,33	—	28,66	0,66	11,—	17,—	4,33	—	1,33	1,33	1,66	0,43
—	—	2,66	—	—	46,33	4,—	18,33	24,—	14,—	2,50	2,—	8,50	1,—	0,47
—	0,66	2,33	—	—	53,—	1,—	21,—	31,—	8,—	0,33	2,33	4,33	1,—	0,49
—	—	3,50	1,—	0,50	16,50	0,50	3,—	13,—	10,—	—	4,—	5,—	1,—	0,66
—	—	2,—	0,33	—	26,33	1,—	9,—	16,33	4,33	—	1,33	3,—	—	0,42
—	—	4,—	0,75	—	29,25	1,—	15,50	12,75	9,—	0,25	2,75	5,50	0,50	0,50
—	0,66	5,—	0,66	—	31,66	0,66	9,—	22,—	4,—	—	0,50	3,50	—	0,14
—	—	8,—	1,33	0,66	33,33	2,—	11,66	19,66	19,66	0,66	8,66	7,33	3,—	0,90
—	—	2,33	—	0,33	28,66	0,33	11,—	17,33	3,66	0,33	1,66	1,66	—	1,22
—	0,33	1,33	1,33	0,33	29,33	1,33	10,—	18,—	11,33	0,66	2,66	5,33	2,66	0,41
—	—	2,25	—	0,25	33,25	1,25	11,25	20,75	5,50	0,75	2,—	2,25	0,50	1,—
—	0,50	8,50	1,50	0,50	32,—	1,—	4,50	26,50	3,50	—	1,—	2,50	—	0,40

M=monociti; *R.*=con nucleo rotondeggiante; *W*=con nucleo leggermente inciso; *T.*=con nucleo fortemente inciso, a forma di ferro di cavallo; *S*=con nucleo polimorfo o segmentato; *MKW.*=indice della deviazione nucleare dei monociti, calcolato dividendo la somma dei monociti delle classi *R.* e *W.* per la somma di quelli delle classi *T.* e *S.*

La parte superiore della tabella riguarda gli individui portatori dell'Anomalia di Pelger-Huët; la parte inferiore i non portatori.

tutti gli altri hanno una formula pressochè normale, se si eccettui una lieve monocitosi nei numeri 6 e 7.

E' caratteristica in tutti gli individui Pelger la grande frequenza di stabkernige neutrofili di tipo Pelger (PSt); cioè delle forme di passaggio dal metamielocita (MMc) al bisegmentato (2S.), con nucleo unico a forma di bisaccia (tav. 2, fig. 13); tali forme mancano invece negli individui normali o sono così scarse (come nei numeri 11 e 12) che si può pensare a coincidenze eccezionali del polimorfismo nucleare normale, o ad alterazioni dovute alla stessa meccanica dello striscio.

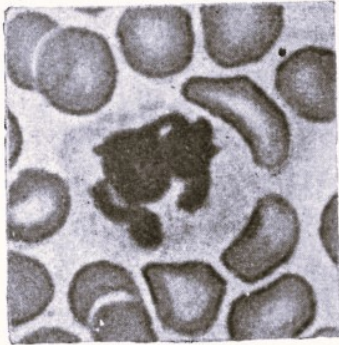
L'indice della deviazione nucleare, calcolato dividendo la somma di tutti i neutrofili a nucleo indiviso (mielociti, metamielociti, stabkernige) per la somma di tutti i neutrofili a nucleo segmentato è risultato sempre elevatissimo in tutti gli individui portatori dell'Anomalia, con fortissime oscillazioni individuali (da 1,40 a 4,36!) mentre negli individui normali della stessa famiglia ha presentato valori normali (tra 0,09 e 0,29); il solo n. 23, bambina di 6 anni, aveva un indice di 0,48.

Per quanto riguarda la formula degli eosinofili, si osserva anche qui una forte deviazione a sinistra dell'indice nucleare negli individui-Pelger rispetto ai normali, anche quando in questi ultimi sia presente una notevole eosinofilia, come nei numeri 16 e 23. Il reperto di mielociti e metamielociti eosinofili in circolo è avvenuto con una certa frequenza negli individui-Pelger, ma non nei normali. Però la particolare morfologia del nucleo degli eosinofili normali, la regolarità dei loro segmenti nucleari (tav. 1, fig. 10-12) e la loro evoluzione morfologica, per cui si passa dal MMc al 2S. per un processo di assottigliamento del nucleo nella sua parte centrale così come avviene per tutte le cellule-Pelger (come vedremo in seguito), fa sì che anche tra gli individui normali si riscontrino cellule eosinofile PSt con una certa frequenza, al contrario di quanto avviene per i neutrofili, la cui segmentazione nucleare, negli individui normali, avviene per una frammentazione irregolare del nucleo allungato e contorto.

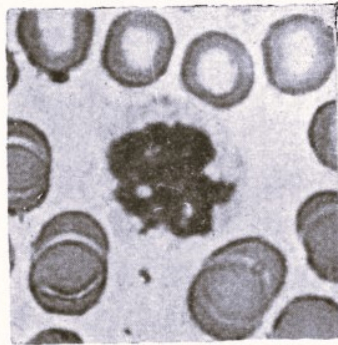
I basofili degli individui-Pelger dimostrano, ad un esame superficiale, una maggiore regolarità della forma esterna del nucleo (tav. 1, fig. 4-6) rispetto ai basofili degli individui normali (tav. 1, fig. 1-3); essi non presentano tuttavia nessun carattere decisivo che permetta di distinguerli isolatamente e con certezza dai basofili normali, più irregolari. Ciò anche perchè la forma nucleare dei basofili normali è quanto mai varia, pur essendo frequenti le forme con nucleo apparentemente non segmentato. D'altra parte la rarità di questi elementi non permette di osservare un gran numero; resta pertanto difficile confermare i dati di poche osservazioni.

I basofili riprodotti nelle tavole furono fotografati da strisci fissati con alcool metilico e colorati con il Romanowsky; questa colorazione non

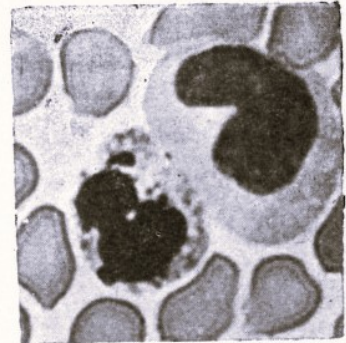
TAVOLA 1.



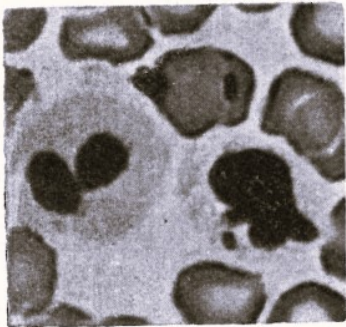
1



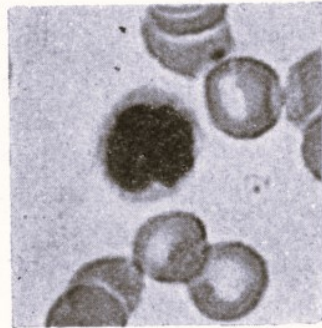
2



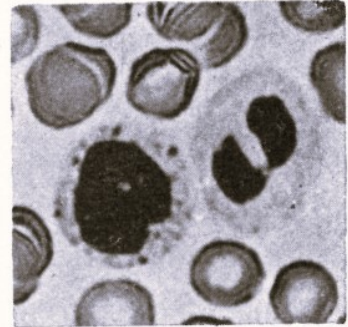
3



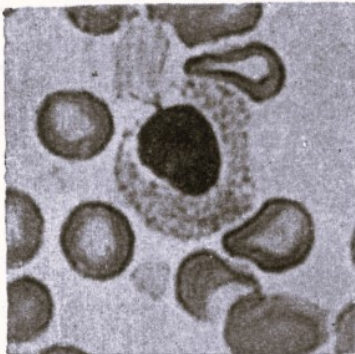
4



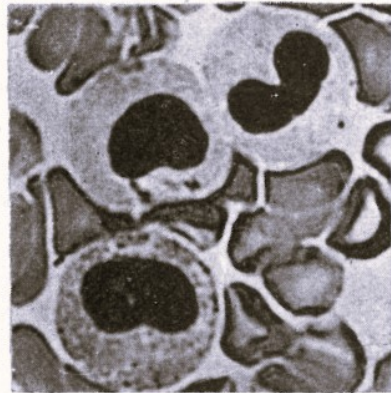
5



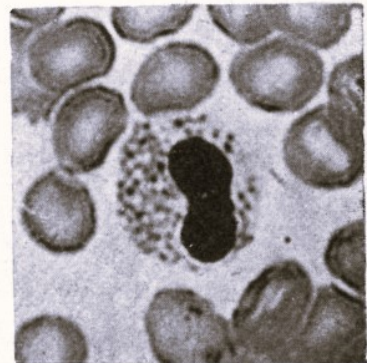
6



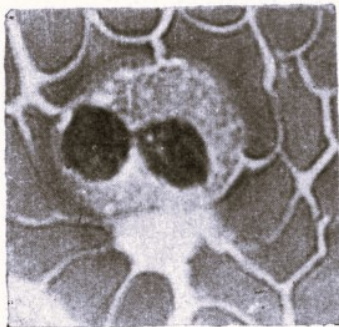
7



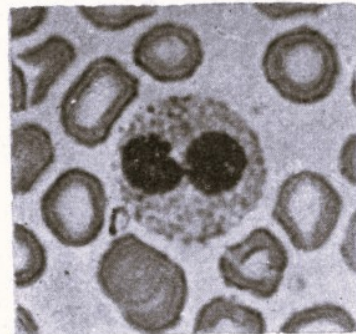
8



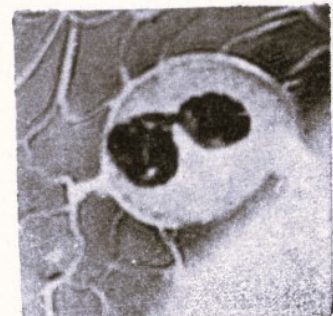
9



10



11



12

mette in evidenza le granulazioni basofile specifiche che spesso, nei preparati colorati con il May-Gruenwald Giemsa impediscono di distinguere la forma del nucleo.

I monociti-Pelger, considerati isolatamente, non presentano nessun carattere morfologico che li distingue da quelli di individui normali. Però, quando se ne contino un gran numero, tenendo presente lo schema nucleare proposto da Arneth, si osserva che in tutti gli individui-Pelger l'indice nucleare dei monociti è deviato notevolmente verso sinistra rispetto agli individui normali (vedi tab. I), in quanto le cellule R. e W. prevalgono in ogni caso su quelle T. e S.

I linfociti sono gli unici elementi bianchi nei quali non risulta visibile nessuna variazione morfologica negli individui-Pelger.

Lo stesso deve dirsi a proposito degli eritrociti e delle piastrine, nonostante che i megacariociti, come vedremo parlando del midollo osseo, abbiano anch'essi negli individui-Pelger, una struttura nucleare esterna semplificata, senza segmentazione.

Altri fatti ed osservazioni particolari verranno riferiti in seguito, discutendo le questioni relative all'A.P.-H. sulla base dei dati riferiti dagli Autori e delle loro interpretazioni.

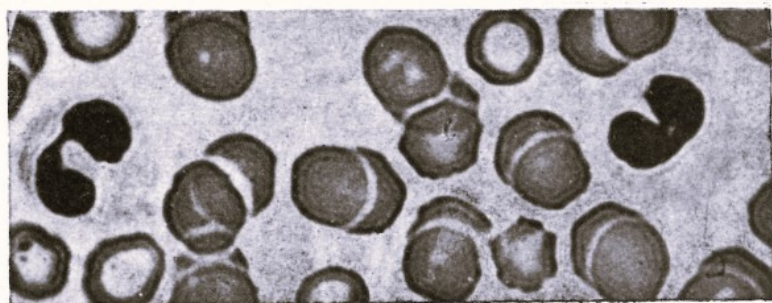
STORIA E DIFFUSIONE DELLA A. P.-H.

L'Anomalia vien detto di Pelger-Huët in omaggio al contributo dato dai due olandesi alla scoperta e al significato ereditario dell'Anomalia.

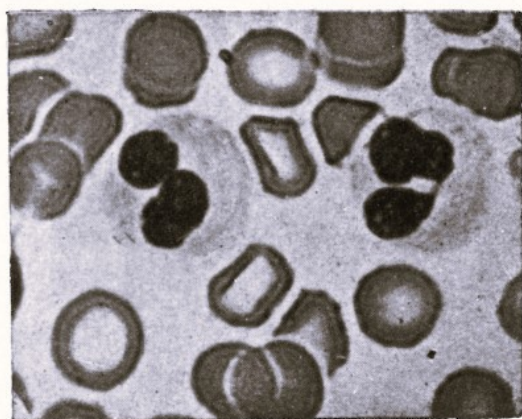
Per il primo Pelger ⁽²⁾ ne descrisse nel 1930 due casi: una donna di circa 30 anni, affetta da tumore di milza e da una inspiegabile cachessia senza fondamento clinico rilevabile che venne a morte per codesta malattia; e un vecchio uomo, anche con grande tumore di milza (un po' del cui materiale, estratto con puntura e inoculato in cavia provocò in essa una t.b.c.) che pure venne a morte; ambedue i casi attirarono l'attenzione di Pelger perchè all'esame del sangue risultò che i granulociti neutrofili erano prevalentemente forme con nucleo a bastoncino (stabkernige), di aspetto corto, tozzo e con un leggero assottigliamento da una parte, nel centro. Solo una minor parte dei granulociti si assottigliava più profondamente, fino alla formazione di due segmenti, propriamente di ugual volume e rotondi, che rimanevano in collegamento per lo più mediante un sottilissimo filamento (2S.); una maggior segmentazione mancava in modo quasi assoluto. Anche i rari basofili ed eosinofili avevano lo stesso tipo, affatto abnorme. Pelger pensò ad una forma irritativa del midollo osseo, forse legata alla t.b.c., che si manifestava con tale imponente deviazione a sinistra del quadro nucleare, e considerò il reperto come

(2) PELGER K., cit. da HUËT.

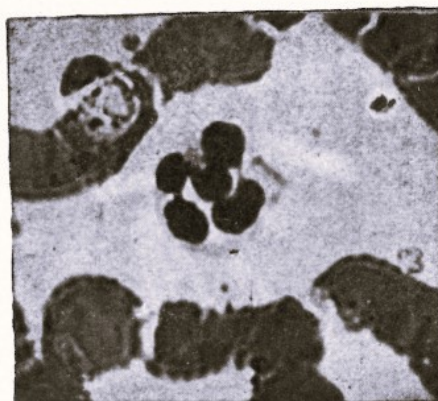
TAVOLA 2.



