

Considerazioni su un caso di due Gemelle Monozigotiche affette da Anemia Drepanocitica

L. Perosa, M. Ramunni, G. Manganeli, L. Bini¹

Durante alcune nostre indagini sulla drepanocitosi in Grecia² ci è capitato di studiare una famiglia fra i cui componenti esistevano anche due gemelle, ambedue affette da anemia drepanocitica, le quali presentavano una perfetta identità per quanto riguardava sia i caratteri somatici sia molte delle caratteristiche della sindrome ematologica.

Abbiamo ritenuto opportuno riferire questo caso di gemellanza perchè dallo studio dei gemelli si possono attingere non solo cognizioni circa il loro comportamento nelle varie forme morbose, ma dal loro comportamento di fronte alla stessa malattia si possono ricavare anche elementi nuovi e preziosi per una conoscenza più completa di quella malattia, elementi che lo studio del singolo individuo non sempre può dare.

Le due gemelle (Nausica e Julia) di 7 anni erano nate da parto eutocico: la madre non fu in grado di precisare con sicurezza se le gemelle fossero mono o bicoriali.

Per quanto riguarda il loro aspetto fisico esse presentavano però una profonda somiglianza (fig. 1) mentre se qualche differenza si rilevava nel quadro clinico della loro malattia essa doveva forse essere messa in relazione con gli eventi patologici che avevano colpito una delle due gemelle durante la sua vita extrauterina. Avevano la stessa altezza, le stesse caratteristiche facciali per quanto riguardava il naso, la bocca, gli occhi, il mento, ecc... Nausica era lievemente più scura di faccia ed era un po' più magra. A detta della madre ad una perfetta rassomiglianza fisica corrispondeva anche un medesimo atteggiamento psichico.

NAUSICA: Dall'anamnesi risultò che questa gemella era stata fin dalla nascita pallida e anemica ed ebbe a soffrire molto spesso di quegli episodi dolorosi mio-osteo-articolari caratteristici dei malati di falcemia.

¹ Le ricerche spettano in parti uguali agli AA. La nota è stata compilata da L. Perosa.

² Questa nota fa parte di un gruppo di indagini eseguite con una sovvenzione del Consiglio Naz. delle Ricerche nell'estate 1954 in Grecia.

Parte del lavoro svolto, è stato possibile grazie alla cortesia dell'amico Dott. J. Caminopetros di Atene che vivamente ringrazio per l'aiuto prestato ai miei collaboratori (V. Chini).



Fig. 1 - Le fotografie delle due gemelle (16 b e 17 b) e della loro madre (15 b)

Durante uno di questi episodi, più grave degli altri e durante il quale la bambina si era impallidita più del solito, comparve, preceduta da alcuni sintomi prodromici (parestesia e « tremori ») una emiparesi S: complicazione non rara nei malati di falcemia (1, 38). Non fu misurata la temperatura in tale occasione.

La paresi in seguito regredì alquanto e all'esame clinico noi trovammo i segni sicuri di una emiparesi centrale S (iperriflessia, Babinsky, ecc...).

Fenomeno della falciformazione: positivo con formazione di cellule a falce.

Globuli rossi = 2.170.000

Hb = 40

Val. globulare = 0,95

Glob. bianchi = 4.800

Nello striscio presenza di cellule a falce. Moltissimi glob. rossi a bersaglio. Discreta anisocitosi. Quasi assente la poichilocitosi.

Formula: N. 60, L. 38, M. 2%

Resistenze globulari al Simmel: Mn. Res. 5,99%
Mx. Res. 51,16%

Mentre venivano eseguite le varie conte per il Simmel si notò che i globuli rossi, nelle pipette, avevano una spiccata tendenza ad autoaggregarsi: fenomeno questo che noi non riscontrammo in alcun altro dei falcemici da noi esaminati.

JULA: questa gemella, come l'altra, era stata fin dalla nascita pallida e anemica. A differenza della sorella però ebbe a soffrire solo raramente e in modo molto più lieve degli episodi dolorosi mio-osteo-articolari.

Al momento della visita però era un po' più pallida e con aspetto più sofferente della sorella.

Fenomeno della falciformazione: presente con formazione delle cellule a falce.
Globuli rossi = 2.060.000

Hb = 44

Val. globulare = 1,10

Glob. bianchi = 10.300

Il reperto dello striscio era del tutto sovrapponibile a quello della sorella.

