

- ADRIAN E. D., *The Mechanism of Nervous Action*. London Humphrey Milton, 1935, p. 6.
- BAYLISS W. M., STARLING E. H., *On the Electrical Variations of the Heart in Man*. Proc Phys Soc in J Phys (London) 1891; 13: Iviii-lix. ID, *On the Electromotive Phenomena of the Mammalian Heart*. Proc Roy Soc Lond 1892; 50:211-214.
- BURCH G.J., *On a Method of Determining the Value of Rapid Variations of a Difference Potential by Means of a Capillary Electrometer*. Proc Roy Soc Lond (Biol) 1890; 48:89-93.
- EINTHOVEN W., *Nieuwe Methoden voor Clinisch Onderzoek*. Ned T Geneesk 1893; 29:263-286.
- EINTHOVEN W., *Un nouveau galvanomètre*. Arch Neerl Sc Ex Nat 1901; 6:625-633.
- ERLANGER J., *Some Observations on the Responses of Single Nerve Fibers*. In: Nobel Lectures, Physiology or Medicine 1942-62, Amsterdam, Elsevier, pp. 50-73.
- ERLANGER J., GASSER H. S., *Electrical Signs of Nervous Activity*. Philadelphia, University Pennsylvania Press, 1937, p. 1.
- FLETCHER W., *Return to Cambridge 1903*. In: *Keith Lucas* (a cura di A. KEITH-LUCAS). Cambridge, Heffer, 1934, p. 86.
- GOTCH F., BURCH G.J., *The Electromotive Properties of Malapterurus electricus*. Phil Trans B 1896; 187:347-407.
- GOTCH F., BURCH G.J., *The Electrical Response of Nerve to Two Stimuli*. J. Phys. (London) 1899; 24:410-426.
- LUCAS K., *On a Mechanical Method of Correcting Photographic Records Obtained from the Capillary Electrometer*. J Phys (London) 1912; 64: 225-242.
- LUCAS K., *The Conduction of the Nervous Impulse* (a cura di E. D. ADRIAN). London, Longmans, Green, 1917.
- LUCIANI L., *Fisiologia dell'uomo*. III vol. Milano, Società Editrice Libreria, 1905, pp. 83.
- MATTHEWS B.H.C., *A New Electrical Recording System for Physiological Work*. J Phys (London) 1928; 65:225-242.
- O'SULLIVAN A., *Herbert Gasser and the Transatlantic Community of Physiologists*. Res Rep Rockfoll Arch Cent 2000 Spring:1-3.
- VOIGT H.F., RICCIARDI D. D., *Alexander Forbes, One of the America's Premier Electrophysiologists and Biomedical Engineers*. BMES Bulletin 1999; 23:3-4.
- WALLER A.D., *A Demonstration on Man of Electromotive Changes Accompanying the Heart's Beat*. J Phys (London) 1887; 8:229-234.

Correspondence should be addressed to:

Germana Pareti, Dipartimento di Filosofia, Università di Torino, Via S. Ottavio 20, 10124 Torino, I

Articoli/Articles

EPISTEMOLOGIA DELL'ANEMIA MEDITERRANEA NELLA  
STORIA DELLA PEDIATRIA

FRANCESCA VARDEU  
Pediatria, Azienda USL 8, Cagliari, I

SUMMARY

EPISTEMOLOGY AND  $\beta$ -THALASSEMIA

*In this work the author examines the epistemological pathway to the study, diagnosis and therapy of  $\beta$ -thalassemia, serious and very frequent genetic disease in the Italian and Sardinian population known to paediatricians since 1925. The author critically explores the historical approaches to the comprehension of the disease, the phenotype characteristics, firstly described in Italy in 1929, and its familiarity, also described from several authors in the same years. The frequency and the variability of the disease in the population were poorly understood, partly because haematology was still under development and partly for the presence in the patients and in the general population of confounding symptoms and diseases. The hereditary transmission according to Mendelian laws was applied only to the study of few phenotype characteristics, such as the facies and some other easily identifiable bone abnormalities, in the attempt to limit the familiar transmission from the long surviving patients. For over 50 years the disease was considered lethal and there were no studies on the real efficacy of the available treatments.*

*“La teoria materialistica dello sviluppo della natura vivente è inconcepibile se non si ammette come necessaria l'eredità delle particolarità individuali acquisite da un organismo nelle condizioni determinate della sua esistenza; è inconcepibile se non si ammette l'eredità delle proprietà acquisite”.*

Key words: Mediterranean Anemia - Microcytosis - Eugenetics - Genetic information

T. D. Lysenko, *Rapporto sulla situazione della scienza biologica*.  
Mosca, 31 luglio - 7 agosto 1948

*“L'eugenetica come scienza è nata da molto tempo, fin da quando non si parlava ancora di genetica umana. Il creatore di questa scienza, F. Galton, la chiamò “eugenetica” perché è destinata al miglioramento della natura genetica dell'uomo. La parola eu in greco significa buono e la parola genus significa razza. L'eugenetica si pone dei compiti diversi da quelli della medicina genetica”.*  
N. P. Dubinin, *La genetica e il futuro dell'uomo*, 1973