13



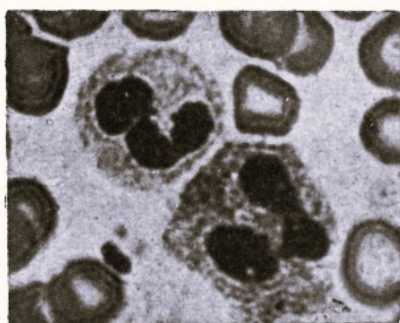
14



15



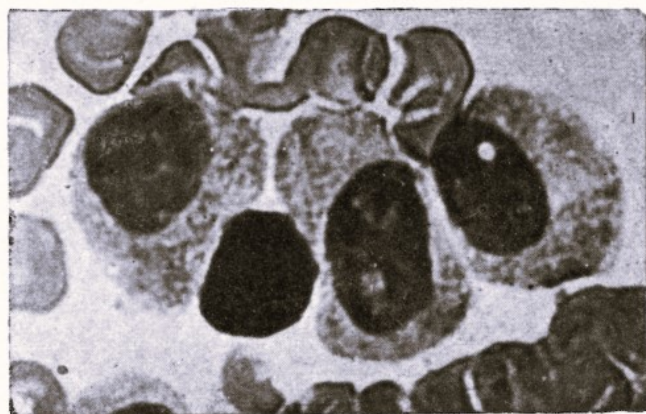
16



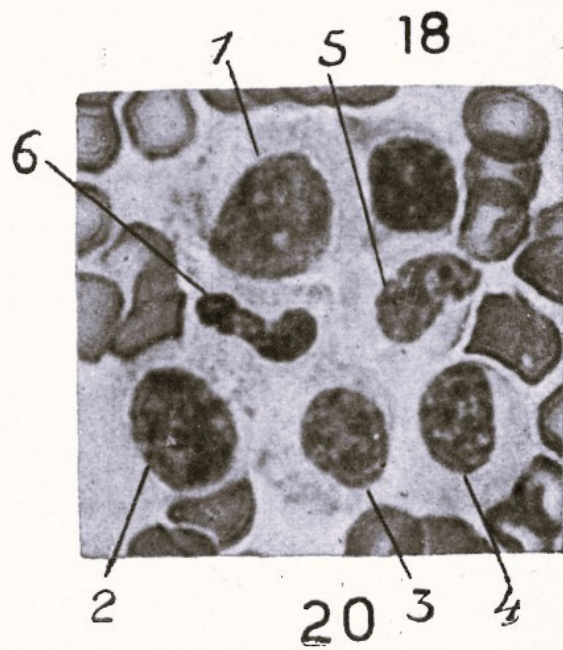
17



18



19



«signum mali hominis» dato l'esito fatale della malattia nei suoi due pazienti.

Nel 1932 Pelger ricevette dal pediatra olandese Huët un striscio di sangue, prelevato da una bambina olandese di 10 anni, sospetta di t.b.c. polmonare (fu in seguito fatta diagnosi di semplice bronchiectasia per avere un giudizio sull'inspiegabile quadro ematico, fortemente deviato a sinistra, che la bambina presentava costantemente).

Pelger riconobbe subito il particolare quadro ematico che egli aveva già descritto; e poichè la bambina si rivelò essere la nipote della sua prima paziente, intraprese subito delle ricerche familiari.

Huët ⁽³⁾ pubblicò la genealogia di questa e di altre due famiglie olandesi da lui nel frattempo ritrovate, e riscontrando l'Anomalia in individui appartenenti a tre generazioni successive, stabilì che essa colpiva anche individui perfettamente sani, e che era trasmissibile ereditariamente. In una di queste famiglie egli rilevò in tutti i membri portatori dell'Anomalia, una maggiore tendenza alla trisegmentazione, potendo i granulociti a 3 segmenti raggiungere il 6-9% di tutti i leucociti. Egli non rilevò nessun particolare comportamento da parte degli altri elementi bianchi nè del numero dei globuli bianchi e rossi per mm³ di sangue; solo rilevò una tendenza alla linfocitosi (relativa o assoluta) e mise questo rapporto in rapporto col fatto che si trattava di famiglie con tendenza alla t.b.c. o con affezioni tubercolari in atto.

Nello stesso anno Burger ⁽⁴⁾ descrisse altre due famiglie, in una delle quali l'Anomalia era stata trasmessa dal nonno; era il primo caso che dimostrava che la linea maschile poteva servire come portatrice ereditaria, nello stesso modo di quella femminile, che era stata accertata da sola nelle famiglie precedentemente studiate.

V. Schilling ⁽⁵⁾ dall'esame di questi casi dedusse per il primo che l'Anomalia, a quanto risultava, veniva trasmessa secondo una regolare ereditarietà mendeliana dominante. Nello stesso anno 1932, Jordans ⁽⁶⁾ descrisse un'altra famiglia olandese. Fu solo nel 1933 che comparvero le descrizioni di primi casi di famiglie portatrici dell'Anomalia, di nazionalità diversa dall'olandese; e precisamente Undritz ⁽⁷⁻⁸⁾, descrisse una famiglia svizzera, Schilling ⁽⁵⁾ riportò i casi di famiglie ritrovate da Weigeldt-Furth in Germania e da V. Schilling stesso in Cecoslovacchia. Poi Naegeli descrisse altre famiglie in Svizzera, Leitner e Van Leeuwen ⁽⁹⁾

⁽³⁾ G. J. HUËT, Kl. Wschr., 11, 1264 (23 luglio 1932).

⁽⁴⁾ G. C. BÜRGER, Ndl. Tschr. Geneesk., 76, 5342 (1932).

⁽⁵⁾ V. SCHILLING, Dtsch. med. Wschr., 59, 274 (12 maggio 1933).

⁽⁶⁾ G. H. J. JORDANS, Ndl. Tschr. Geneesk., 77, 47 (1932).

⁽⁷⁾ E. UNDRITZ, Schw. med. Wschr., 63, 286 (25 marzo 1933).

⁽⁸⁾ E. UNDRITZ, Schw. med. Wschr., 64, 10 (6 gennaio 1934).

⁽⁹⁾ J. LEITNER e J. J. VAN LEEUWEN, Kl. Wschr., 14, 17 (5 gennaio 1934).

ancora in Olanda, poi Dietzel ⁽¹⁰⁾ descrisse due famiglie e Zundel ⁽¹¹⁾ una famiglia in Germania. Peterson ⁽¹²⁾ descrisse per il primo l'Anomalia nella razza gialla, in una famiglia cinese. Den Hartog Jager ⁽¹³⁾ inviò nel 1936 a V. Schilling uno striscio di sangue di un giavanese che egli aveva eseguito nel 1927, ma che, in quel tempo, non aveva saputo interpretare; e Schilling riscontrò che si trattava di A. P.-H. Poi ancora Stahel ⁽¹⁴⁻¹⁵⁾ ne descrisse un caso in Svizzera; Alieff e Reekers ⁽¹⁶⁾ e Zundel ⁽¹⁷⁾ ne ritrovarono altre famiglie in Germania. Chevallier e Ely ⁽¹⁸⁾ descrissero il primo caso francese. Kokubo ⁽¹⁹⁻²⁰⁾ ritrovò le prime due famiglie giapponesi; Tileston ⁽²¹⁾ il primo caso in America, in una famiglia di origine inglese. Poi ancora Hadorn e Blum ⁽²²⁾ un caso in Svizzera e Leitner ⁽²³⁾ un'altra famiglia olandese; in Svizzera Huber ⁽²⁴⁾ descrisse un'altra famiglia portatrice dell'Anomalia, uno dei cui membri era contemporaneamente affetto da mielosi cronica.

A tutt'oggi oltre 40 famiglie sono state accertate o descritte, e più di 100 portatori dell'Anomalia individuati.

Undritz ⁽²⁵⁾ ha trovato che l'Anomalia di P.-H. è presente, con le stesse caratteristiche e la stessa dominanza, anche nei conigli.

Circa la frequenza dell'A. P.-H. nell'uomo, Undritz ⁽²⁶⁾ fa un apprezzamento approssimativo che essa sia presente in un caso su 1000 normali. Io stesso ho ritrovato l'A. P.-H. in 3 individui su poco più di 3000 esaminati; ciò confermerebbe la cifra data da Undritz.

Ho avuto notizia che Nachtsheim sta compiendo un'indagine statistica sugli individui-Pelger in Germania e a Berlino in particolare.

Mi pare opportuno mettere in rilievo questa relativa frequenza con cui l'Anomalia si presenta, poichè essa sta ad indicare che è necessario che il medico che si accinga ad un esame ematologico debba esserne edotto

(10) K. DIETZEL, Inaug. Dissertation, Erlangen (1935).

(11) W. ZUNDEL, Fol. Haemat., 54, 1 (1935).

(12) R. F. PETERSON, Amer. J. clin. Path., 5 (maggio 1935).

(13) DEN HARTOG JAGER, Med. Welt., 10, 933 (11 luglio 1936).

(14) R. STAHEL, Inaug. dissertation, Zürich (1936).

(15) R. STAHEL, Schw. med. Wschr., 67, 308 (1 aprile 1937).

(16) M. ALIEFF e R. REEKERS, Kl. Wschr., 15, 1522 (17 ottobre 1936).

(17) %. ZUNDEL, Dtsch. Arch. klin. Med., 179, 151 (1937).

(18) P. CHEVALIER e Z. ELY, Le Sang. 10, 398 (1936).

(19) Y. KOKUBO, Tohoku J. exper. Med., 29, 519 (1936).

(20) Y. KOKUBO, Tohoku J. exper. Med., 36, 1 (1939).

(21) W. TILESTON, Ann. int. Med. (Am.), 1, 675 (1937).

(22) HADORN e BLUM, Helv. med. Acta, 5, 93 (1938).

(23) J. LEITNER St., Fol. Haemat., 60, 329 (1938).

(24) W. HUBER, Schw. med. Wschr., 69, 556 (17 gennaio 1939).

(25) E. UNDRITZ, Schw. med. Wschr., 69, 1177 (18 novembre 1939).

(26) E. UNDRITZ, Schw. med. Wschr., 74, 995 (23 settembre 1944).

per evitare deduzioni diagnostiche errate, qualora interpretasse il relativo quadro ematico come « rigenerativ » nel senso di V. Schilling, e quindi come espressione di fatti morbosi o settici di fatto inesistenti.

Oltre a ciò, l'A. P.-H. presenta un indubitato valore nel campo della medicina forense e della eugenetica, come vedremo in seguito, a proposito degli omozigoti-Pelger.

Ricordo qui che tutti i casi umani di A. P.-H. fino ad ora riportati sono individui-Pelger eterozigoti, figli cioè di un genitore-Pelger ed un genitore normale.

MORFOLOGIA LEUCOCITARIA

Neutrofili. — La fortissima deviazione a sinistra dell'indice nucleare è uno dei dati specifici più evidenti dell'Anomalia. La deviazione però è diversa nei vari portatori, e il suo indice (ricavato come anzidetto) può variare da 1,40 a 4,36. Ciò sta ad indicare che nei vari individui esistono in circolo proporzioni variabili di neutrofili segmentati e non segmentati. Inoltre, mentre la maggior parte degli individui non presentano neutrofili con nucleo diviso in più di due segmenti, ne esistono altri in cui sono reperibili neutrofili a tre segmenti ma sempre in quantità limitata (4% Zundel; 6-9% Huët). In due soli individui-Pelger della famiglia da me descritta ho trovato trisegmentati nella proporzione rispettivamente del 3,4% e dell'1,4% dei neutrofili.

Altro dato caratteristico dei neutrofili-Pelger è la presenza delle particolari forme a nucleo non segmentato, dette « Pea-nut », « stabkernige » o « Pelger-stabkernige » (PSt) (tav. 2, fig. 13) col nucleo a forma cioè di nocciolina americana o di bisaccia.

Queste forme sono caratterizzate dal fatto che i nuclei, lunghi all'incirca quanto quelli dei metamielociti, hanno la parte centrale assottigliata prevalentemente da un lato, mentre le estremità sono rimaste grosse e globose. Queste forme, esistenti solo nel sangue degli individui-Pelger e in percentuale preponderante, sono importanti anche perchè dimostrano il particolare processo di segmentazione dei neutrofili-Pelger. Infatti nei neutrofili normali il passaggio da metamielocita a segmentato avviene attraverso la fase di stabkernige nella quale il nucleo, originariamente incurvato, ma ancora piuttosto corto e regolare del metamielocita, si allunga e si assottiglia ripiegandosi spesso in più punti. E' facile in questo stadio vedere che il nucleo è strozzato in uno, due, tre o più punti, e ciò fa prevedere la successiva divisione che avverrà più o meno contemporaneamente o in tempi successivi in quei punti. Nell'Anomalia P.-H. si passa invece dalla fase di MMc. a quella di 2S. attraverso il PSt., una forma cioè che, come è stato detto, è caratterizzata dall'assottigliamento solo da un lato del nucleo nella sua parte centrale, senza

allungamento nè ripiegamento in più punti e senza assottigliamento delle estremità. Questo processo porta di conseguenza alla formazione di nuclei a 2 segmenti, regolari e di massa all'incirca equivalente (tav. 2, figg. 4-12). Eccezionalmente si notano dei PSt, che presentano un'assottigliamento in un punto situato all'incirca tra il terzo medio e un terzo laterale del nucleo (tav. 2, fig. 20); oppure un'assottigliamento contemporaneo in due punti alla congiunzione del terzo medio con i terzi laterali (tav. 2, figg. 17 e 19). Sono questi verosimilmente i rari casi che portano alla formazione

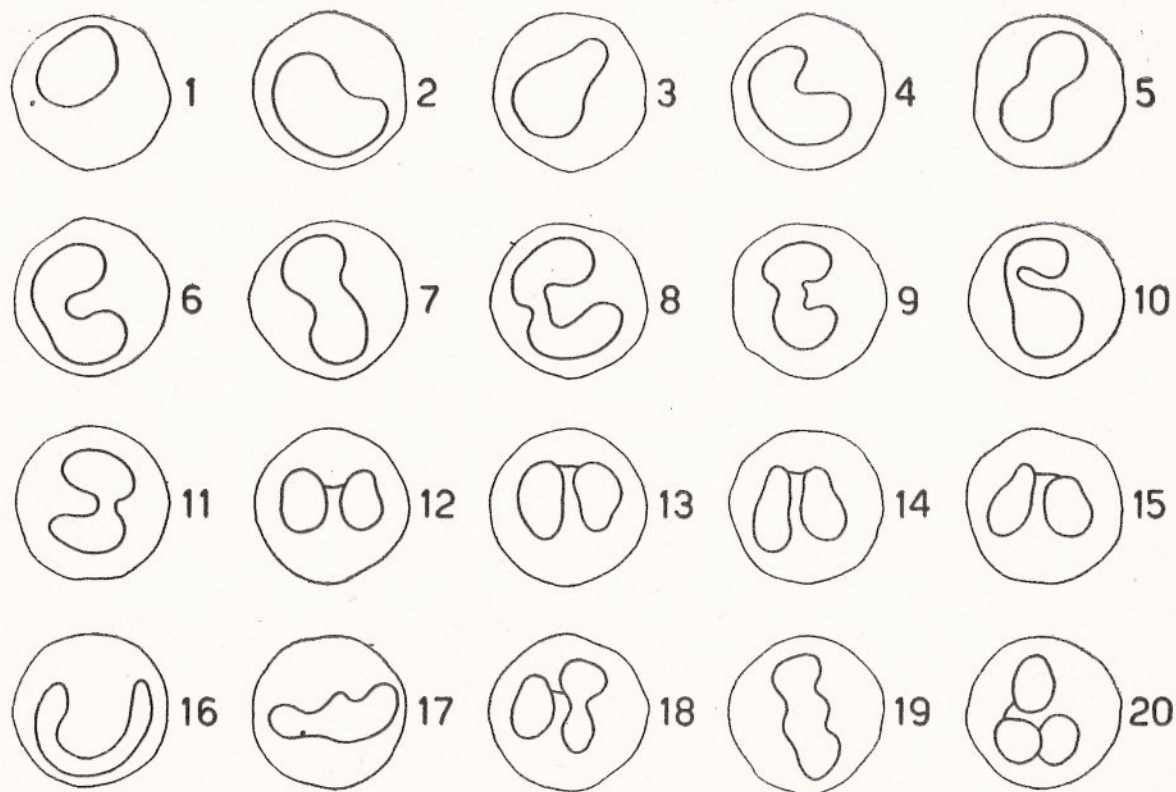


FIG. 2. — Schema dell'evoluzione del nucleo dei neutrofili dell'A.P.-H.
(da disegni in camera lucida di elementi dal vero).

di trisegmentati-Pelger (tav. 2, fig. 20; tav. 2, fig. 14) o in due fasi di divisione successiva o contemporaneamente. Anche in questo caso i segmenti che risulteranno saranno di forma regolare e di dimensioni all'incirca uguali.