Formula leucocitaria: N. 67, L. 33%

Resistenze globulari al Simmel: Mn. Res. 14,07%
Mx. Res. 81,07%

La MADRE (38 b) delle due gemelle aveva 32 anni; riferisce che da bambina era stata anemica, ma che in seguito a delle cure si rimise e quindi stette sempre bene. Non ebbe altre malattie. Non ebbe aborti e prima delle due gemelle ebbe altri due figli che però noi non abbiamo nè visto nè visitato.

Fenomeno della falciformazione: positivo con formazione di cellule a forma di foglie di agrifoglio.

Globuli rossi = 3.332.000

Hb = 75

Val. globulare = 1,13

Glob. bianchi = 5.600

Nello striscio non compaiono cellule falciformi e i glob. rossi si mostrano normali per forma e grandezza.

Formula leucocitaria: N. 69, L. 39, M. 2%

Resistenze globulari al Simmel: Mn. Res. 16,56%
Mx. Res. 25,61%

Il PADRE era un uomo ben prestante di 41 anni che tranne la malaria in giovane età non soffrì mai di alcuna altra malattia.

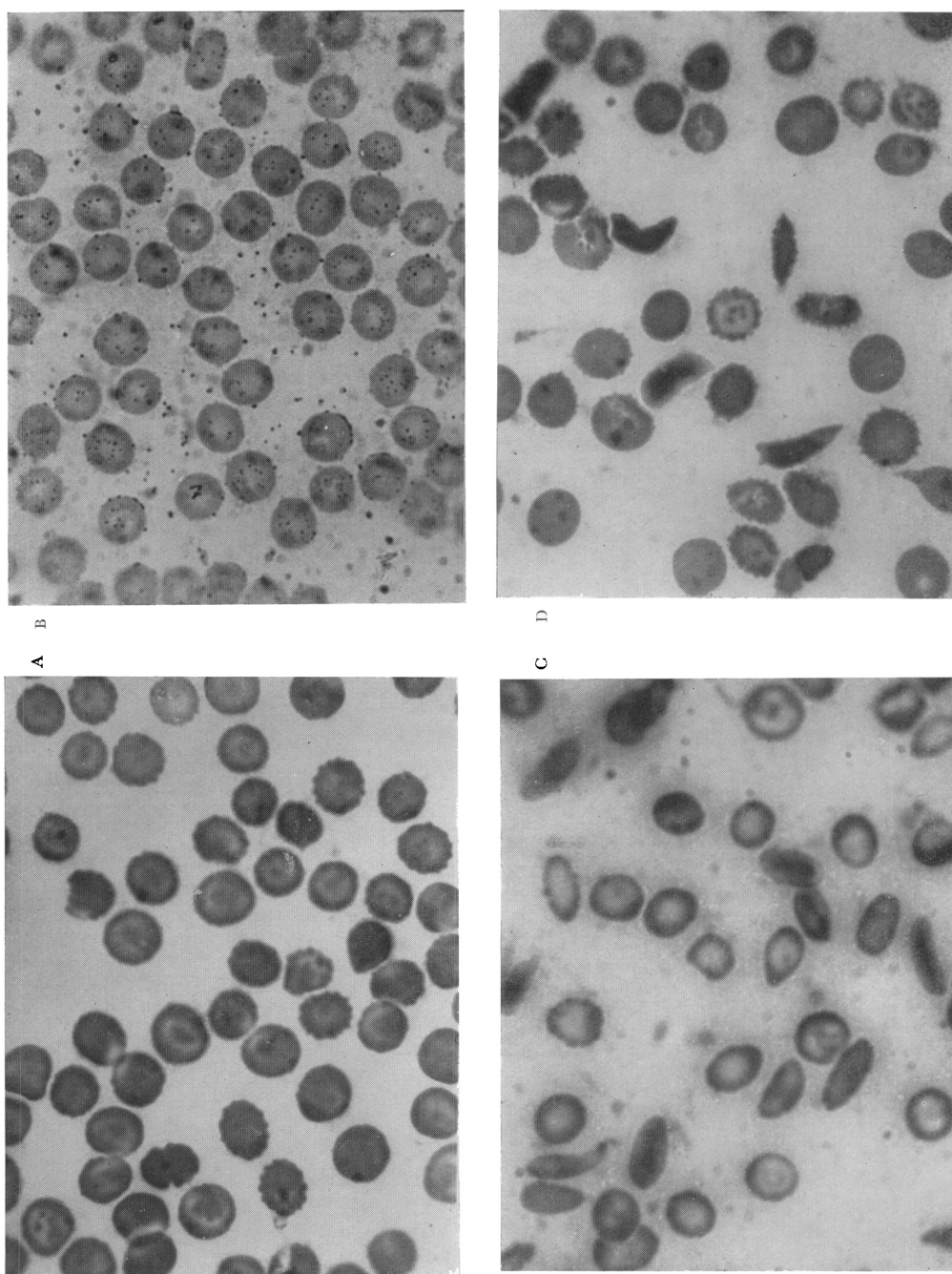


Fig. 2 - Strisci di sangue fissato e colorato del padre (A) della madre (B) e delle due gemelle (C D).

Fenomeno della falciformazione: positivo con formazione di cellule a forma di foglie di agrifoglio.

Globuli rossi = 4.090.000

Hb = 80

Val. globulare = 1

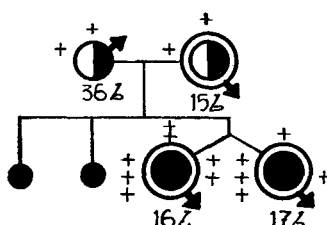
Glob. bianchi = 4.200

Nello striscio non si vedono cellule falciformi e i glob. rossi appaiono di forma e grandezza normali.

Formula leucocitaria: N. 69, L. 30, M. 1%

Resistenze globulari al Simmel: Mn. Res. 16,13%

Mx. Res. 10,53%



- soggetto non esaminato
- aumento delle resistenze globulari
- ◐ portatore di falcemia
- falcemico anemico
- + a sinistra: presenza di gl. rossi a bersaglio
- + a destra: presenza di poichilocitosi
- + sopra: presenza di anisocitosi

Fig. 3 - L'albero genealogico della famiglia a cui appartengono le due gemelle