L'Anemia Mediterranea o Morbo di Cooley è una malattia ereditaria autosomica recessiva presente in tutta l'area mediterranea, in Asia e in talune popolazioni che hanno questa origine. La malattia si manifesta negli omozigoti nei primi mesi di vita in modo grave ed è rapidamente letale senza gli opportuni presidi terapeutici mentre i genitori del malato sono asintomatici. Due

Fig. 1



genitori eterozigoti hanno una probabilità su quattro di avere un figlio malato. Nella Storia della Medicina l'Anemia Mediterranea si presta ad un interessante studio epistemologico per taluni aspetti caratteristici: la gravità e complessità del quadro clinico, le limitate nozioni scientifiche presenti al momento delle prime segnalazioni della malattia e la singolarità dell'approccio metodologico con il quale in Italia la scienza pediatrica ne indirizzò lo studio scientifico e la cura.

La prima descrizione della malattia viene attribuita a Cooley, un medico americano che nel 1925 la osservò in alcuni bambini di nazionalità mediterranea e ne intuì la dignità clinica e la familiarità. Descrizioni di pazienti con le stesse caratteristiche furono segnalate in Italia

sin dalla fine del sec. XIX. Dopo la segnalazione di Cooley<sup>1</sup> anche in Italia le manifestazioni nel fenotipo omozigote, anemia e splenomegalia (presenti in numerose altre malattie a differente eziologia), furono esaminate con un rinnovato interesse.

L'aspetto più complesso apparve ai pediatri la *imprevedibile* frequenza della malattia in ambito familiare e territoriale. La diagnosi della malattia fu resa più difficile, come ora sappiamo, dalla presenza di forme paucisintomatiche o di doppie eterozigosi e, spesso nelle stesse aree territoriali, negli stessi pazienti o nei genitori o parenti degli omozigoti, di altre patologie come leucemie, itteri emolitici, favismo, malaria, leishmaniosi.

La segnalazione di numerosi casi segnalati tra la popolazione italiana di una malattia ereditaria grave, poco conosciuta, associata ad un fenotipo caratteristico e definita da Cooley e dalla pediatria internazionale "*mediterranea*", spinse i pediatri a farne argomento di un Congresso Nazionale nel 1939<sup>2</sup>. In sede congressuale, dopo un lungo dibattito, prevalse nell'approccio diagnostico il dettagliato studio dell'anatomia patologica degli organi interni (midollo osseo, fegato milza) e delle malformazioni ossee, in particolare quelle del capo e del volto, mentre fu sorprendentemente trascurata la segnalazione di alcune tipiche e ricorrenti modificazioni dei globuli rossi, tra queste la *microcitosi*, descritte da alcuni autori nei familiari dei malati e da altri autori segnalate come trasmesse con modalità ereditaria di tipo mendeliano.

Turbe mentali ad insorgenza familiare, mai accertate, furono sospettate e ricercate a causa delle caratteristiche manifestazioni fisiche secondarie alle deformazioni ossee del volto: la cosiddetta "*facies mongolica*", descritta per la prima volta dal pediatra sardo G. Careddu nel 1929.

Sui malati furono condotti studi endocrinologici, giustificati da forme di "*ipogenitalismo*" segnalato da alcuni autori in pazienti sopravvissuti più a lungo (probabilmente forme cliniche intermedie o attenuate), nell'eventualità di una trasmissione della patologia alla restante popolazione.

Causa della malattia fu la supposta presenza di alcune *noxae patogene* croniche nei genitori (in particolare malaria o turbe dell'alimentazione) che avrebbero indotto, in alcuni gruppi di popolazione di origine "mediterranea", individuate prevalentemente in Sardegna, Sicilia e Delta Padano, *una mutazione acquisita nei discendenti*, probabilmente situata nel midollo osseo o nelle gonadi, chiamata *mutazione blastoforica*.

Migliaia di bambini malati e di bambini sani delle aree a rischio furono esaminati. In taluni Istituti lo studio della malattia si indirizzò prevalentemente alla ricerca nel sangue e nel midollo osseo della entità acquisita di volta in volta definita *blastoforia* o *soglia midollare minima*, che non fu mai trovata. Non appare nella letteratura di quegli anni una valutazione scientifica sulla validità e sull'efficacia delle terapie sperimentate. La malattia fu ritenuta incurabile.

Gli eventi bellici e la scarsa comunicazione scientifica che seguirono le impostazioni sancite nel 1939 dal XVII Congresso Italiano di Pediatria, ritardarono di numerosi anni l'inizio di uno studio scientifico dell'Anemia Mediterranea. Solo nei primi anni dopo la guerra i ricercatori italiani E. Silvestroni e I. Bianco quasi contemporaneamente ad autori americani intuirono, e definirono negli anni successivi con maggiore precisione, la differenza tra la microcitosi di altra origine e quella presente nella malattia.<sup>3</sup>

Con un lungo lavoro di screening i due ricercatori italiani ne scoprirono alcune sue varianti portando un contributo fondamentale agli studi sulla Anemia Mediterranea.