In uno striscio di sangue di un individuo-Pelger della famiglia italiana ho osservato un neutrofilo gemellare che presentava due nuclei di tre segmenti ciascuno (tav. 2, fig. 15). Vedi a questo proposito anche Unditz ⁽⁴²⁾.

Talvolta si osserva — ma è una rara evenienza — un allungamento ed assottigliamento di tutto il nucleo prima dell'accenno della divisione (tavola 2, fig. 16); ma anche quando ciò avviene, il fenomeno non è mai così pronunciato come negli stabkernige normali, la forma del nucleo è sempre piuttosto regolare, ed esso non è mai ripiegato su se stesso in più punti.

La fig. 2. riproduce lo schema della forma esterna del nucleo dei neutrofilo nell'A. P.-H. nella serie della loro verosimile evoluzione ed offre una immagine di quanto è stato ora esposto.

Circa la struttura interna del nucleo, Burger (4) rilevò che la sostanza nucleare è addensata in grumi spessi, il margine nucleare è colorato più intensamente e rimane separato quasi fosse un guscio dalla massa centrale per mezzo di una zona di sostanza meno compatta. Nella massa nucleare sono reperibili quasi sempre delle zone rotondeggianti assai intensamente colorate, situate al centro di ciascun segmento nei nuclei segmentati, oppure, in quelli non segmentati, alle estremità, in corrispondenza del centro di quella parte del nucleo destinata a diventare segmento. Undritz (27-28) interpreta tali zone — che egli riscontra nel 100% dei nuclei degli eosinofili e nel 50% dei nuclei dei neutrofilo-Pelger, e che rappresentano un'altra delle caratteristiche morfologiche notevoli delle cellule-Pelger — come residui dei nucleoli e giustifica la loro persistenza adducendo il fatto che tutta la struttura cromatinica delle cellule-Pelger è a zolle grossolane e pertanto quelle zolle che si addensano nelle zone nucleolari non potrebbero, a causa della loro particolare coerenza, essere demolite nella successiva maturazione nucleare. Undritz fa anche notare che tali zone «post-nucleolari» sono meglio visibili a fresco, quando cioè non sono ricoperte dal colorante. Egli distingue pertanto i «nucleoli giovanili» o veri nucleoli (che si colorano in azzurrino col Giemsa) e i «nucleoli pignotici» (violetti). La cromatina nucleare, addensandosi durante la maturazione del nucleo, avvolgerebbe come in una capsula il nucleolo giovanile, e quest'ultimo o scomparirebbe, scomparendo poi anche la capsula cromatinica, o sarebbe conservato, divenendo un ammasso cromatinico, come avviene nel 50% dei neutrofilo-Pelger e solo nel 10-15% di quelli normali.

Ma Arneth (29-30) non condivide codesta interpretazione, tanto più che le zone di addensamento cromatinico sono reperibili anche in neutrofilo normali, seppure più piccole e con minore frequenza. Schilling li chiama «nucleoli cromatinici» senza voler dare a questo termine alcun senso interpretativo.

Secondo il mio punto di vista la interpretazione di Undritz non rende conto dei seguenti fatti: 1) perchè le zone di addensamento «pseudonucleolari» non sono mai più di due per ciascun nucleo, mentre i veri nucleoli sono originariamente in numero maggiore; 2) perchè gli addensamenti pseudo-nucleari sono presenti anche negli individui normali in quei

(27) E. UNDRITZ, Dtsch. med. Wschr., 63, 1686 (1937).

(28) E. UNDRITZ, Fol. Haemat., 56, 416 (1937).

(29) J. ARNETH, Fol. Haemat., 57, 353 (1937).

(30) J. ARNETK, Dtsch. med. Wschr., 64, 385 (1938).

segmenti dei nuclei dei neutrofili che hanno mantenuto un certo volume ed una forma regolare più o meno sferica, e sono visibili, per quanto di volume ridotto e di forma irregolare, anche in molti dei segmenti più piccoli di volume; 3) che le cellule ematopoietiche durante le frequenti mitosi a cui vanno incontro subiscono un rimpasto di tutta la struttura nucleare.

Dalle mie osservazioni sarei portato a pensare che gli addensamenti pseudo-nucleolari siano formazioni secondarie, cioè zone di addensamento di una particolare sostanza nucleare che si viene formando con la picnosi del nucleo e la cui raccolta in masserelle di volume apprezzabile è possibile solo quando il segmento nucleare è sufficientemente ampio e maturo. Si tratterebbe quindi di un fenomeno normale che nell'A. P.-H. è particolarmente visibile in quanto coesistono i due elementi che lo favoriscono: la precoce picnosi nucleare e l'impedimento alla divisione del nucleo oltre i due segmenti, che restano pertanto ampi e di forma assai regolare.

E' verosimile che la sostanza che forma gli addensamenti pseudo-nucleolari sia la stessa che forma i corpi eterocromatici studiati da La Cour ⁽³¹⁾ i quali, secondo le due osservazioni sui globuli bianchi nei conigli, verrebbero in buona parte espulsi durante la maturazione-segmentazione nucleare dei granulociti. Secondo La Cour i nucleoli giovanili sarebbero ricchi di acido ribosinucleico, mentre i corpi eterocromatici conterebbero l'acido desossiribosinucleico. Vi sarebbe quindi una relazione funzionale tra nucleoli ed eterocromatina che, in un certo senso, confermerebbe l'ipotesi di Undritz, pur lasciando insolute le obiezioni sopra esposte.

Ma è certo che la conformazione interna del nucleo, d'aspetto picnotico e con la cromatina disposta a grumi grossolani di ogni tipo di neutrofili-Pelger circolante (anche dei rarissimi mielociti) è ben diversa da quella dei corrispondenti neutrofili normali (specialmente nei metamielociti e mielociti) in cui la cromatina appare ancora relativamente lassa, molto più uniformemente distribuita e non è così intensamente colorabile a zolle.

Appunto ad una tale disposizione a zolle grossolane della cromatina nei nuclei delle cellule-Pelger, Undritz attribuisce la mancata segmentazione del nucleo, poichè, a suo giudizio, gli ammassi cromatinici sarebbero così coerenti, che il nucleo riuscirebbe a dividersi al massimo in due segmenti. Questa affermazione è criticabile 1) perchè i nuclei dei neutrofili-Pelger riescono a dividersi spesso in due e talvolta anche in tre segmenti che sono anzi caratterizzati dalla eccezionale regolarità della

(31) L. F. LA COUR, Proc. R. Soc. Edimburgh, (Sect. B, 62, I, 73 (1944).

loro forma esterna; 2) perchè anche i neutrofili normali maturi mostrano una simile disposizione cromatinica a zolle, se pure più piccole e meno evidenti a causa della maggiore segmentazione e della irregolarità di forma del nucleo. Credo pertanto che la particolare e limitata segmentazione dei neutrofili-Pelger sia condizionata primitivamente da un fattore genetico che agisce sul meccanismo di segmentazione del nucleo, indipendentemente dalla disposizione e dalla coerenza della cromatina.

E' indubitato tuttavia — e questo è un altro elemento caratteristico importante — che la struttura interna di quei neutrofili-Pelger la cui forma esterna potrebbe far supporre uno stadio di immaturità (mielociti, metamielociti), svela al contrario la maturità di tali elementi. Esiste cioè, come si è detto, una dissociazione tra forma esterna e maturazione nucleare.

E' pertanto pienamente giustificato l'uso dei termini «pseudo-mielociti» e «pseudo-metamielociti» proposti da Undritz e da Kokubo, per indicare quelle cellule il cui aspetto esterno nucleare non corrisponde ad una normale relativa immaturità cellulare. Pseudo-mielociti (PMc), pseudo-metamielociti (PMMc), cellule a nocciolina americana (PSt) con nucleo più o meno incurvato e assottigliato al centro, cellule a due (P2S), raramente a tre (P3S) segmenti regolarmente rotondeggianti o piriformi, collegati da una sottilissima briglia, rappresentano l'insieme dei neutrofili presenti nei casi di A. P.-H., e possono pertanto essere comprese tutte nella definizione di «cellule-Pelger».

Dalle considerazioni sopra esposte deriva che anche la deviazione nucleare a sinistra è soltanto formale e non sostanziale: è bene pertanto definirla come «pseudo-deviazione» e dare al quadro ematico il titolo di «pseudo-rigenerativo» (Schilling).

Per quanto riguarda il citoplasma dei neutrofili, Undritz ⁽³²⁾ e Schilling affermano che le granulazioni sono fortemente marcate; ma Arneth non conferma questo dato, sulla base delle stesse figure riportate da Undritz. Nei miei casi, alcuni presentavano granulazioni ben nette, altri appena visibili, pur essendo stati tutti gli strisci colorati nello stesso modo.

Kokubo ⁽²⁰⁾ e Leitner ⁽²³⁾, praticando la reazione perossidasi sulle cellule-Pelger, ne confermarono la piena maturità, in quanto tale reazione dimostrava anche negli PMc e PMMc circolanti la stessa intensità e la stessa distribuzione in granuli delle stesse dimensioni che nei poli-segmentati di individui normali.

Le reazioni perossidasiche da me eseguite sugli strisci di sangue e di midollo osseo di individui-Pelger hanno confermato i dati qui riferiti.

Ugualmente normali e maturi si dimostrarono i neutrofili-Pelger nei confronti della capacità fagocitaria, che Leitner saggiò sia verso bacilli

(32) E. UNDRITZ, Dtsch. med. Wschr., 64, 385 (1938).

tubercolari umani e bovini, sia verso granuli coloranti. In particolare i mielociti con struttura interna matura, i PMMc, i PSt e i P2S fagocitarono attivamente; al contrario gli elementi veramente immaturi (mieloblasti, promielociti e mielociti immaturi) che vennero immessi in circolo a seguito dello stimolo provocato da una iniezione di Pyrifer, non dimostrarono nessuna attività fagocitaria.

Questo fatto è importante perchè è l'unico elemento sul quale può basarsi finora chi prospetti l'ipotesi di una minore resistenza degli individui-Pelger alle infezioni.

Una qualunque causa naturale (infezione) o artificiale (iniezione di latte, Pyrifer, tubercolina) capace di produrre una deviazione a sinistra dell'indice nucleare di un individuo normale, provoca negli individui-Pelger una ulteriore deviazione a sinistra, con la comparsa in circolo di forme veramente immature e per forma esterna e per struttura nucleare interna (rarissimi mieloblasti, promielociti, mielociti immaturi), di forme cioè che normalmente non esistono in circolo neppure negli individui-Pelger.

Queste esperienze, eseguite da Zundel, Stahel, Leitner e da me (con Pyrifer), confermano che il quadro ematico-Pelger è un quadro di normalità per l'individuo-Pelger, il quale reagisce agli stimoli che agiscono sul suo complesso leucocitario allo stesso modo e con lo stesso rapporto degli individui normali, ma con la differenza che ciò si manifesta con diverso punto di partenza, come su gradi diversi di una stessa scala, per ciò che riguarda la forma esterna, congenitamente determinata, del nucleo dei leucociti.

Undritz e Stodtmeister ⁽³³⁾ affermano che il citoplasma e il nucleo dei leucociti dei portatori dell'Anomalia, presentano frequentemente dei vacuoli. Le mie osservazioni non concordano su questo punto, poichè, nei casi-Pelger da me osservati, i vacuoli citoplasmatici e nucleari, sia nel sangue periferico che nel midollo osseo, sono stati molto rari, così come lo sono negli individui normali. Del resto nessuno stato irritativo di altro genere è dimostrabile nel sistema emolinfopoietico o nel SRE degli individui-Pelger.

Eosinofili. — Già Pelger e Huët avevano osservato che gli eosinofili prendono parte, insieme ai neutrofilo, all'A. P.-H. Ciò è stato confermato da tutti gli altri ricercatori. Però, nel caso degli eosinofili, la differenza tra cellule-Pelger e cellule normali non è così netta, ed occorre esaminare non un solo, ma parecchi eosinofili per convincersi della partecipazione di questo tipo di cellule all'Anomalia.

Infatti, negli individui normali, il modo di segmentazione del nucleo degli eosinofili e la forma dei segmenti che ne risultano, differiscono dal

⁽³³⁾ R. STODTMEISTER, Dtsch. Arch. klin. Med., 179, 159 (1937).

modo di segmentazione e dalla forma dei segmenti nucleari dei neutrofili; mentre sono molto simili, nella maggior parte dei casi, a quelli dei neutrofili-Pelger. Infatti, osservando l'evoluzione della forma esterna nucleare degli eosinofili, dal MMc al 2S, si può notare che nella massima parte dei casi essa si svolge per un assottigliamento della parte media del nucleo, prevalentemente da un lato, rimanendo pressochè invariato il volume delle estremità nucleari, fino a che si formano i due segmenti, i quali, come nei neutrofili-Pelger, hanno la forma di due sfere più o meno regolari, riunite da una sottile briglia (tav. 1, figg. 10 e 12).

E' rarissimo invece il reperto di stabkernige eosinofili, con il nucleo a bastoncino allungato, ripiegato e contorto come è invece la regola per i neutrofili normali.

Anche negli eosinofili normali si ritrova quindi con una certa frequenza la forma nucleare del PSt, che avevamo descritta come caratteristica dei neutrofili-Pelger, come forma di passaggio tra il MMc e il 2S.

Anche per quanto riguarda la struttura interna del nucleo, gli eosinofili normali presentano con una certa frequenza (circa il 50%) delle zone di addensamento pseudo-nucleolari e una disposizione della cromatina a zolle abbastanza grossolane, chiaramente visibili data la regolarità e l'ampiezza dei segmenti nucleari.