Dallo studio di questa famiglia risulta dunque che, in perfetto accordo con le leggi genetiche messe in evidenza da Neel (29) e da Beet (3), da genitori ambedue eterozigotici rispetto al gene falcemico, sono nate due gemelle malate di falcemia (omozigotiche) (vedi fig. 3).

Dalla letteratura che ci fu possibile consultare abbiamo trovato 2 soli altri casi di gemelli identici nella casistica di Neel e coll. (30). Queste due coppie di gemelli però, a differenza della nostra coppia, erano ambedue eterozigotiche rispetto al gene falcemico.

In genere i gemelli sono classificati o secondo criteri genetici o secondo criteri ostetrici. E mentre per il passato si pensava esistesse una perfetta corrispondenza tra

l'una e l'altra classificazione, oggi invece è stato sicuramente dimostrato che tale corrispondenza non sempre esiste.

Infatti non sempre i gemelli, che in base a considerazioni genetiche sono classificati come monozigotici, si presentano alla nascita come monocoriali, allo stesso modo che non sempre i gemelli dizigotici si presentano come gemelli bicoriali.

Da Galton (14) in poi si preferisce classificare i gemelli secondo le affinità che presentano i loro caratteri fisici e biologici: i gemelli monozigotici sarebbero pertanto quelli che si rassomigliano e sono detti anche simili o duplicati, i gemelli dizigotici sono invece i gemelli che non si rassomigliano, detti anche dissimili (15).

Alcuni A.A. (per bibliografia cfr. 15) considerano gemelli veri solo i primi perchè provengono dallo stesso uovo e quindi hanno un uguale patrimonio genetico, mentre considerano gli altri come gemelli falsi in quanto da un punto di vista biologico sarebbero solo equivalenti ai fratelli non gemelli: questi A.A. pertanto sono portati a negare ogni importanza alla circostanza che essi furono concepiti e che si svilupparono contemporaneamente nel grembo materno.