In seguito (dal 1961 ufficialmente in collaborazione con l'Associazione Nazionale per la lotta contro le Microcitemie) essi istituirono in Italia i primi Centri di Studio per la Microcitemia.



Fig. 2

Il modello genetico alla base della malattia, teorizzato negli anni '50 da ricercatori americani, tra questi Ingram e Stretton<sup>4</sup>, fu studiato negli anni successivi. Nella prima metà degli anni '50 in Italia e in Sardegna l'aumento dell'HbA2 fu sperimentato da un gruppo di ricercatori italo-americani, tra questi il clinico medico sardo Ugo Carcassi, che lo individuarono come parametro fondamentale negli screening della popolazione per la diagnosi dell'emoglobinopatia.<sup>5</sup>

Nella prima metà degli anni '70 il pediatra sardo Antonio Cao<sup>6</sup> e la sua équipe applicarono per la prima volta al mondo i più recenti risultati delle ricerche e della nuova tecnologia per lo studio e la cura della malattia in un *complesso programma d'intervento* sulla popolazione sarda, volto alla scomparsa della Anemia Mediterranea. Nel programma d'intervento furono compresi: l'individuazione dei portatori sani e delle varianti emoglobiniche locali, la terapia adeguata ai malati (trasfusionale, chelante e trapianto di midollo osseo), l'informazione genetica alle coppie e la diagnosi prenatale. L'obiettivo è stato raggiunto nei primi anni del 1990.

#### BIBLIOGRAFIA E NOTE

1. COOLEY T.B., LEE P., *A series of cases of splenomegaly in children with anemia and peculiar bone changes*. Trans. Am. Pediatr. Soc. 1925; 37:29.
2. Atti del XVII Congresso Italiano di Pediatria, Roma 27-29 settembre 1939.
3. SILVESTRONI E., BIANCO I., *Prime osservazioni di resistenze globulari aumentate in soggetti sani e rapporto fra questi soggetti e i malati di cosiddetto ittero con resistenze globulari aumentate*. Boll. Atti Accad Med Roma 1943; 69:293.
4. INGRAM V. M., STRETTON A. O. W., *Genetic basis of the thalassemia diseases*. Nature 1959; 184:1903.
5. CARCASSI U., CEPPELLINI R., SINISISCALCO M., *Il tracciato elettroforetico dell'emoglobina per una migliore discriminazione delle talassemie*. Haematologica 1957; 42:1635.
6. CAO A., GALANELLO R., ROSATELLI C., ARGIOLO F., DE VIRGILIS S., *Clinical experience of management of thalassemia: the Sardinian experience*. Sem.Hematol 1996; 33:66.

Francesca Vardeu

7. VARDEU F., *Storia della Clinica Pediatrica di Cagliari*. Gli Annali Italiani di Pediatria, 1948-1975. *Formazione medica, ricerca scientifica e situazione sanitaria in Sardegna dalla lettura di una rivista*. 2° Congresso in Sardegna di Storia della Medicina, Cagliari, 3-4 aprile 2004, in corso di stampa.

*Le immagini contenute nell'articolo sono di proprietà dell'autrice e tuttora oggetto di studio.*

Correspondence should be addressed to:

Francesca Vardeu Via Caprera, 38 09123 Cagliari, e-mail: fran.var@tin.it

Articoli/Articles

IL PROBLEMA DELLE "SCIENZE APPLICATE" NELL'ITALIA  
POST UNITARIA E IL CONTRIBUTO DI FRANCESCO SELMI  
ALLA MEDICINA LEGALE

BERENICE CAVARRA

Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, I

SUMMARY

THE QUESTION OF "APPLIED SCIENCES" IN ITALY, AFTER  
THE UNIFICATION, AND THE CONTRIBUTION OF  
FRANCESCO SELMI TO FORENSIC MEDICINE

*In the Italian intellectual outline of the second half of the XIX century Francesco Selmi stands out for his discoveries in organic and inorganic chemistry as well as in toxicology. He also addressed his efforts to promote the relationship between science and industry.*

Francesco Selmi nacque a Vignola, il 7 aprile 1817, da una famiglia di solida tradizione e di meno solide finanze. Compì gli studi a Modena, presso le scuole dei Gesuiti. Entrò quindi molto giovane all'Università e qui si dedicò allo studio delle Scienze naturali, sotto il magistero, in particolar modo, di Alessandro Savani, insegnante di Chimica ed Istituzioni farmaceutiche. Nel 1839 ottenne la licenza di Maestro in Farmacia.

Soprattutto nei primi anni, le difficoltà economiche indirizzarono le scelte, anche professionali, del Selmi. Questo, d'altra parte, non gli impedì di dedicarsi all'attività di ricerca, soprattutto nel campo della Chimica inorganica. Nel periodo che va dal 1840 al 1848, contrassegnato dalla restaurazione del ducato estense, Selmi

*Key words:* Francesco Selmi - Applied sciences - Forensic medicine