

dolomiti

RIVISTA DI CULTURA ED ATTUALITÀ DELLA PROVINCIA DI BELLUNO



Grazie a “Nuovi Traguardi” Belluno è più nota nel mondo

A modo suo, l’associazione “Nuovi Traguardi” ha portato Belluno e le Dolomiti nel mondo della scienza

A CURA DI NUOVI TRAGUARDI

Carta d’identità

Nella nostra Provincia, ogni anno si ammalano di una neoplasia ematologica, o “tumore del sangue”, circa 100 nuove persone adulte. La nostra associazione è nata nel dicembre 1999 con lo scopo di contribuire, in accordo con le ULSS provinciali, al miglioramento del servizio di diagnosi e cura reso alle persone adulte affette da una di queste malattie. In altre parole, l’associazione intende favorire la rapida adozione di ogni nuovo presidio diagnostico e terapeutico, affinché questi malati non siano penalizzati dalla peculiare segregazione geografica e dall’assenza di centri ematologici a elevato livello di specializzazione nella nostra Provincia. Oggi Nuovi Traguardi è un’organizzazione non lucrativa di attività sociale (ONLUS), regolarmente iscritta al registro Regionale delle Associazioni di Volontariato con il numero BL0203 e aderente al Comitato d’intesa tra le associazioni volontaristiche della provincia di Belluno.

Attività

Siamo veramente fieri di illustrare qui di seguito i progetti promossi e realizzati da Nuovi Traguardi nel corso degli anni.

Opuscoli informativi

Tra il 2000 e il 2002 l’associazione, con il contributo della Regione Veneto, ha curato la redazione e la stampa di dieci opuscoli informativi per i pazienti affetti da malattie on-

coematologiche. Questi i titoli degli opuscoli:

Leucemia Mieloide Cronica
Leucemia Linfatica Cronica
Mieloma Multiplo
Linfoma di Hodgkin
Linfomi non Hodgkin
Leucemie Acute
Malattie Mieloproliferative Croniche
Sindromi Mielodisplastiche
Aplasia Midollare ed Emoglobinuria Parossistica Notturna
Trapianto di Midollo Osseo

Si tratta di opuscoli scritti in modo semplice e comprensibile per i pazienti, contenenti informazioni sull’origine, le cause della malattia e le modalità terapeutiche. 100-150 copie di ogni opuscolo sono state affidate alla Direzione Medica di entrambe le ULSS provinciali per essere distribuite ai reparti interessati. L’iniziativa ha suscitato interesse anche fuori Provincia: la Divisione di Ematologia di Bolzano ha richiesto numerose copie degli opuscoli e in seguito anche il CRO di Aviano, che ha provveduto alla valutazione e alla recensione degli stessi. Il costo complessivo del progetto è stato di circa 55 milioni di Lire. Ora la versione cartacea degli opuscoli non è più disponibile ma gli stessi, corredati dai necessari aggiornamenti, sono scaricabili dal nostro sito internet: www.nuovitragedi.it

Ricerca citofluorimetrica

Nel 2001 l’Associazione ha stanziato 10 milioni di Lire per l’acqui-

sto dei reagenti necessari alla sperimentazione di un nuovo metodo d’indagine su sospensioni cellulari di midollo osseo. L’esame utilizza una combinazione di tre anticorpi monoclonali marcati con diversi fluorocromi e uno strumento, il citofluorimetro, per identificare qualitativamente e quantitativamente le varie popolazioni midollari, normali e patologiche; il metodo si è dimostrato molto utile, tanto che è stato adottato routinariamente dal Laboratorio Analisi del S. Martino per i successivi quindici anni.

Borsa di studio per tecnico di laboratorio

Con delibera n° 972 del 20-09-2006 la ULSS 1 accettava la donazione di 35 · 000 Euro da parte di Nuovi Traguardi. I fondi erano destinati al finanziamento di una borsa di studio biennale per tecnico di laboratorio, indispensabile per consolidare e sviluppare l’attività diagnostica del settore ematologico del Laboratorio Analisi dell’Ospedale di Belluno. Da allora l’associazione ha finanziato il progetto per altri quattro bienni, fino ad agosto 2016, per un impegno totale pari a 190 · 000 Euro.

Second Opinion

A partire da ottobre 2008 Nuovi Traguardi, in pieno accordo con le linee guida della European Cancer League, ha istituito un nuovo servizio per i malati oncoematologici della provincia di Belluno: la possibilità di ottenere un secondo parere gratuito da parte di uno specialista

ematologo di provata esperienza. La spesa complessiva sostenuta per questo servizio è pari a circa 16 · 000 Euro. Purtroppo, nonostante sia stato valutato molto positivamente dai pazienti che ne hanno fruito, il servizio si è terminato con il 2017 a causa dello scarso numero di richieste da parte dei malati

Assistenza psicologica per i malati oncologici

A giugno 2010, Nuovi Traguardi promuoveva una tavola rotonda fra le Associazioni di Volontariato della nostra provincia coinvolte nell'assistenza ai malati oncologici. Dall'incontro emergeva la necessità di istituire un servizio di assistenza psicologica per tutti i malati oncologici ricoverati all'Ospedale S. Martino. ADOS (Associazione Donne Operate al Seno) e Nuovi Traguardi decidevano così di presentare alla ULSS un progetto per l'istituzione di un servizio di otto ore settimanali, accettato con delibera n° 296 del 21-03-2012. Inizialmente le due associazioni provvedevano al compenso di due psicologi, quattro ore settimanali per ciascuna. Ben presto però le ore disponibili si sono dimostrate insufficienti e ora la nostra associazione si fa carico del compenso a uno dei due psicologi per dodici ore settimanali. La spesa sostenuta dalla nostra Associazione fino ad oggi è pari a circa 78 · 000 Euro.