Altri invece, mentre da una parte riconoscono la sostanziale differenza che esiste tra gemelli simili e gemelli dissimili in quanto solo i primi hanno un medesimo patrimonio cromosomico, dall'altra pensano che non si possa porre sullo stesso piano biologico i gemelli falsi e i fratelli. Essi infatti richiamano l'attenzione sul fatto che oggi comunemente si ammette che non tutta l'eredità umana dipende dal genotipo ma che nel determinare le caratteristiche degli individui ha grande importanza anche l'eredità citoplasmatica. Questi A.A. pertanto ammettono che il fatto di essere stati concepiti e di essersi sviluppati contemporaneamente nel grembo materno deve avere la sua importanza nel conferire una certa affinità dei caratteri anche fra i gemelli dizigotici.

Abbiamo creduto opportuno ricordare tutto questo perchè per noi ha grande importanza classificare esattamente il nostro caso di gemellanza in quanto la sintomatologia della malattia ereditata è stata un po' diversa nelle due gemelle e quindi, se le gemelle dovessero essere considerate monozigotiche, questo diverso comportamento potrebbe essere utilizzato per sostenere che alcune manifestazioni dell'anemia drepanocitica non sono solo legate alla natura congenita della malattia.

Le condizioni ambientali in cui noi abbiamo condotto le nostre ricerche non erano tali da permetterci il rilievo di precise misure antropologiche le quali ci avrebbero dato la possibilità di fare un raffronto preciso tra le affinità fisiche dell'una e dell'altra gemella; ma se, come afferma Gedda, la grande rassomiglianza nell'aspetto è accompagnata da una equivalenza quantitativa nelle misure antropologiche e questa a sua volta, è un sicuro elemento per classificare i gemelli, noi allora possiamo ritenere nel giusto se in base a questi elementi consideriamo le due gemelle come gemelle vere o monozigotiche.

In esse, inoltre, ad una perfetta rassomiglianza fisica e psichica faceva riscontro anche una evidente uguaglianza nella forma e nella entità della anemia: lo stesso numero dei globuli rossi, lo stesso livello del tasso dell'emoglobina, la stessa gravità del fenomeno falciforme nel preparato a fresco e nello striscio fissato e colorato.

Tale identità di caratteri fisici e di atteggiamenti patologici ci porta pertanto a concludere con una certa sicurezza:

1) che le nostre gemelle debbono essere considerate come un caso di gemelle monozigotiche.

2) che esiste pertanto un'altra prova, se ancora ce ne fosse bisogno, che la trasmissione dell'anemia drepanocitica segue esattamente le leggi Mendeliane.

Alcuni reperti però facevano sì che il quadro clinico-ematologico presentato da Nausica differisse alquanto da quello presentato da Julia e cioè:

1) Mentre Nausica aveva presentato un susseguirsi di gravi attacchi dolorosi mio-osteo-articolari e durante uno di questi aveva presentato una emiplegia, le manifestazioni cliniche di Julia invece furono sempre di modestissima entità.

2) Nausica ebbe a presentare l'agglutinazione spontanea dei glob. rossi nell'interno delle pipette da conta, mentre questo fenomeno non fu riscontrato nella gemella.

In base al diverso quadro clinico presentato da queste due gemelle simili si può quindi prospettare la possibilità che nella patogenesi delle complicazioni neurologiche e dei dolori osteo-articolari dei falcemici debbano avere una certa importanza anche dei fattori acquisiti nella vita extrauterina.

Le lesioni che nei falcemici omozigotici o nei falcemici eterozigotici con alto contenuto di Hb S possono interessare sia il sistema nervoso che gli altri organi e apparati sono sicuramente lesioni da ischemia tissutale. Ma mentre alcuni A.A. le attribuiscono a primitive trombosi vasali (9, 20, 35), altri invece affermano che, nella maggior parte delle volte, queste trombosi, non esistono e quando si trovano esse debbono considerarsi come fenomeni secondari e non primitivi (6, 11, 21, 36): altri A.A. pertanto pensano di dare importanza, di volta in volta, o ad occasionali embolie gassose o alla presenza di fatti di endoarterite oblitterante (6, 39). Kimmestiel (21) però, dopo una accurata rassegna della letteratura, conclude che gli infarti ischemici nell'anemia drepanocitica avvengono, nella maggior parte delle volte, senza occlusione meccanica dell'arteria; e pur ammettendo che, nei singoli casi, le manifestazioni morbose più sopra ricordate possono avere la loro importanza nella patogenesi della ischemia parenchimale, è portato ad affermare che quasi mai esiste una sicura correlazione tra occlusione meccanica dei vasi e necrosi parenchimatosa.