Gli eosinofili-Pelger si distinguono quindi solo per la accentuazione di alcuni caratteri che, in misura più limitata, sono già presenti negli eosinofili normali. Tale accentuazione è rappresentata:

1) dalla forte deviazione a sinistra dell'indice nucleare per la prevalenza quasi costante degli elementi non segmentati (tav. 1, fig. 7-9) su quelli segmentati; 2) dalla presenza frequente in circolo di metamielociti (tav. 1, fig. 8) (eccezionali negli individui normali sani) e talvolta anche di mielociti (tav. 1, fig. 7) (del tutto assenti nei normali sani); 3) dall'assenza pressochè assoluta di eosinofili col nucleo diviso in più di due segmenti; 4) dalla presenza di formazioni pseudo-nucleolari nel nucleo di quasi tutti gli eosinofili (Undritz asserisce nel 100% degli elementi) e dalla struttura nucleare interna a zone grossolane chiaramente visibile anche negli elementi apparentemente immaturi in circolo (Mc, MMc).

Basofili. — Più controversa è la partecipazione dei basofili all'A. P.-H.

Mentre Pelger e Huët ammisero che anche i basofili avevano il particolare aspetto nucleare delle cellule-Pelger, Undritz dapprima rimase dubbioso, e poi negò la compartecipazione di tali cellule all'Anomalia. Zundel descrisse invece la deviazione a sinistra dell'indice nucleare dei basofili-Pelger e la forma particolare del loro nucleo. Alieff e Reekers osservarono la deviazione a sinistra, ma non rilevarono nessuna particolare struttura nucleare. Leitner, avendo osservato molte mast-Zellen, confermò la loro partecipazione all'Anomalia, per aver ritrovato per lo più cel-

lule con nucleo non segmentato, poco incurvato o ripiegato; egli asserisce però che è difficile distinguere i basofili-Pelger dai normali perchè la cromatina è scarsa e non lascia vedere gli ammassi a zolle caratteristici delle cellule-Pelger, le granulazioni molto intense ricoprono spesso il nucleo e rendono difficile l'osservazione; non rilevò nucleoli, (o pseudo-nucleoli).

In effetti la morfologia del nucleo dei basofili negli individui normali è notevolmente diversa da quella degli altri tipi di granulociti, ed è quindi difficoltoso esprimere un giudizio paragonando l'aspetto dei basofili con quello degli altri elementi. Nei basofili normali, infatti, a parte la scarsità della cromatina ed il suo aspetto diffuso nei nuclei colorati (nuclei slavati), senza zone di addensamento o di picnosi, è proprio diversa la forma esterna del nucleo, che è raramente segmentato, ma quasi sempre molto irregolare, con prolungamento, incavi, gemmazioni (tav. 1, fig. 1-3). Oltre a ciò la rarità di tali elementi toglie la possibilità di esaminarne un gran numero per trarne delle conclusioni definitive. Tuttavia, tenendo presente che le mie osservazioni sono state fatte su strisci colorati col Romanowsky, colorante che permette una migliore visione del nucleo perchè non colora le granulazioni specifiche basofile, ho potuto notare che la morfologia esterna del nucleo dei basofili-Pelger è costantemente più regolare e non presenta le anfrattuosità e il polimorfismo propri dei basofili degli individui normali (tav. 1, fig. 4-6).

Linfociti. — E' stata notata da alcuni ricercatori (Zundel, Alieff) una linfocitosi più o meno pronunciata nei portatori dell'Anomalia. Ciò può essere messo in relazione con la coincidenza di una infezione tubercolare o con uno stato di predisposizione alla tubercolosi dei soggetti esaminati da quei ricercatori. Infatti numerosi sono pure i casi nei quali non è stato dimostrato alcun aumento nel numero dei linfociti.

Per quanto riguarda la morfologia cellulare, non sono state riscontrate alterazioni che lasciassero supporre una compartecipazione dei linfociti all'Anomalia. Alieff e Reekers accennano vagamente al fatto che i nuclei dei linfociti in una famiglia-Pelger da loro descritta erano particolarmente ovali. Arneth descrive una deviazione a destra dell'indice nucleare dei linfociti negli individui-Pelger, ricavato da strisci di sangue forniti da Undritz, da Hadorn e Blum e da Alder, e appoggia su questa semplice osservazione la supposizione che l'Anomalia sia determinata da una compartecipazione *infettiva*, poichè, a suo giudizio, solo negli stati infettivi è possibile avere deviazioni in senso diverso degli indici nucleari dei diversi elementi leucocitari.

Undritz, d'altra parte, descrive delle cellule che egli chiama «plasma-cellule linfocitarie», che egli giudica caratteristiche dell'A. P.-H., in quanto sarebbero sempre presenti nei portatori dell'Anomalia, in piccola

percentuale (circa 2% degli elementi bianchi). Accanto a queste cellule, caratterizzate dall'essere piccole, con uno spazio (a tipo alone) attorno al nucleo e un protoplasma talvolta vacuolizzato con granulazioni azzurro scuro, la maggior parte dei linfociti ha aspetto del tutto uguale a quelli di individui normali.

Non posso condividere l'asserzione di Undritz sulla costanza delle « lymphozytäre Plasmazellen », non avendole riscontrate negli individui-Pelger da me osservati. Il loro aspetto (dalle riproduzioni e dai vetrini gentilmente inviati da Undritz) potrebbe suggerire che si tratti di cellule irritative, del tipo, ad esempio, di quelle che si riscontrano con notevole frequenza, nelle forme infettive ghiandolari da ultravirus.

Monociti. — La massima parte degli Autori non riconosce una partecipazione dei monociti all'A. P.-H. o riferisce di aver preso in considerazione questi elementi.

Undritz ha riconosciuto per il primo una diversità dei monociti-Pelger, ed asserisce che nel sangue periferico essi appaiono per lo più uniformi, a forma di « largo bumerang » e mancano di quella plurità di aspetti che essi hanno normalmente. Tischendorf ⁽³⁴⁾ asserisce che i monociti prendono parte all'Anomalia in quanto presentano nuclei per lo più rotondi, con addensamenti grossolani all'interno e alla periferia del nucleo. Kokubo, applicando la formula nucleare dei monociti, stabilisce, contrariamente all'asserzione di Arneith ⁽²⁹⁾ che nel sangue degli individui-Pelger delle famiglie da lui studiate, la deviazione a sinistra dell'indice nucleare dei monociti è spiccata; ma non ritrova altre particolarità morfologiche.

I miei reperti, come si è visto, corrispondono con quelli di Kokubo.

Midollo osseo - Mielogramma - Citologia midollare. — Nell'A. P.-H. si osserva anche una alterazione quantitativa e morfologica di alcune cellule ematopoietiche, in particolare della serie granulocitaria e dei megacariociti.

Per quanto riguarda le modificazioni del mielogramma, è difficile paragonare i risultati ottenuti dai vari Autori, stante la diversa nomenclatura usata, la diversa tecnica di preparazione degli strisci midollari, e il fatto che talvolta sono riportati dei mielogrammi, talaltra degli emomielogrammi. Comunque si avrebbe, secondo Stodtmeister ⁽³³⁾, Stahel ⁽¹⁵⁾ e Undritz ⁽²⁷⁾ un forte aumento dei mielociti semi-maturi (pro-mielociti?), dei mielociti, metamielociti e stabkernige; forte diminuzione dei segmentati. Invece Leitner ⁽²³⁾ e Tischendorf ⁽³⁴⁾ riscontrano un aumento dei mielociti maturi e dei metamielociti, e una diminuzione degli stabkernige e dei segmentati. Tutti sono concordi comunque nel ritenere che il midollo osseo nell'A. P.-H. assume un aspetto « mielocitario » (pseudo-mie-

⁽³⁴⁾ W. TISCHENDORF, *Fol. Haemat.*, 62, 254 (1939).

locitario» secondo Undritz, e con maggior ragione), nel senso che vi è una prevalenza di mielociti sulle fasi più mature. La definizione di Undritz ha maggiore giustificazione perchè i mielociti (pseudo-mielociti) nel midollo degli individui-Pelger hanno solo l'aspetto esterno del nucleo che corrisponde a questo nome, ma hanno età e funzione analoga a quella dei corrispondenti elementi morfologicamente più maturi, presenti in quantità maggiore nel midollo osseo normale. (Vedi i dati prima riferiti delle esperienze sulla fagocitosi e sulla reazione ossidasica).

Riportiamo qui da Undritz ⁽²⁷⁾ la tabella comparativa di vari mielogrammi ricavati da diversi portatori dell'A. P.-H.

TABELLA II.

MIELOGRAMMI (DA UNDRITZ)

	Normale (da Rohr)	P E L G E R				
		Portatori totali casi di:			Portatore	
		Stahel	Stodtmeister 1	2	Undritz	
Mieloblasti	0 — 3	0,4	2,2	0,4	0,6	0,8
Basofili	0 — 1	0,4	0,2	1,0	—	0,2
Eosinofili	2 — 7	2,6	6,4	2,6	4,2	6,2
<i>Neutrofili</i>						
Mielociti immaturi	1 — 8	16,6	11,2	4,2	10,6	11,8
» semimaturi	2 — 11	16,6	5,4	2,4	10,8	8,0
» maturi	2 — 17	34,0	34,6	45,2	23,4	8,8 + 2,8
Metamielociti	3 — 11	22,0	14,4	13,6	21,4	12,0 + 4,4
Stabkernige	35 — 50	11,8	8,0	9,0	14,6	10,4 + 1,6
2-Segmenti	11 — 29	5,4	12,4	3,0	3,6	8,8 + 2,2
3-Segmenti	11 — 29	—	—	—	—	8,6
4-Segmenti	11 — 29	—	—	—	—	5,0
5-Segmenti	11 — 29	—	—	—	—	0,4
Linfociti	2 — 19	6,6	5,2	15,0	8,4	7,0
Monociti	0 — 4	0,2	—	3,6	2,4	1,0

Reticolociti, megacariociti ed eritroblasti non mostrano alcuna particolarità quantitativa. Non fu tenuto conto delle cellule non identificabili. Le cifre in corsivo indicano le cellule-Pelger nel portatore parziale.

I dati dei mielogrammi di individui-Pelger qui sopra riferiti, per quanto poco confrontabili tra loro e con altri mielogrammi di individui normali per le ragioni anzidette, e che anche Lorenz ⁽³⁵⁾ parzialmente rileva, sono tuttavia interessanti perchè servono a stabilire quale è lo stadio nella evoluzione della serie granulocitaria, nel quale si manifesta l'inibizione alla normale evoluzione della forma esterna del nucleo nell'A. P.-H.; in altre parole, il momento in cui il gene-Pelger si manifesta fenotipicamente.

(35) LORENZ, cit. da LEITNER.

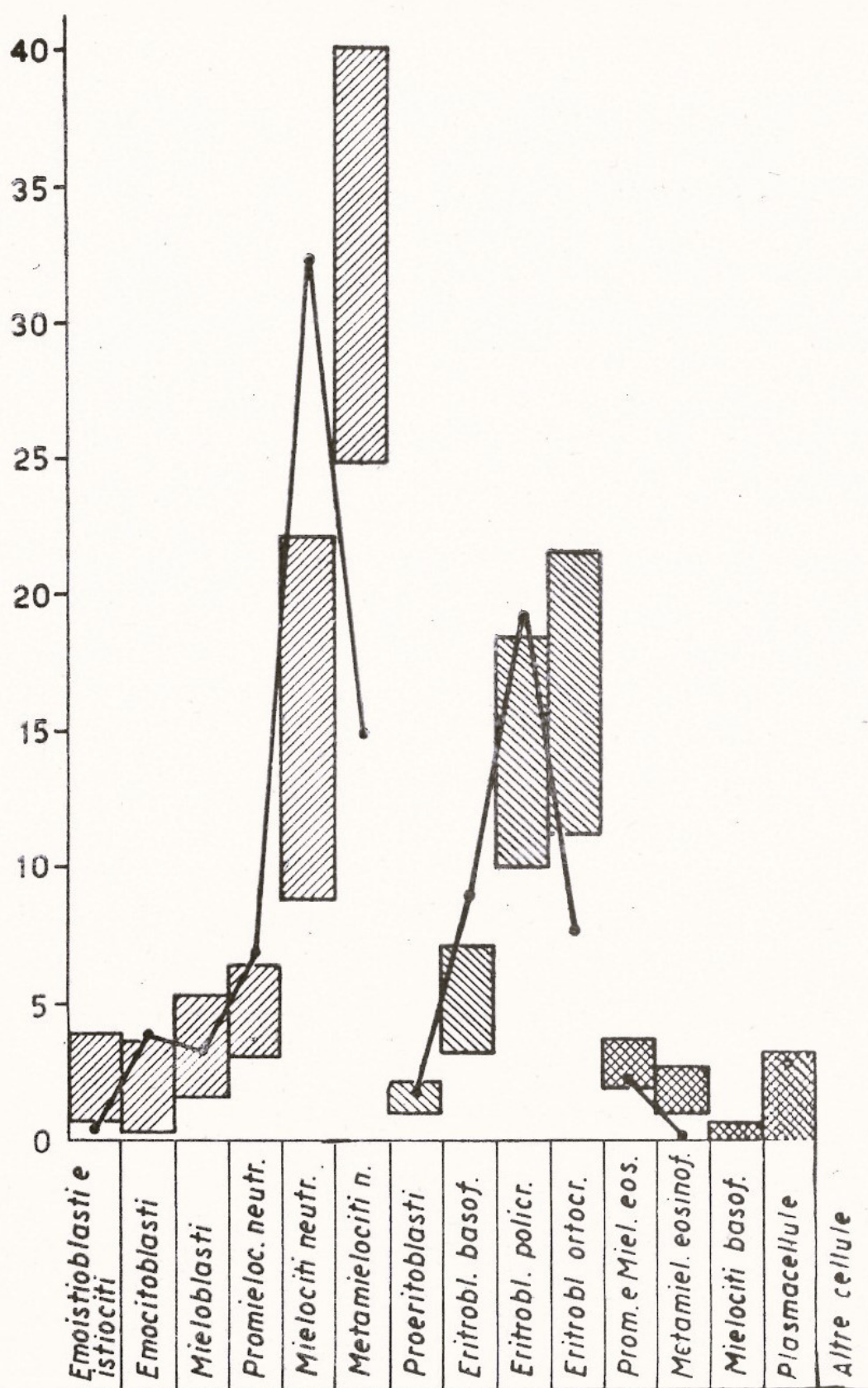


FIG. 3. — Anomalia di Pelger-Huët.

Rappresentazione grafica del mielogramma precedente espresso in linee confrontato con le medie normali (secondo Baserga) espresso in rettangoli.

Lo stadio in cui l'inibizione si manifesta è quello nel quale gli elementi risultano più abbondanti che di norma, poichè, data l'inibizione alla ulteriore evoluzione nucleare, vi è un accumulo di quegli elementi.

Dalla tabella di Undritz risulterebbe che tale stadio è quello del mielocita maturo e del metamielocita.