Kimmestiel pertanto, richiamandosi a delle ipotesi di lavoro di Tomlinson (35), che ammette che le crisi dei falcemici siano dovute a degli stati di pre-shock connessi alla rapida distruzione di globuli rossi, costruisce una sua teoria per spiegare dinamicamente l'instaurarsi degli infarti ischemici. Egli infatti pensa che la rapida crisi di deglobulizzazione sia seguita da uno stato di pre-shock a cui l'organismo, per mantenere un valido regime pressorio, reagirebbe con degli spasmi vascolari. A questi spasmi seguirebbe la stasi, quindi uno stato di anossia ed infine l'accentuazione del fenomeno falciforme. Lo spasmo, la stasi, l'anossia e il fenomeno falciforme porterebbero a loro volta all'ischemia tissutale o direttamente o indirettamente attraverso la formazione di trombosi o di fatti di endoarterite.

Dobbiamo qui ricordare che anche i dolori mio-osteo-articolari di cui frequen-

temente si lagnano i falcemici sono ritenuti dai più gli equivalenti di piccoli fatti ischemici transitorii che determinerebbero una irritazione delle terminazioni nervose.

Se però noi ora consideriamo che dalla Clinica non risulta che nè le crisi dolorose dei falcemici nè le manifestazioni di ischemia tessutale si accompagnano necessariamente a crisi di deglobulizzazione (12, 16, 18, 26, 31) ci si rende subito conto come alla suggestiva teoria di Kimmestiel venga a mancare la causa prima efficiente a dare l'avvio a quella sequenza di fenomeni i quali, secondo l'A. sopra citato, porterebbero alla ischemia tessutale.

Noi quindi pensiamo che la sequenza dei fenomeni immaginati da Kimmestiel potrà essere ritenuta valida se, invece delle crisi di deglobulizzazione, si considererà efficiente, come causa prima, il fenomeno della aggregazione eritrocitaria intravascolare, cioè quel fenomeno per cui i globuli rossi in determinate condizioni morbose tendono ad aggregarsi nell'interno dei vasi.

Questo fenomeno è stato messo in evidenza in questi ultimi anni indipendentemente da Fahraeus (13) e da Knisely e coll. (22, 23, 24) e di esso, in seguito, si sono interessati anche altri A.A. stranieri (5, 19, 32) e italiani (9 bis, 27 bis).

Se si osserva con il microscopio la circolazione del sangue « in vivo » nei vasi della congiuntiva bulbare, si può constatare come nei soggetti sani gli eritrociti hanno contatti casuali fra di loro, anzi tendono a respingersi leggermente l'un dall'altro; essi inoltre mostrano l'interfacie con il plasma precisa, distinta e nettamente definita (5).

Le stesse osservazioni fatte in soggetti affetti dalle più varie malattie mostrano invece come la maggior parte degli eritrociti siano conglutinati in aggregati (5, 19, 23, 32) e presentino l'interfacie con il plasma nebulosa, indistinta e irregolare; in condizioni ottimali si potrà anche constatare come questi aggregati sembrino come avvolti da un rivestimento semi-trasparente (5). Questa aggregazione eritrocitaria intravascolare (a.e.i.) è stata definita da Knisely e coll. come il fenomeno dello « slugged blood », ed è un fenomeno facilmente reversibile.

Secondo alcuni A.A. (19) il fenomeno sarebbe determinato dagli stessi fattori globulari e plasmatici capaci di condizionare in vitro l'aumento della velocità di sedimentazione. Fra i vari A.A. però non esiste ancora un completo accordo circa l'esistenza o meno di una perfetta equivalenza tra aumento della velocità di sedimentazione e il fenomeno della a.e.i.

Il fenomeno è frequente sia negli animali che negli uomini e in senso generale sarebbe espressione del loro stato di salute nel senso che la sua presenza starebbe ad indicare uno stato di non perfetta salute.

Non è questa la sede per indagare ulteriormente sulla vera patogenesi di questo fenomeno; quello che però giova ricordare è che esso si manifesta generalmente nei casi di grave deglobulizzazione, nei casi di malattie infiammatorie, nei casi di disproteidemia, ecc. (5, 19, 23): in tutti quei casi cioè in cui, in genere, si trova aumentata anche la velocità di sedimentazione delle emazie.

Ora se uno di questi ammassi di globuli rossi conglutinati viene a trovarsi in un grosso vaso ciò rappresenterà un fatto privo di importanza poichè, dato il calibro del vaso e la rapidità della corrente, l'ammasso eritrocitario facilmente si disgregherà;

ma quando lo stesso ammasso cellulare infila i piccolissimi vasi o i capillari dove la velocità della corrente è molto ridotta e dove esso, data la ristrettezza dei vasi e la esigua quantità di sangue in essi contenuta, sarà in grado di far aumentare la viscosità del sangue, si potrà avere allora un ulteriore rallentamento della corrente fino ad arrivare anche all'interruzione della corrente stessa (19). Il rallentamento o la stasi della corrente favorirà il formarsi di altri aggregati cellulari che via via andranno ad aumentare la massa dei glob. rossi conglomerati. In un individuo normale però l'efficienza del circolo e la validità dell'impulso cardiaco riusciranno, o prima o poi, nella maggior parte dei casi, a rimettere in circolazione, disgregandola, la a.e.i. senza che si verifichino conseguenze regressive di tipo anossiemico a carico dei tessuti.

Tutto questo è ciò che avviene, secondo il pensiero degli A.A. sopracitati (19, 23) nell'individuo ritenuto precedentemente normale; ma se noi immaginiamo che questa sequenza di fenomeni avvenga in un falcemico dovremmo ammettere che l'anossia che farà seguito alla stasi, dovrà condizionare anche l'accentuarsi del fenomeno falciforme: le cellule falcemiche, con la loro forma allungata, con la loro rigidità, renderanno più solido e più tenace l'ammasso cellulare primitivo e quindi più difficilmente disintegrabile e si potrà così avere l'inizio di un circolo vizioso che può portare ad un tale grado di stasi e ad un tale stato di anossia i tessuti circostanti da causare quelle sofferenze ischemiche tessutali per le quali oggi, come abbiamo visto, un certo numero di A.A. invocano una patogenesi o trombotica o embolica o endoarteritica.

A conferma di quanto noi ora abbiamo sostenuto si possono citare:

1) i reperti anatomico-patologici i quali, in sede delle lesioni ischemiche dei falcemici, descrivono l'ingorgo capillare come il reperto più caratteristico e più evidente. Diggs e Ching (11), Murphy e Shapiro (28) e Bauer (2) videro i capillari bloccati dagli eritrociti falcemici; Kimmestiel (21) nel suo caso osservò i capillari fortemente congesti e delle aree in cui « i globuli rossi ammassati nei capillari sembravano conglomerati ». Anche Dickstein (10) parla in questi casi di bloccaggio dei capillari da parte di una massiva « precipitazione » di glob. rossi e di cellule falciformi.

2) Il fatto che le crisi si accompagnino quasi sempre o a infezioni (virali o batteriche) o a febbri non meglio identificate (10, 25, 27, 33) o a crisi di aplasie midollari le quali, a loro volta, come avviene anche per le altre malattie emolitiche, frequentemente sono connesse a infezioni virali (34).

Per quanto riguarda il nostro caso possiamo, d'altra parte, aggiungere come non sia raro il caso che un agente infettivo (virale o batterico) possa colpire uno solo dei due gemelli monozygotici anche quando i due gemelli convivano nello stesso ambiente (15).

3) Il fatto che Knisely (23; pag. 433) riporti, in un lungo elenco di malati in cui fu ricercato, il fenomeno dello « slugged blood », anche 6 casi di « sickle-cell anemia ».

4) Che nel caso della nostra gemella Nausica al fenomeno della autoaggregazione delle emazie osservata nelle pipette per la conta dei glob. rossi, molto probabilmente, come ha visto Marmont (27 bis) doveva corrispondere in vivo il fenomeno dell'a.e.i.

Una patogenesi simile a quella da noi ora presentata, d'altro canto, è stata prospettata recentemente anche da Harris e coll. (17).

Poichè qualche A.A. (19) crede di avere dimostrato che il fenomeno dell'a.e.i. può essere considerato l'equivalente della velocità di sedimentazione delle emazie in vitro, si potrebbe obiettare che, in questo caso, male si spiegherebbe il fatto che tutta questa catena di fenomeni possa avere inizio proprio nei malati falcemici nei quali, come è noto, la velocità di sedimentazione è quasi sempre bassa.