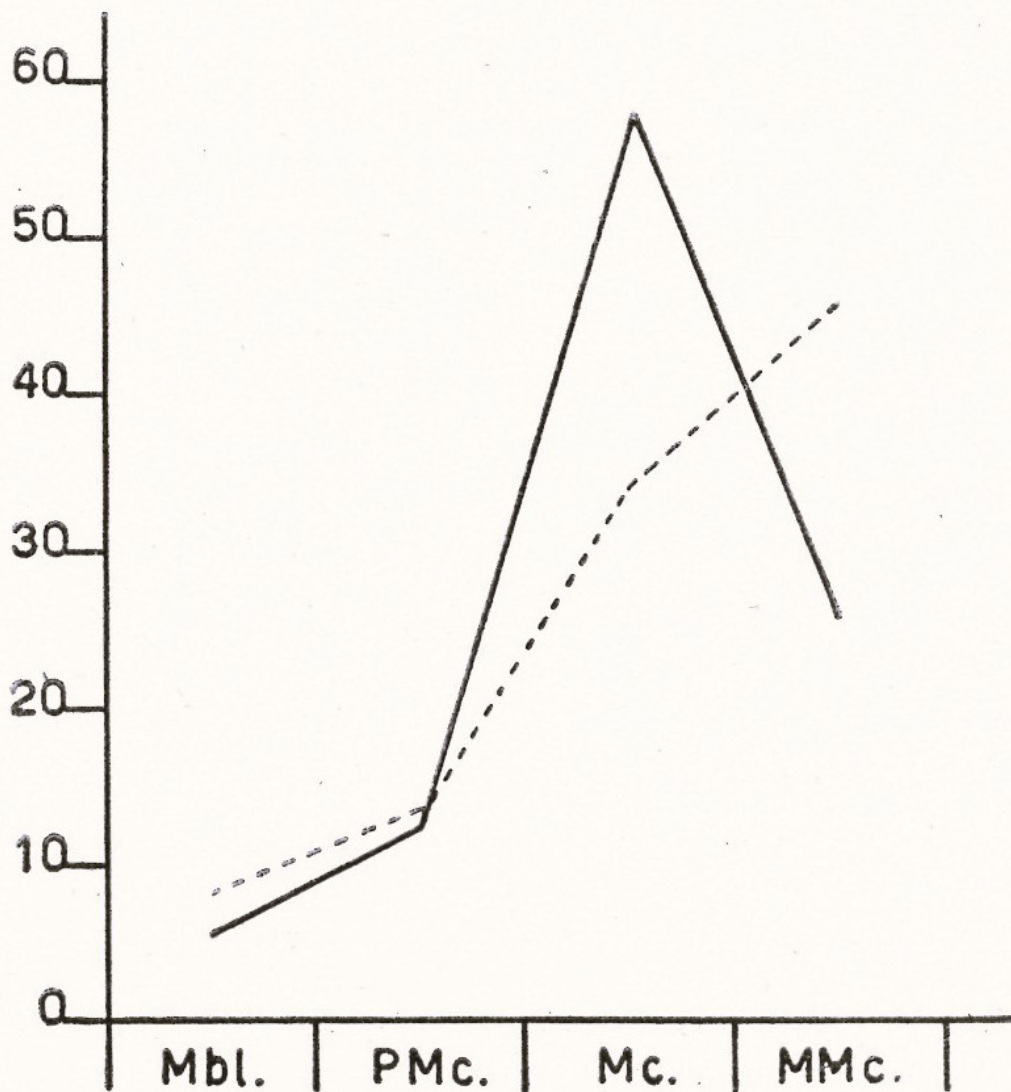


FIG. 4. — Anomalia di Pelger-Huët. - Curva di maturazione granuloblastica (n. 20).

Mieloblasti	5,1	(8)
Promielociti	12,2	(13)
Mielociti	57,4	(34)
Metamielociti	25,3	(45)

I miei risultati a questo proposito sono alquanto diversi.

Della famiglia italiana da me studiata, un solo individuo portatore dell'Anomalia, e precisamente quello che nella fig. 1 è contrassegnato col n. 20, maschio di 27 anni, sano, si è assoggettato volontariamente alla puntura sternale; pertanto solo a questo caso si limitano i dati midollari che vengono qui presentati. Essi riguardano: il mielogramma su 1000 elementi, le curve di maturazione granuloblastica ed eritroblastica, il rapporto leuco-eritropoietico e la morfologia cellulare dei vari elementi.

Nell'eseguire il mielogramma ho eseguito la tecnica e i principi altrove descritti ⁽³⁶⁾, consistenti nell'isolamento dei frustoli midollari aspirati, nel loro schiacciamento e strisciamento tra due vetrini portaoggetti e nel conteggio eseguito in quelle parti dello striscio che, colorate col Romanowsky o col Giemsa, assumono un colore più intenso e tendente al

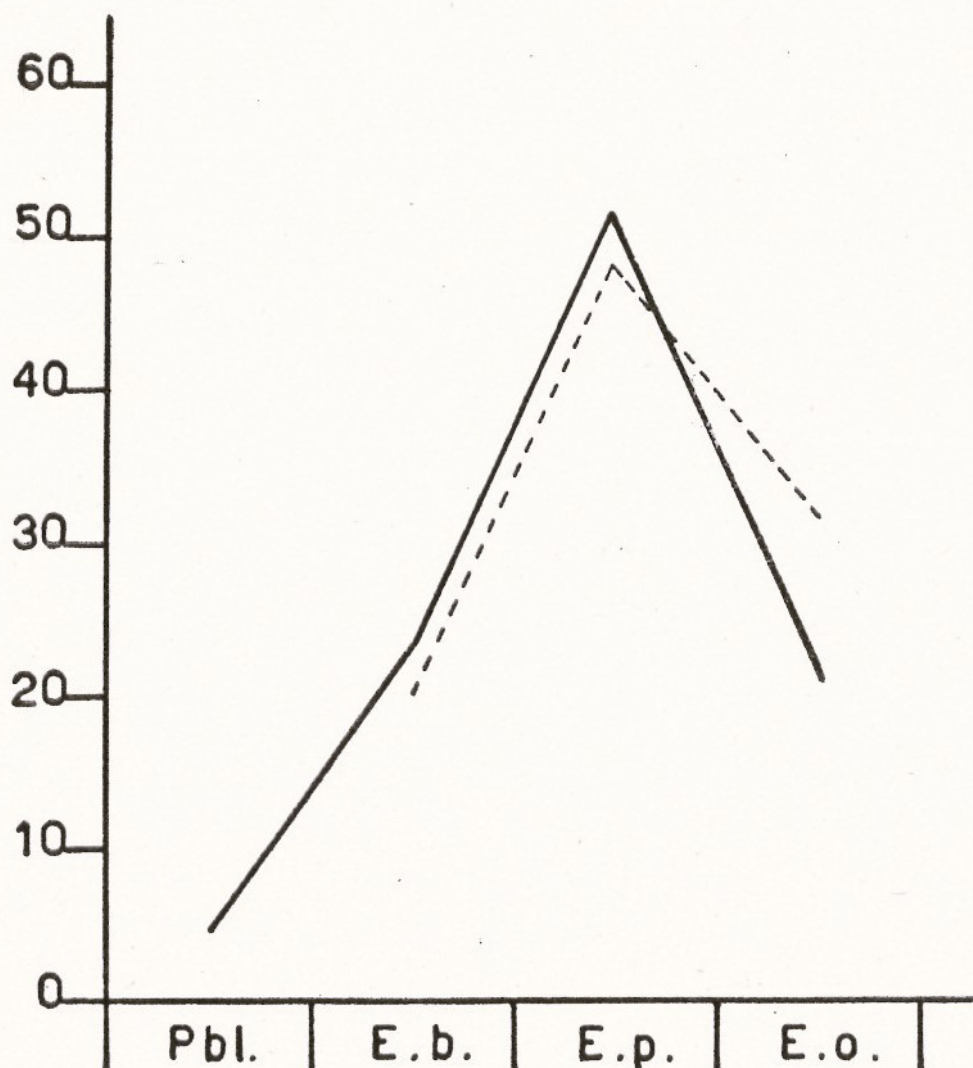


FIG. 5. — Anomalia di Pelger-Huët. — Curva di maturazione eritroblastica (n. 20).

Proeritroblasti	4,4 (20)
Eritroblasti basof.	23,6 (20)
Eritroblasti policrom.	51,6 (48)
Eritroblasti ortocrom.	20,4 (32)

In tratteggio e tra parentesi sono segnate le curve medie normali (calcolati da Escudero e Varela).

bluastro: sono le zone corrispondenti ai frustoli midollari, cioè al parenchima midollare non frammisto a sangue vasale.

I risultati del mielogramma sono esposti nella tab. III, suddivisi nei due computi del mielogramma e del sangue midollare e dell'emomie-logramma, e confrontati con i valori del mielogramma normale, secondo Escudero e Varela ⁽³⁸⁾.

⁽³⁶⁾ G. GRAMICCIA, La Riforma Medica, 60, 228 (15 maggio 1946).

TABELLA III.

ANOMALIA DI PELGER-HUËT (n. 20)

	Emomielo- gramma (A. P. H.)	Mielo- gramma (A. P. H.)	Emomielo- gramma normale (da Escudero e Varela)
Emoistioblasti	0,3	0,36	0,86
Emocitoblasti	3,2 (0,1)	3,80	2,28
Mieloblasti	2,5	2,97	5,54
Promielociti neutrofili	5,5 (0,1)	6,53	8,40
» eosinofili	0,5	0,60	0,57
» basofili	—	—	—
Mielociti neutrofili	27,1 (0,1)	32,15	20,55
» eosinofili	1,2	1,43	0,94
» basofili	—	—	0,22
Metamielociti neutrofili	12,5	14,85	27,43
» eosinofili	—	—	0,73
» basofili	—	—	—
Proeritroblasti	1,4	1,67	—
Macroblasti basofili	3,2	3,80	—
» policromatofili	0,7	0,84	—
» ortocromatici	—	—	—
Normoblasti basofili	4,2	5,00	5,53
» policromatofili	15,5	18,40	13,18
» ortocromatici	6,4	7,60	8,53
	84,30	100,00	94,71
<i>Sangue midollare</i>			
Stabkernige neutrofili	4,0	34,1	5,00
» eosinofili	—	—	
» basofili	—	—	
Bisegmentati neutrofili	2,9	24,7	
» eosinofili	0,3	2,5	5,00
» basofili	—	—	
Polisegmentati n + e + b	—	—	
Linfociti grandi	0,1	1,3	
» medi	1,0	8,4	0,29
» piccoli	2,8	23,9	
Monociti	0,6	5,1	
		100,0	
Plasmacellule	2,8 (1,4)		0,29
Megacariociti	0,3		
Cariocinesi	0,9		
	100,0		100,00

Le cifre tra parentesi indicano quante delle cellule di quel tipo presentavano vacuoli nel citoplasma. Non è stata riscontrata nessuna cellula con vacuoli nucleari.

Rapporto leuco-eritropoietico (nel mielogramma anomalo) . . = 1,68

Rapporto leuco-eritropoietico (nel mielogramma normale) . . = 2,56

Dalla tabella si rileva che mentre v'è un marcato aumento dei mielociti nel mielogramma dell'A. P.-H. rispetto al mielogramma normale, vi è invece una diminuzione ancor più marcata della percentuale dei metamielociti e ancor più degli stabkernige e dei segmentati. I valori degli

altri elementi sono pressochè uguali a quelli normali, se si eccettui una diminuzione del numero dei mieloblasti; ma credo che ciò sia imputabile soprattutto al fatto che la cifra data come normale da Escudero e Varela è più alta di quella normale effettiva.

Nel grafico fig. 3 i valori del mielogramma dello stesso individuo, espressi con linee, sono sovrapposti alle medie dei valori considerate come normali, secondi lo schema di rappresentazione grafica di Baserga ⁽³⁷⁾.

Nella fig. 4 e nella fig. 5 sono rappresentate rispettivamente le curve di maturazione granuloblastica ed eritroblastica del portatore dell'Anomalia, confrontate con quelle date come normali da Escudero e Varela ⁽³⁸⁾ che, secondo la personale esperienza, rispondono meglio di altre alla effettiva composizione percentuale dei vari elementi delle due serie midollari.

Nonostante la evidente differenza tra i dati normali di Escudero e Varela e quelli di Baserga, e ancor più tra questi e quelli di Rohr espressi nella tab. II, si può rilevare che mentre la percentuale degli emoistioblasti, emocitoblasti, mieloblasti e promielociti nell'individuo-Pelger è corrispondente al normale, il rapporto tra mielociti e metamielociti è invertito, in quanto i primi sono più abbondanti (oltre il doppio) dei secondi, contrariamente alla norma. Ne deriva l'aspetto di deviazione a sinistra della curva di maturazione granuloblastica.

Lo stesso si può notare per gli eritroblasti (macroblasti + normoblasti), in cui il numero dei policromatofili supera quello degli ortocromatici. Devo però far notare che spesso, in individui normali, ho osservato una prevalenza dei policromatofili sugli ortocromatici: questi ultimi prevalgono soltanto quando si allestiscono strisci con materiale ricco di sangue midollare. Questa osservazione vale anche per i valori del rapporto leuco-eritropoietico, che nel caso-Pelger è di 1,68, mentre quello medio normale, secondo Escudero e Varela, sarebbe di 2,56.

Per quanto riguarda la morfologia degli elementi midollari, Lorenz (cit. da Leitner) afferma che nell'A. P.-H. essa differisce da quella normale dello stadio di promielocita in poi; mentre, secondo gli altri Autori dianzi citati, una morfologia particolare sarebbe osservabile solo dallo stadio di mielocita in poi. Essa consisterebbe in un ammassamento della cromatina in zolle grossolane, in una persistenza dei nucleoli (?), attorno ai quali e nei quali verrebbe gradualmente ad addensarsi la cromatina che formerebbe infine le zolle di addensamento « post-nucleolari » (Undritz), e in una più regolare rotondità dei nuclei.

Le mie osservazioni confermano quelle di Lorenz, poichè ho notato che già nello stadio di promielocita sono rilevabili delle alterazioni mor-

⁽³⁷⁾ A. BASERGA, *Haematologica* (It.), 20, 933 (1939)

⁽³⁸⁾ P. ESCUDERO e M. E. VARELA, *Haematologica* (It.), Rec., 3, 65 (1932).

fologiche, che si accentuano negli stadi successivi. Tali alterazioni possono essere osservate nella tav. 2, fig. 19, nella quale sono riprodotti tra promielociti neutrofili; e nella tav. 2, fig. 20, in cui si vedono uno accanto all'altro, per una fortunata coincidenza, un promielocita, tre mielociti in diverse fasi di maturazione, un metamielocita e uno stabkernige. Già nello stadio di promielocita si nota un addensamento della cromatina nucleare a zolle. Negli stadi successivi l'addensamento a zolle si fa più netto e il nucleo assume un aspetto quasi screpolato. I mielociti e i metamielociti non hanno più nucleoli e l'addensamento della cromatina in zolle ha raggiunto la sua massima espressione. Nei mielociti adulti si nota altresì un addensamento più o meno regolare lungo la periferia nucleare, una specie di guscio, separato dalla parte centrale da una zona più chiara.