A questa obiezione però, richiamandoci alle osservazioni di Bunting (7) si può rispondere facendo notare non solo che se le cellule falcemiche non hanno tendenza a sedimentare, gli altri glob. rossi dello stesso individuo si comportano come le emazie di un individuo normale, ma anche che le emazie, che potenzialmente possono diventare cellule falcemiche, quando sono normalmente ossigenate e conservano la normale forma, si comportano in tutto come globuli rossi di individui normali (cfr. anche 4).

Nel falcemico infatti, quando si forma il primo conglutinato di emazie queste sono ancora normalmente ossigenate e quindi si comporteranno come emazie normali: solo quando l'ammasso cellulare così formatosi penetrerà in un piccolo vaso subentrerà il rallentamento della corrente, la stasi, l'anossia e quindi le condizioni che favoriscono il fenomeno della falciformazione, donde l'instaurarsi di quel circolo vizioso che, come abbiamo visto, potrà portare alle conseguenze già riferite. Tale obiezione pertanto non ha validi motivi per sussistere.

Da quanto abbiamo riferito ci sembra pertanto che siano emersi molti criteri che ci permettono di ritenere come accettabile la patogenesi delle « crisi » falcemiche da noi prospettata. Tale patogenesi, d'altra parte, ci consente di pensare che il diverso quadro clinico presentato da una delle nostre gemelle non deve avere il significato di una diversa espressività o di una maggiore penetranza del gene falcemico, ma invece deve essere ritenuto la conseguenza di una malattia, molto probabilmente infettiva, che ha colpito periodicamente la gemella Nausica durante la vita extrauterina.

Possiamo pertanto concludere questa breve nota facendo notare come lo studio di questo caso di gemellanza, le cui gemelle per la esatta corrispondenza dei loro caratteri fisici possono essere considerate identiche, abbia mostrato da una parte che anche la trasmissione della tara falcemica segue fedelmente le leggi della genetica (perfetta corrispondenza nell'espressività della malattia) e dall'altra ha fatto emergere elementi per sostenere che alcune manifestazioni che fanno parte del quadro clinico dei falcemici sono sostenute, molto probabilmente, da concause che colpiscono il malato durante la vita extrauterina.

Riassunto

Gli A.A. descrivono il caso di due gemelle monozigotiche affette da anemia drepanocitica. Le due gemelle presentavano non solo una perfetta somiglianza fisica ma anche un identico reperto ematologico. Una sola delle due gemelle però aveva più volte sofferto di gravi « crisi » falcemiche; durante una di queste era comparsa inoltre una grave complicazione neurologica. Gli A.A. pertanto prendono lo spunto per discutere, alla luce delle moderne acquisizioni, la patogenesi delle « crisi » falcemiche.

Bibliografia

1. ANASTASOPOULOS G., DIAKOGHIANNIS A. e RUTSONIS: *Min. Med.*, 1, 843, 1956.
2. BAUER J. *Arch. Surg.*, 41, 1344, 1940.
3. BEET E. A. *Ann. Eugen.*, 14, 279, 1949.
4. BESSIS M., BRICKA M., BRETON-GORIUS J. e TABUIS J. *Blood*, 9, 39, 1954.
5. BLOCH E. H., POWELL A., PERYMAN H. T., WARNER L., e KAFIG E. *Angiology*, 7, 479, 1956.
6. BRIDGERS W. H. *Am. J. Pathol.*, 15, 353, 1939.
7. BUNTING H. *Am. J. Med. Sc.* 198, 191, 1939.
8. CHERNOFF A. J. e JOSEPHSON A. M. *Am. J. Dis. Child.*, 82, 310, 1951.
9. CONNELL J. H.: *J. Am. Med. Ass.*, 118, 893, 1942.
- 9 bis. DE MATTEIS F.: *Rec. Progressi in Medicina*, 18, 457, 1955.
10. DICKSTEIN B.: *Am. J. Med. Sc.*, 224, 679, 1952.
11. DIGGS L. W. e CHING R. E.: cit. in 21
- 12 — *Am. J. Clin. Pathol.*, 26, 1109, 1956.
13. FAHRÆUS R.: *Acta Med. Scand.*, 55, 3, 1921.
14. GALTON F.: cit. in 15.
15. GEDDA L.: *Studio dei gemelli*, Ed. Orizzonte Medico, Roma 1951.
16. GREEN T. W. e CONLEY C. L.: *Ann. Int. Med.*, 34, 849, 1951.
17. HARRIS J. W. BREWSTER H. H., HAM T. H., e CASTLE W. B.: *Arch. Int. Med.* 97, 145, 1956.
18. HENDERSON A. B.: *Am. J. Med. Sc.*, 221, 628, 1951.
19. HIRSCHBOECK J. S. e Woo M.: *Am. J. Med. Sc.* 219, 538, 1950.
20. HUGHES J. H., DIGGS L. W. e GILLESPIE C. E.: *J. of Pediatrics*, 17, 166, 1940.
21. KIMMELSTIEL P.: *Am. J. Med. Sc.* 216, 11, 1948.
22. KNISELY M. H., STRATMAN-THOMAS W. K. e ELIOT T.: cit. in 19.
23. — BLOCH E. H., ELION T. S. e WARNER L.: *Science* 106, 431, 1947.
24. — BLOCH E. H., BROOKS F. e WARNER L.: *Am. J. Med. Sc.* 216, 249, 1950.
25. LEAVELL B. S.: *Arch. Int. Med.* 98, 801, 1954.
26. LEIVY F. E. e SCHNABE T. G.: *Am. J. Med. Sc.* 183, 381, 1932.
27. MALLORG T.: cit. in 21.
- 27 bis. MARMONT A., FUSCO F. e MARIOTTI L.: *Progresso Medico*, 12, 429, 1956.
28. MURPHY R. C., e SHAPIRO S.: cit. in 21.
29. NEEL J. V.: *Genetics* 32, 38, 1947.
30. —: *Blood* 6, 389, 1951.
31. PRATT-THOMAS H. R. e SWITZER P. K.: *South. Med. J.* 42, 376, 1949.
32. ROBERTSOON H. S., WOLF S. e WOLF H. S.: *Am. J. Med. Sc.* 219, 534, 1950.
33. RUDNER JR. H. G. e RUDNER JR. H. G.: *Am. J. Gastroenterol.* 25, 11, 1956.
34. SINGER K., MOTULSKY A. G. e WILE S. A.: *J. Lab. a. Clin. Med.* 35, 721, 1950.
35. TOMYLINSON W. J.: *Am. J. Med. Sc.* 209, 722, 1945.
36. WADE L. J. e STEVENSON L. D.: cit. in 21.
37. WATSON R. J.: *Bull. New York Acad. Med.* 30, 106, 1954.
38. WINTROBE M. M.: *Clinical Hematology*, Lea e Febiger Ed., Philadelphia 1951.
39. YATER W. M. e HANSMANN G. H.: *Am. J. Med. Sc.*, 191, 474, 1936.

RÉSUMÉ

Les AA. décrivent un cas de deux jumelles monozygotiques atteintes d'anémie drépanocytaire. Les deux jumelles se ressemblaient tout-à-fait entr'elles et davantage montraient le même cadre hématologique. Une d'elles avait souffert beaucoup de fois par des poussées falcémiques aiguës; pendant une de ces poussées il est arrivé une grave complication neurologique.

Les AA. prennent l'occasion pour discuter, à la lumière des modernes connaissances, la pathogénie des « poussées » falcémiques.

SUMMARY

The Authors describe the case of homozygous twins affected by sickle-cell anemia. The patients were physically similar and showed identical haematological findings. One of them had suffered often of severe sicklemic crisis during one of these appeared also a noticeable neurological complication.

Therefore the Authors discuss the pathogenesis of sickle-cell anemia according to the modern views.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Autoren beschreiben den fall der homozygotischen Zwillinge, die an Drepanocytaemie leiden. Die zwei Zwillinge sind nicht nur Koerperlich aehnlich sondern zeigen auch dasselbe ematologische Bild auf. Nur eines der beiden Zwillinge hatte mehrmals unter schweren Krisen der Drepanocytaemie zu leiden gehabt: waehrend einer dieser Krisen ist eine schwere neurologische Komplikation aufgetreten.

Die Autoren legen dies zugrunde um, beim Lichte moderner Kenntnisse, ueber die Patogenese der drepanocytischen Krisen zu diskutieren.