Si tratta quindi in complesso di un processo particolare di maturazione cellulare, cui non corrisponde la normale evoluzione della forma esterna nel nucleo. Ma oltre a ciò, dalle mie osservazioni appare che mentre le alterazioni della morfologia nucleare interna compaiono già allo stadio di promielocita, lo stadio in cui gli elementi si presentano in numero considerevolmente alla norma è quello di mielocita; se ne potrebbe dedurre che l'influenza del gene-Pelger sulla disposizione (a zolle) della cromatina precede quella inibente la maturazione della forma esterna del nucleo. Vi sarebbe quindi una dissociazione, con caratteri particolari, della maturazione interna ed esterna del nucleo e della sua maturità funzionale.

Anche la reazione perossidasi, che ho praticato su strisci di midollo osseo, ha messo in evidenza una reazione completa a grossi granuli nel citoplasma dei mielociti, dando quindi conferma della maturità citoplasmatica di tali cellule.

I granuli azzurrofilii, spesso presenti nei mielociti normali, specialmente in quelli meno maturi, mancano nei mielociti-Pelger, nei quali si notano soltanto granulazioni specifiche.

I metamielociti, gli stabkernige e i bisegmentati nel midollo osseo presentano le stesse caratteristiche che nel sangue periferico.

Non sono state notate differenze morfologiche delle cellule della serie rossa, come pure dei linfociti, monociti e plasmacellule.

Contrariamente alle asserzioni di altri Autori, non ho notato una particolare vacuolizzazione delle cellule midollari; le sole cellule nel cui citoplasma ho osservato dei vacuoli sono: un emocitoblasto su 32 osservati, un promielocita neutrofilo su 55, un mielocita neutrofilo su 271, 14 plasmacellule su 28. La presenza di vacuoli in quest'ultimo tipo di cellula è frequente anche negli individui normali. Non sono stati notati vacuoli nucleari.

L'altro elemento midollare al quale Undritz (²⁷) accenna indicandolo partecipante all'A. P.-H. è il megacariocita, che sarebbe più raramente e meno segmentato che non nel midollo normale. Questa morfologia nucleare più semplice lascerebbe osservare con maggiore chiarezza, secondo lo stesso Autore, che il megacariocita risulterebbe formato di « cellule gemellari » indivise.

Le mie osservazioni confermano che i megariociti hanno un aspetto particolare, legato all'A. P.-H. (tav. 3, fig. 21-24). Il loro nucleo infatti non si presenta diviso nè irregolare a tipo sinciziale, ma è unico, semplice, rotondeggiante o inciso su un lato, con un aspetto che ricorda quello degli PSt. La sostanza nucleare però non presenta addensamenti cromatinici: essa resta uniforme.

Le piastrine non presentano alterazioni nella forma o nel numero.

Anche le plasmacellule non hanno caratteri particolari.

Le cariocinesi, sia della serie granulocitaria che della serie rossa non presentano caratteri distintivi dalle cariocinesi corrispondenti degli individui normali, per quanto si può distinguere dall'esame di strisci di midollo preparati e colorati con i comuni metodi di fissazione e colorazione.

L'ANOMALIA DI P.-H. NEL CONIGLIO. OMOZIGOTI-PELGER

Undritz (²⁵) esaminando il sangue di 400 conigli, ne ha trovato uno che presentava il quadro dell'A. P.-H. Questa scoperta è stata molto importante per lo studio sperimentale dell'Anomalia.

Egli ha trovato che nel coniglio l'Anomalia ha un carattere ancora più spiccato che nell'uomo, a causa dell'indice nucleare ancora più elevato, della maggiore regolarità della forma esterna dei nuclei, del fatto che appaiono compartecipanti all'Anomalia, oltre ai neutrofili, eosinofili, basofili e megacariociti, anche i monociti (a nucleo rotondeggiante) e i linfociti (a tipo plasmacellulare con grumi di cromatina addensati nel nucleo). A parte questi fatti, l'A. P.-H. nel coniglio corrisponde a quella trasmessa con carattere di dominanza.

Questa scoperta ha permesso esperimenti di incrocio, per mezzo dei quali Nachtsheim (³⁹) è riuscito ad ottenere animali-Pelger omozigoti.

Lo studio dei conigli-Pelger-omozigoti ha fatto osservare:

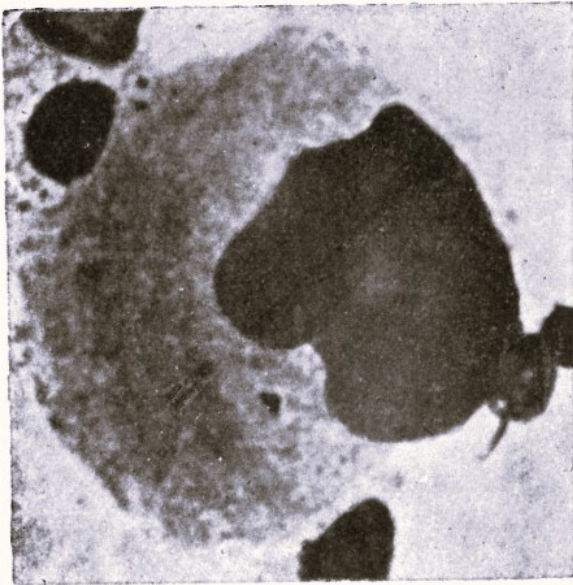
1) che le alterazioni dei leucociti sono molto più intense che negli eterozigoti, come se i due geni-Pelger paterno e materno si sommassero nei loro effetti;

2) che il gene-Pelger omozigote rappresenta un *carattere letale*.

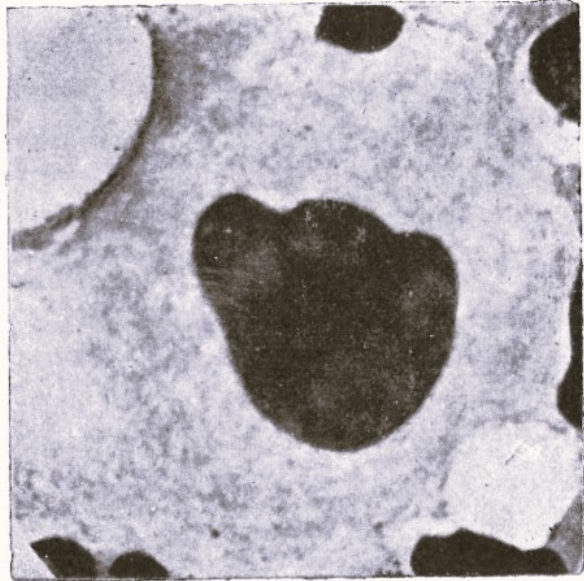
Per quanto riguarda il primo punto, infatti, tutti i leucociti del sangue circolante presentano un nucleo rotondo con cromatina a grumi molto

(³⁹) H. NACHTSHEIM, Die Umschau, 13, (1943).

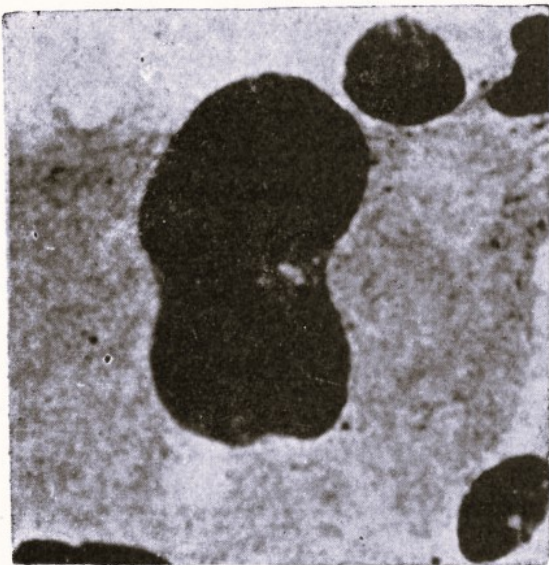
TAVOLA 3.



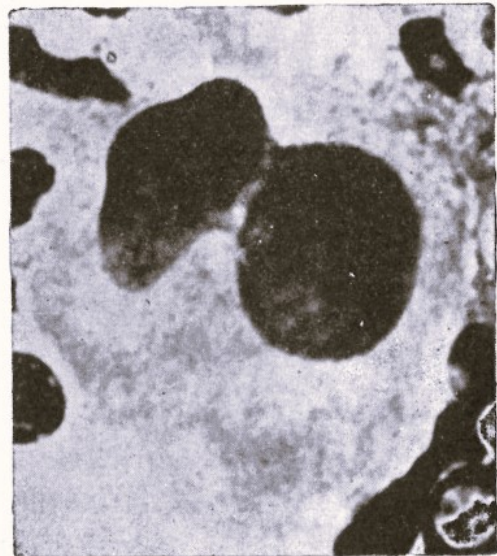
21



22



23



24

grossolani; così i granulociti hanno tutti l'aspetto di mielociti (pseudo-mielociti). (fig. 6); anche i monociti e i linfociti hanno nucleo rotondo e cromatina raggrumata: tuttavia essi sono tutti elementi maturi.

Nel midollo osseo si trovano alterazioni a carico sia della serie bianca che della serie rossa, dallo stadio rispettivamente di mieloblasto e di pro-eritroblasto in poi, caratterizzate anch'esse dalla disposizione a grossi grumi della sostanza nucleare; e a carico dei megacariociti, nei quali, oltre ad aversi un nucleo unico e rotondo, si ha pure l'addensamento della cromatina a zolle, che manca invece negli individui-Pelger-eterozigoti.

Si ha quindi nei conigli-Pelger-omozigoti una più ampia sfera di influenza del gene-Pelger, in quanto esso manifesta la sua influenza visibile

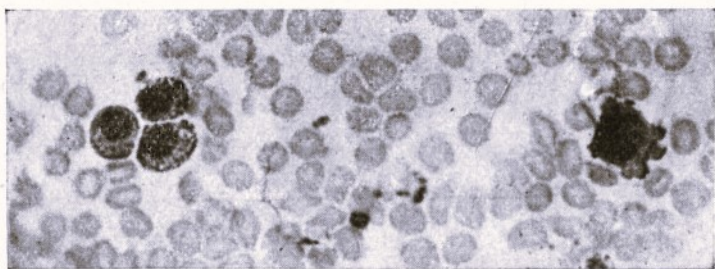


FIG. 6.

Striscio di sangue di coniglio-Pelger-omozigote.

Tre pseudo-mielociti e un monocita
(da un preparato di Undritz).

su stadi più immaturi e su tutte le serie ematopoietiche, e in quanto esso arresta il processo di evoluzione della forma esterna del nucleo dei granulociti ed una fase ancora più precoce, cioè a quella di pseudo-mielocita.

Il sommarsi degli effetti dei geni-Pelger paterno e materno modifica quindi il fe-

notipo dell'omozigote e permette di riconoscerlo dall'eterozigote. E' pertanto un esempio di fusione dei caratteri in una eredità dominante, paragonabile ad altri esempi classici nel campo della genetica (piumaggio dei polli andalusi, colore dei fiori della *Mirabilis jalapa*, ecc.).

Nell'A. P.-H. v'è però da aggiungere il fatto che il gene-Pelger omozigote acquista *carattere letale*. La letalità si manifesta o con l'aborto interno del prodotto in una forte percentuale di casi, o in gravi alterazioni scheletriche, specialmente degli arti e della testa (fig. 7) nei pochi animali che giungono a nascere, ma che poi muoiono in pochi giorni [Undritz (⁴⁴)].

Un solo animale, nelle esperienze di Nachtsheim, visse tanto da raggiungere la maturità sessuale, nonostante le gravi alterazioni scheletriche, lo sviluppo molto ridotto e ritardato rispetto ai suoi gemelli eterozigoti (fig. 8), e morì a 11 mesi di età per rapida cachessia.

E' verosimile che anche per l'uomo l'omozigotismo-Pelger (che non è stato ancora mai riscontrato) rappresenti un carattere letale. Ciò spiegherebbe perchè l'A. P.-H., che ha carattere dominante, non sia più diffusa: infatti la letalità degli eventuali omozigoti limiterebbe la discendenza ai solo eterozigoti e questi, dando luogo ad una discendenza teorica del 50% di individui-Pelger, manterrebbero stabile la proporzione degli individui-Pelger rispetto agli individui normali, che, come si è detto, sembra essere del valore di 1:1000.

L'evenienza del matrimonio tra maschio e femmina Pelger-eterozigoti, che fortunatamente ha rarissime probabilità di prodursi (teoricamente 1:4.000.000, secondo Patau e Nachtsheim) deve tuttavia essere ricordata per le gravissime ripercussioni che potrebbe avere sui prodotti del concepimento.



FIG. 7. — Alterazioni ossee di conigli-Pelger.
Da sinistra a destra: coniglio normale, eterozigote- e omozigote-Pelger
(da Nachtsheim).



FIG. 8. — Coniglio eterozigote-Pelger (a destra) e omozigote-Pelger (a sinistra)
maschi, nati assieme, a 4 settimane di età (da Nachtsheim).

PORTATORI PARZIALI NELL'UOMO E NEL CONIGLIO

Kokubo ⁽¹⁹⁾ nel 1936 e Undritz ⁽²⁸⁾ nel 1937 hanno descritto dei casi, rispettivamente facenti e non facenti parte di famiglie-Pelger, nei quali la formula leucocitaria dimostrava, accanto ad una forte maggioranza di granulociti a segmentazione normale, una ridotta percentuale di neutrofili-Pelger.

Gli Autori hanno battezzato questi casi come « Half typical Pelger's Anomaly » e come « Teilträger der Pelgerschen Varietät », dando così a vedere che essi ritengono strettamente collegate queste cosiddette forme parziali con l'A. P.-H. Nel midollo osseo del portatore parziale da lui descritto, Undritz ha riportato l'esistenza, accanto ad una maggioranza di cellule ematopoietiche normali, di altre che per i caratteri di adden-

samento della cromatina, formazioni pseudo-nucleolari e alterazioni del rapporto tra maturità cellulare e forma esterna del nucleo sarebbero interpretabili come cellule-Pelger.

Cosidetti portatori parziali dell'Anomalia sono stati ritrovati da Undritz (²⁵) anche tra i conigli, ma qui con una frequenza notevolissima (119 su 245 conigli esaminati, cioè circa il 50% presentavano una piccola quantità, in media circa il 10%, di cellule-Pelger accanto ad una forte maggioranza di cellule normali). Esperienze di incrocio tra un coniglio portatore totale dell'Anomalia con varie coniglie portatrici parziali hanno dato figli portatori totali dell'Anomalia nella percentuale di circa il 50% (uguale cioè a quella che si ha incrociando un portatore totale con un normale) e figli portatori parziali, nei quali la percentuale di neutrofili-Pelger è rimasta sempre molto bassa, e in un solo caso raggiunto il 30%. Esperienze di incrocio tra conigli portatori parziali, secondo quanto riferisce Nachtsheim (⁴⁰), non hanno mai dato origine a conigli portatori totali.

Il fenomeno dei portatori parziali è quindi assai criticabile, al riguardo dei rapporti con l'A. P.-H.

Anzitutto la percentuale di neutrofili-Pelger rispetto a quelli normali è stata sempre notevolmente bassa fino ad un massimo del 22,5% (caso Undritz) e del 29,5% (caso Kokubo) nei 5 casi finora descritti nell'uomo; e tra il 5% e il 30% nei conigli, anche dopo incroci sperimentali tra portatori parziali). Ma anche queste stesse cifre sono soggette a critiche. Infatti i 4 casi descritti da Kokubo presentavano tutti una neutrofilia considerevole (tra 81,5 e 87,8%); di essi un solo individuo può considerarsi adulto (21 anni) ed è proprio quello che presenta una percentuale di neutrofili-Pelger più bassa (11%) rispetto ai neutrofili normali; gli altri 3 sono bambini rispettivamente di 3 mesi, 5 anni e 11 anni, il primo dei quali affetto da eczema; ma ciò che colpisce è che mentre le percentuali di stabkernige di tipo-Pelger rispetto agli stabkernige normali risulta considerevole (fino al 49%), i bisegmentati-Pelger risultano molto scarsi rispetto ai normali (4-9%; 29% nel bambino affetto da eczema). Questo fatto fa sorgere notevoli dubbi, perchè non si spiega come in uno stesso individuo si possa trovare il 33% di stabkernige-Pelger e solo il 4% di bisegmentati-Pelger rispetto ai corrispondenti normali. Vien fatto di pensare che tale differenza possa provenire dalla difficoltà di stabilire se uno stabkernige di tipo allungato e più o meno regolare possa ascriversi o no alla categoria delle cellule-Pelger. Il fatto poi che nei bambini piccoli la forma dei segmenti nucleari dei neutrofili è generalmente più regolare che negli adulti potrebbe chiarire il comportamento diverso del bambino di 3 mesi sopra menzionato.

(⁴⁰) H. NACHTSHEIM, *Der Erbarzt*, 10, 175 (1942).

Nella famiglia Yamas-Yamag studiata da Kokubo, non esisterebbero, tra i 12 individui che la compongono, nè individui del tutto normali, nè individui portatori totali. Infatti, anche gli individui che egli chiama portatori totali presenterebbero accanto a una grande maggioranza di cellule-Pelger, alcuni granulociti normali. In questi casi le percentuali sono invertite, poichè accanto al 92-94% di neutrofili-Pelger, si ritroverebbe solo l'8-6% di neutrofili normali; in questi casi sono però i bisegmentati che rappresentano la maggior parte delle cellule descritte come normali. Queste osservazioni fanno venire il dubbio che con un po' di buona volontà sia possibile riscontrare in qualsiasi individuo normale tra le tante cellule polimorfonucleate anche alcune che, nel loro polimorfismo,

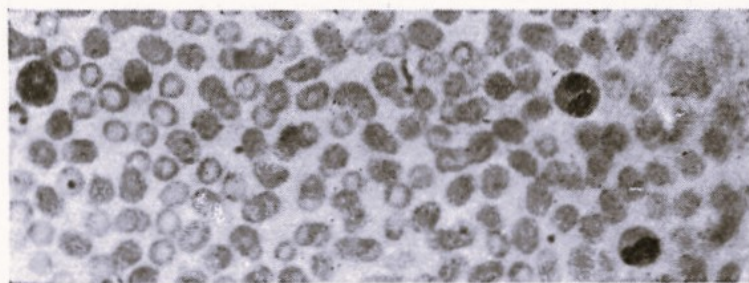


FIG. 9. — Striscio di sangue umano di un così detto «portatore parziale». - Due elementi di tipo-Pelger a destra ed uno normale a sinistra (da un preparato di Undritz).

siano simili a cellule-Pelger, alcune che, per effetto del meccanismo di striscio o d'altro, assumano un polimorfismo che le fa apparire come cellule normali.

Nel caso descritto da Undritz non v'è neutrofilia, non v'è deviazione a sinistra dell'indice nucleare, si tratta di una donna adulta, il cui sangue fu esaminato periodi-

camente per 15 mesi. La percentuale di neutrofili-Pelger rispetto ai normali fu sempre pressochè costante (7,2-11,4%) anche quando intervenne una infezione che produsse una deviazione a sinistra dell'indice nucleare da 0,16-0,18 a 0,84 con lieve neutrofilia. La documentazione e le fotografie riportate da Undritz per questo caso sono notevolmente più evidenti, anche se si resta pure in questo caso colpiti dalla scarsità della supposta componente-Pelger. In questo caso, ricordo, si tratta di una donna che non ha rapporti di consanguineità con nessun individuo-Pelger, la formula leucocitaria da me eseguita su di uno striscio di sangue, gentilmente inviatomi da Undritz, appartenente a questo soggetto, ha dato il risultato esposto nella tabella a pagina seguente.

La morfologia dei neutrofili anomali, e particolarmente la forma esterna del loro nucleo, corrisponde bene a quella dei neutrofili-Pelger, quali si riscontrano nell'A. P. H. propriamente detta (fig. 9). Lo studio della morfologia degli eosinofili non può dare nessuna luce sulla questione dei portatori parziali, in quanto la forma del nucleo degli eosinofili normali bisegmentati, corrisponde a quella dei bisegmentati-Pelger (tavola 1, fig. 10-12).

Anche le esperienze di incrocio tra portatori parziali e tra portatore totale e portatrici parziali hanno infine mancato di mettere in evidenza l'esistenza di un qualsiasi rapporto genetico tra anomalia totale e anomalia parziale.

Ritengo quindi che l'anomalia totale e la cosiddetta anomalia parziale debbano essere considerate come due fenomeni distinti e geneticamente indipendenti. E' anche verosimile che la presenza nel sangue di una certa percentuale di cellule di tipo-Pelger accanto a cellule normali non sia dipendente da un fattore genetico specifico, ma rappresenti solo un aspetto della ereditarietà della formula nucleare dell'individuo normale, nel senso di Turpin e coll., come vedremo in seguito.

Non può neppure invocarsi un tipo di eredità-Pelger a fattori multipli (polimeria), in quanto l'A. P.-H. si dimostra chiaramente legata ad un fattore unico.

E' quindi inesatta la denominazione di « Anomalia parziale di Pelger » e le altre analoghe; il fenomeno descritto nell'uomo e nel coniglio è utile per mettere in evidenza che in alcuni individui esiste un certo numero di neutrofili che può differenziarsi dagli altri, in quanto il loro nucleo presenta una forma esterna più semplice e sembra seguire un processo di divisione che corrisponde a quello normale o dei neutrofili-Pelger; ma il rapporto con l'A. P.-H. entità genetica ben precisa e semplice si limita solo a certe analogie morfologiche senza alcun collegamento genetico diretto. Il fenomeno non dovrebbe quindi essere definito con un termine che lasci supporre un tale collegamento.

QUESTIONI GENETICHE RELATIVE ALL'A. P.-H.

Come si è visto, l'A. P.-H. consiste in un arresto di sviluppo della forma esterna del nucleo di alcune classi di leucociti, che si accompagna ad alcune variazioni morfologiche riguardanti specialmente la distribuzione della cromatina nucleare e la regolarità della forma dei segmenti e del modo di segmentazione nucleare.

Tale arresto di sviluppo, all'esame del midollo osseo, si vede comparire, per quanto riguarda i granulociti, allo stadio di promielocita, si accentua nello stadio di mielocita e si mantiene nelle fasi successive per tutta la vita dei granulociti che vengono immessi nel circolo, senza che ne risulti peraltro inibito il processo di maturazione interna e funzionale delle cellule stesse.

L'Anomalia, come è stato detto, occupa tutto il quadro ematico, nel senso che tutti i granulociti, senza eccezione, presentano la visibile influenza del fattore-Pelger che ha inibito lo sviluppo normale della loro forma esterna nucleare.

Non è giustificato quindi parlare, come fa Arneth (29) nè di una « particolare forma rigenerativa », nè di quadro midollare mielocitario « rigenerativo », nè di particolare « ipersensibilità congenita o acquisita dei neutrofili » a qualsiasi minimo stimolo, per cui si produrrebbe una reazione qualitativa esplicantesi con la sola deviazione a sinistra della forma esterna dei nuclei, mentre la maturazione interna nucleare, più resistente agli stimoli, procederebbe ancora indisturbata.

Questa complicata ipotesi non risulta giustificata dai fatti, poichè nulla dimostra l'esistenza di una qualsiasi « reazione rigenerativa » nella maggior parte degli individui-Pelger. Il quadro ematico è costante e resta inalterato in ciascun individuo-Pelger (almeno per osservazioni della durata di oltre un anno) e presenta gli stessi caratteri in individui di ogni età (da pochi mesi a 70 anni), sani e normali, senza che nulla sia in essi a giustificare una reazione rigenerativa, neppure sulla base di una ipersensibilità costituzionale dei neutrofili. L'aumento dei mielociti nel midollo osseo degli individui-Pelger si spiega col fatto che proprio in quello stadio di sviluppo avviene l'accentuarsi della discrepanza tra forma esterna del nucleo e maturità cellulare; è logico quindi pensare che in quella fase avvenga un ingorgo, causato dal fatto che ai mielociti morfologicamente e funzionalmente tali, e che si suppongono in quantità normale, si aggiungono i mielociti che per la inibizione della loro evoluzione morfologica non hanno potuto trasformare la forma esterna del loro nucleo in quella del metamielocita. Non si vede come possa attribuirsi un significato rigenerativo a un simile quadro, le indagini morfologiche e funzionali del quale hanno dimostrato soltanto un arresto di sviluppo puramente morfologico.

Indiscutibile appare invece l'esistenza di un fattore genetico determinante l'Anomalia. Tale evidenza si basa su tre ordini di fatti:

- 1) la dominanza nella trasmissione dell'Anomalia (salvo rarissime eccezioni che vedremo);
- 2) l'esistenza dell'Anomalia fin dalla nascita e la sua persistenza;
- 3) il particolare carattere cito-morfologico, che non ha riscontro con nessun tipo di reazione leucocitaria.

L'influenza di un gene particolare sul determinismo dell'A. P.-H. potrebbe svolgersi secondo tre diverse modalità:

- a) per l'esistenza di un fattore inibente la segmentazione nucleare oltre un certo limite;
- b) per l'assenza di un fattore che normalmente serve a provocare tale segmentazione;
- c) per la mutazione di un fattore normalmente esistente e preposto alla segmentazione nucleare e al determinismo di taluni aspetti morfologici nucleari.

È difficile poter dimostrare con quale di codeste tre modalità si determini l'A. P.-H.; vi sono però due ordini di fatti che fanno ritenere l'ultima come la più probabile: la uguaglianza del numero nucleare nei gemelli monocoriali (e quindi la dimostrazione di un fattore genetico preposto al determinismo dell'indice nucleare dei neutrofili); e la specificità del numero nucleare nell'ambito delle specie animali.

Esaminiamo in particolare questi due ordini di fatti.

Turpin, Caratzali e Piton ⁽⁴¹⁾, partendo dal presupposto che i gemelli monocoriali hanno un patrimonio genetico identico, hanno esaminato strisci di sangue di 17 coppie di gemelli monozigoti in buona salute, ne hanno determinato la formula di Arneth della segmentazione nucleare dei neutrofili, hanno accertato l'assenza di variazioni individuali della stessa nel tempo per oltre 4 mesi, ed hanno stabilito in più riprese il coefficiente individuale di correlazione intra-classe dei neutrofili distribuiti nelle varie classi secondo lo schema di Arneth e il suo intervallo di variazione aleatoria. Le osservazioni hanno dimostrato costantemente che il coefficiente di correlazione e il suo intervallo di variazione aleatoria corrispondevano, nei due individui di ciascuna coppia gemellare monocoriale, ai valori che si ottengono esaminando due volte il sangue di uno stesso individuo. Al contrario, un simile esame praticato su coppie di gemelli bicoriali o di semplici fratelli dette un coefficiente di correlazione notevolmente più basso e un intervallo di variazione aleatoria assai forte. Gli AA. hanno stabilito le correlazioni tra le medie, cioè a dire tra le deviazioni. Essi si sentono pertanto autorizzati a pensare che il tipo di distribuzione (deviata o non deviata a destra o a sinistra) dei neutrofili secondo lo schema di Arneth è ereditario.

Per spiegarne il determinismo genetico, essi suppongono che i diversi tipi di distribuzione osservati siano il risultato di una serie poliallelica. Un gene primitivo O condizionerebbe la simmetria (regolarità normale media) dello schema; per mutazione esso avrebbe prodotto un allele o degli alleli G, che provocano la deviazione a sinistra (evidentemente fisiologica, non rigenerativa), e un allele o degli alleli D, che provocano la deviazione a destra. Ciò corrisponderebbe, del resto, alla determinazione poliallelica dei gruppi sanguigni dell'uomo.

Questa ipotesi, che chiarisce certe inspiegabili deviazioni permanenti a sinistra dello schema nucleare di certi individui perfettamente sani che occasionalmente si osservano, può applicarsi benissimo all'A. P. H., supponendo questa legata ad un particolare allele GP, derivante per mutazione dal gene primitivo O, e di cui è possibile dimostrare il carattere dominante.

(41) R. TURPIN, A. CARATZALI e J. PITON, *Scientia Genetica*, 2, 153 (1941).

Una simile ipotesi sul carattere ereditario della formula nucleare nell'ambito dell'A. P.-H. avrebbe potuto dedursi anche dalle osservazioni di Zundel (¹⁷), il quale notò un comportamento particolare dello schema nucleare nell'ambito degli individui-Pelger di ciascuna delle tre diverse famiglie portatrici dell'Anomalia da lui descritte. Infatti, riproducendo graficamente la percentuale delle varie fasi dei neutrofili, eosinofili e basofili, l'A. osservò che le figure riprodotte erano assai simili per gli indi-

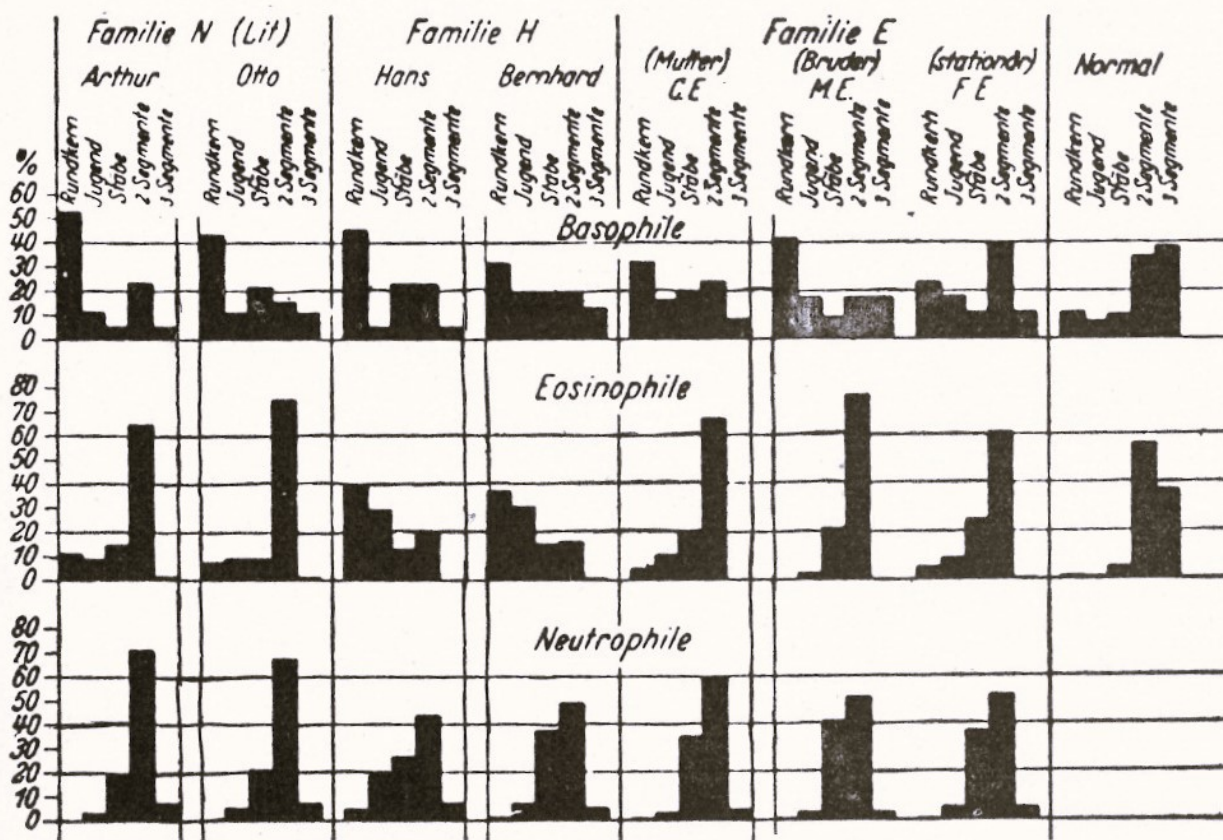


FIG. 10. — Rappresentazione grafica dello schema nucleare di tre famiglie-Pelger (da Zundel).

vidui-Pelger di una stessa famiglia, e diverse tra famiglie diverse (fig. 10); egli si prospettò pertanto la possibilità che nell'ambito dell'A. P.-H. esistessero delle sottoforme che variavano sia per l'andamento ereditario (come nella famiglia H. da lui stesso descritta, e di cui ripareremo), sia per il quadro ematico morfologico.

L'osservazione di Zundel è troppo rudimentale e poco estesa perchè se ne possa trarre una qualunque dimostrazione; tanto più se si considera che mentre il gene-Pelger è fenotipico e dominante, i geni normali (non-Pelger) corrispondenti dell'altro genitore non sono dimostrabili con altrettanta evidenza, non se ne conosce il comportamento genetico (dominante o recessivo) nè la penetranza, e non è possibile documentare visibilmente l'avvenuta trasmissione dell'uno o dell'altro gene componente il patrimonio specifico dell'altro genitore; resterebbe perciò sempre, nelle

osservazioni di questa fatta una incognita, per cui non si può essere in grado di valutare gli effetti del gene normale responsabile del coefficiente di correlazione nucleare intra-classe, in un quadro dominato dal fenotipo-Pelger. Se anche nelle altre famiglie-Pelger si avesse una uniformità intra-familiare del tipo di distribuzione nucleare, l'osservazione di Zundel acquisterebbe il particolare valore di dimostrazione che la dominanza del gene-Pelger occupa anche gli eventuali alleli responsabili del tipo di distribuzione delle varie classi nucleari; ma così non è, almeno per quanto riguarda la famiglia da me studiata, nella quale esiste, per i vari individui-Pelger che ne fanno parte, una notevole diversità di schemi nucleari, riportabili tuttavia a tre tipi fondamentali, come risulta dallo schema qui sotto riprodotto (fig. 11).

Se ne potrebbe quindi dedurre che mentre il gene-Pelger è dominante per quanto riguarda il fenotipo generale che caratterizza l'Anomalia, i polialleli preposti al tipo di distribuzione dello schema nucleare non lo sono, in quanto, pur nell'ambito dell'Anomalia, risentono l'influenza dei corrispondenti polialleli normali, i quali provocherebbero quelle oscillazioni, talvolta considerevoli, nell'ambito dello schema, pur sempre fortemente deviato a sinistra.

L'altro ordine di fatti che fa ritenere più probabile l'esistenza di un gene normalmente preposto alla distribuzione delle varie classi di segmentazione nucleare, il quale muterebbe nell'A. P.-H. è costituito, come si è già accennato, dalla specificità del numero nucleare nell'ambito delle varie specie animali.

Le ricerche più esaurienti in questo senso sono quelle compiute da Undritz ⁽²⁵⁾ ⁽²⁶⁾ ⁽⁴²⁾ ⁽⁴³⁾ ⁽⁴⁴⁾ e da Knoll e Schmidt ⁽⁴⁵⁾. Sulla base di ricerche, è possibile distinguere quattro gruppi di animali, prendendo riferimento al numero nucleare:

1) Animali che presentano in condizioni normali il nucleo di tutti i leucociti rotondo sono gli invertebrati e certi vertebrati inferiori (serpenti, alcune lucertole, le testuggini, i coccodrilli). Come varietà ereditaria, tale evenienza si verifica nei conigli-Pelger-omozigoti.

2) Animali che presentano, in condizioni normali una limitata segmentazione del nucleo dei neutrofili e, nello schema nucleare, un massimo nel gruppo dei non segmentati o dei bisegmentati. Sono i bradipi, gli zwergmara, i polli (livornesi) e, secondo le osservazioni personali,

⁽⁴²⁾ E. UNDRITZ, *Fol. Haemat.*, 68, 225 (1944).

⁽⁴³⁾ E. UNDRITZ, *Schw. med. Wschr.*, 76, 88 e 115 (1946).

⁽⁴⁴⁾ A. ALDER (E. UNDRITZ, *Disk.*), *Helv. med. Acta*, 11, 1 (1944).

⁽⁴⁵⁾ W. KNOLL e G. SCHMIDT, *Fol. Haemat.*, 62, 40 (1939).

anche i canarini e i passeri. Come varietà ereditaria (Pelger-eterozigoti) anche l'uomo e il coniglio. Tutti gli animali appartenenti a questo gruppo mostrano strutture nucleari dei granulociti di tipo-Pelger.

3) Animali con segmentazione di medio grado e massimo attorno ai 3 segmenti (uomo, coniglio, scimpanzé, ecc.).

4) Animali con elevata segmentazione e massimo nei 4-5 segmenti (camello, armadillo, tapiro, ecc.); come supposta varietà ereditaria nel coniglio (Undritz) e, secondo Naegeli, anche nell'uomo (ipersegmentazione costituzionale degli anemici perniciosi).

Anche la disordinata disposizione e la forma dei segmenti nucleari possono essere tipici per certe specie animali, così come i cosiddetti nuclei ad anello di certi roditori, o i segmenti ovali, ordinati come in una catena, del camello.

Dato quindi che, sulla base di questi due ordini di osservazioni, si può ricavare l'esistenza di un gene i cui polialleli sono normalmente preposti al tipo di distribuzione dello schema nucleare, è giustificato supporre che sia questo gene che dia origine, per mutazione, all'A. P.-H.

Viene qui a proposito di fare per inciso una considerazione di carattere generale.

La fortissima deviazione a sinistra dell'indice nucleare nell'A.P.-H., legata ad un gene trasmissibile con carattere dominante ed i risultati delle ricerche di Turpin e coll. incrinano la base della dottrina di Arneth, secondo la quale il quadro nucleare sarebbe solo una funzione dell'uso e dell'impiego, dell'età dei leucociti. Qui si dimostra invece che esso soggiace primitivamente ad una regolazione generale. Pertanto la maggiore ampiezza di una deviazione a sinistra non può essere presa come indice assoluto della maggiore gravità di uno stato infettivo o come indice prognostico (ad es. nella tubercolosi); infatti occorre conoscere ogni volta quale sia lo schema di Arneth normale per l'individuo in esame, cioè la base — che si dimostra variabile — dalla quale si è svolta la deviazione infettiva, per poter giudicare l'ampiezza della deviazione a sinistra causata dallo stato patologico. Perchè, se invece l'ampiezza globale della deviazione a sinistra, indipendentemente dalla base di partenza, indicasse effettivamente la gravità di una prognosi, se ne dovrebbe concludere che è « la deviazione, fattore costituzionale, che contribuisce alla gravità evolutiva della tubercolosi » (Turpin e coll.) e delle infezioni in generale.

La questione dei rapporti tra A. P.-H. e tubercolosi è stata già posta da vari ricercatori e in vario modo giudicata. Gli scopritori dell'Anomalia erano dei tisiologi, quindi i primi casi furono scoperti nella cerchia dei loro pazienti, per lo più tubercolotici, sia famiglie-Pelger nelle quali la

tubercolosi era assente [Leitner e Van Leeuwen ⁽⁹⁾]. Resta tuttavia il fatto che in parecchie famiglie-Pelger l'infezione kochiana è presente. Può questa essere una conferma di una minore resistenza costituzionale alla infezione, collegata con la trasmissione del gene-Pelger? I risultati degli esperimenti di fagocitosi di Leitner ⁽²³⁾ già citati potrebbero forse confermarlo.

Questi problemi, finora appena abbozzati, meritano tutti un ampio approfondimento sperimentale, non tanto in rapporto alla sola A. P.-H., quanto all'importanza e alle conseguenze legate alla trasmissione ereditaria del tipo di distribuzione dei neutrofili secondo lo schema di Arneth.

Su 31 famiglie-Pelger di cui ho potuto trovare nella letteratura una descrizione dettagliata, 4 dimostrano un comportamento particolare nella trasmissione dell'Anomalia.

In due di queste l'Anomalia è stata trasmessa a tutti i discendenti di una [Kokubo ⁽²⁰⁾] o di due generazioni [Undritz ⁽⁸⁾], rispettivamente a 4 e a 8 individui in tutto. Il fenomeno potrebbe essere puramente casuale, non potendo trattarsi di fenomeni di omozigotismo, in quanto uno dei due capostipiti di ciascuna delle due famiglie non era portatore dell'Anomalia.

Gli altri due casi sono quelli descritti da Stahel ⁽¹⁵⁾ (un solo individuo-Pelger, senza discendenti; negli ascendenti e collaterali, 27 in tutto, nessuno è risultato portatore dell'Anomalia), e da Zundel ⁽¹⁷⁾ (solo padre e figlio portatori dell'Anomalia, normali i nonni e tutti i numerosi collaterali e discendenti, 32 in tutto).

Gli Autori escludono categoricamente che possa trattarsi di casi di infedeltà coniugale. In tal caso si dovrebbe pensare o all'esistenza di un gene- (o allelo-)Pelger a carattere recessivo, il che è poco probabile, o alla mutazione dell'allele G (derivante dall'allele primitivo O) in un allele GP, il quale, dal momento della mutazione, assumerebbe il carattere dominante che gli è caratteristico.

In tutte le altre famiglie-Pelger descritte la trasmissione dell'Anomalia avvenne regolarmente, con il carattere usuale di una dominanza.

Patau e Nachtsheim ⁽⁴⁶⁾ hanno calcolato la frequenza teorica della mutazione del gene-Pelger nell'uomo, che sarebbe del valore di 1:10.000.

Il carattere-Pelger, come si è visto, e come risulta anche dalle osservazioni degli altri Autori, non è legato al sesso nè ad alcun altro fenotipo tra quelli presi in considerazione: colore degli occhi, dei capelli, tipo costituzionale, gruppo sanguigno, dentatura, ecc.).

Assieme all'A. P.-H., la ovalocitosi, la drepanocitosi, l'anomalia di Alder) ha un significato patologico attuale o potenziale. L'A. P.-H. è ca-

(46) K. PATAU e H. NACHTSHEIM, Ztschr. f. Naturforschung, 1, 345 (1946).

ratterizzata, rispetto alle altre, dal fatto che il suo carattere letale esplode, si può dire, negli omozigoti, e dal fatto che la penetranza del gene-Pelger è praticamente del 100%.

Le esperienze sui conigli-Pelger-omozigoti, nei quali si è osservata la compartecipazione di tutte le cellule della serie bianca nonchè di quelle immature della serie rossa all'A. P.-H., tolgono valore alle asserzioni fatte da Undritz (²⁷), il quale, notando, all'inizio delle sue ricerche su questo argomento, il diverso comportamento delle varie serie ematiche negli individui-Pelger-eterozigoti, ne deduceva una conferma alla teoria della polifilia delle cellule ematiche.

Roma. — Istituto Superiore di Sanità, Laboratorio di Parassitologia.
8 gennaio 1949.

SPIEGAZIONE DELLE TAVOLE

TAVOLA 1.

- Fig. 1. — Granulocita basofilo di individuo normale.
- Fig. 2. — Granulocita basofilo di individuo normale.
- Fig. 3. — Granulocita basofilo di individuo normale.
- Fig. 4. — Granulocita basofilo di individuo-Pelger.
- Fig. 5. — Granulocita basofilo di individuo-Pelger.
- Fig. 6. — Granulocita basofilo di individuo-Pelger.
- Fig. 7. — Mielocita eosinofilo-Pelger nel sangue periferico.
- Fig. 8. — Metamielocita eosinofilo-Pelger e due MMc neutrofili.
- Fig. 9. — Metamielocita eosinofilo-Pelger.
- Fig. 10. — Bisegmentato eosinofilo normale.
- Fig. 11. — Bisegmentato eosinofilo-Pelger.
- Fig. 12. — Bisegmentato eosinofilo normale.

TAVOLA 2.

- Fig. 13. — Metamielocita e « pea-nut stabkernige »-Pelger (si osservi l'indicazione al tipo di segmentazione dei neutrofili-Pelger).
- Fig. 14. — Due neutrofili-Pelger trisegmentati.
- Fig. 15. — Neutrofilo-Pelger gemellare (due nuclei di tre segmenti).
- Fig. 16. — Neutrofilo 2-Segm. di tipo-Pelger in individuo normale.
- Fig. 17. — Neutrofilo ed eosinofilo di individuo normale.
- Fig. 18. — Neutrofilo 2-Segm. di tipo-Pelger in individuo normale.
- Fig. 19. — Midollo osseo di individuo-Pelger. Tre promielociti neutrofili.
- Fig. 20. — Midollo osseo di individuo-Pelger :
 - 1) Promielocita neutrofilo;
 - 2) 3) 4) Miedociti neutrofili in diverso stadio di maturità;
 - 5) Metamielocita neutrofilo;
 - 6) Stabkernige neutrofilo.

TAVOLA 3.

- Fig. 21. — Midollo osseo di individuo-Pelger. Megacariocita.
 - Fig. 22. — Midollo osseo di individuo-Pelger. Megacariocita.
 - Fig. 23. — Midollo osseo di individuo-Pelger. Megacariocita.
 - Fig. 24. — Midollo osseo di individuo-Pelger. Megacariocita.
-