Borsa di studio per specialista Ematologo

Da quando è nata, l'associazione porta avanti il progetto di una borsa di studio per un medico specialista in ematologia, da impiegare nella diagnosi di laboratorio delle malattie oncoematologiche presso l'Ospedale S. Martino di Belluno. Nel 2012 la ULSS 1 accettava la donazione di 50 · 000 Euro finalizzata a tale scopo ma il concorso che ne è seguito è andato deserto. Con la speranza di rendere la borsa più "appetibile" l'associazione decideva di aumentare l'offerta; così, con delibera n° 1018 del 29-11-2013, la ULSS 1 accettava la donazione di 80 · 000 Euro per il finanziamento di una collaborazione

esterna di uno specialista ematologo. Anche in quell'occasione il concorso non permetteva di reperire un candidato idoneo ma Nuovi Traguardi era esortata a continuare da sola la ricerca di uno specialista e avvertire la Direzione in caso di successo. Così, dopo un triennio di contatti, speranze e delusioni condite da promesse e disdette, a novembre 2016 l'associazione annunciava alla Direzione della ULSS 1 di aver trovato uno specialista e di voler mettere a disposizione 100 · 000 Euro per il compenso dello stesso per un biennio. Purtroppo la Direzione strategica della ULSS aveva progetti diversi per il candidato, progetti che non lo vedevano impiegato per la diagnosi di laboratorio delle malattie ematologiche e che lo hanno indotto a rinunciare. Archiviato l'esito negativo di questo progetto, Nuovi Traguardi ha deciso di rimettere a disposizione della ULSS Dolomiti la stessa somma affinché sia assicurata, almeno per i prossimi due anni, la presenza di uno specialista qualificato, in grado di garantire e possibilmente implementare l'utilizzo della PET-CT, da poco donata da un generoso anonimo, per tutti i pazienti che ne avranno bisogno.

Aiuto a pazienti

Nel corso degli anni l'associazione ha stanziato circa 36 · 000 Euro per aiuto economico, acquisto di apparecchiature mediche e di medicinali non reperibili in Italia in favore di pazienti bisognosi di tali interventi. Recentemente l'associazione ha anche sostenuto le spese per una ricerca relativa a una nuova variante emoglobinica, denominata Hb Belluno. I risultati della ricerca sono stati pubblicati su di un'autorevole rivista internazionale del settore, denominata "Hemoglobin". Ad oggi, il totale dei fondi resi disponibili da Nuovi Traguardi per i malati della nostra provincia è quindi pari a circa 430 · 000 Euro. A parte il cofinanziamento della regione Veneto per la realizzazione degli opuscoli informativi, Nuovi Traguardi non ha mai usufruito di finanziamenti pubblici. Il nostro bilancio può con-

tare sulle quote associative annuali di circa mille iscritti, sulla donazione del cinque per mille e sugli introiti derivanti dall'organizzazione di eventi finalizzati alla raccolta fondi (lotteria, serata enogastronomica, offerta castagne, vendita calendari, bomboniere solidali etc.) e da donazioni private. Tutto questo non è certo sufficiente alla piena realizzazione dei numerosi progetti ancora chiusi nel cassetto, primo fra tutti la possibilità di offrire cure specialistiche a domicilio del paziente anche nella nostra provincia, come già accade in molte altre provincie italiane. Per raggiungere nuovi traguardi c'è però bisogno dell'aiuto di tutti, medici, infermieri, volontari, politici e amministratori, uomini e donne del mondo economico, industriale e finanziario, della cultura e dello spettacolo. Qualcuno potrebbe obiettare che non spetta ai cittadini occuparsi di sopperire alle carenze in ambito sanitario, ma alle istituzioni preposte. In realtà le Aziende Sanitarie pubbliche sono imbrigliate da pastoie burocratiche e penalizzate da continui tagli alle spese, mentre la richiesta di salute da parte dei cittadini cresce a dismisura. Perciò si fa sempre più evidente la necessità che tutti debbano partecipare al raggiungimento e mantenimento di un livello qualitativamente adeguato delle prestazioni diagnostiche e terapeutiche in campo oncoematologico.

L'emoglobina

Abbiamo chiesto al dottor Pianezze, primo autore del lavoro sull'emoglobina Belluno e nostro consulente scientifico, di raccontarci cos'è l'emoglobina, cosa sono le varianti emoglobiniche e come si è giunti all'identificazione della variante Hb Belluno. Pensiamo di fare cosa gradita ai lettori riportando di seguito il suo racconto. Per produrre energia il nostro corpo "brucia" carboidrati, grassi e proteine. Come in ogni processo di combustione, è necessario ossigeno e si produce anidride carbonica. Ossigeno e anidride carbonica circolano nel sangue; l'ossigeno è legato a una speciale proteina, l'emoglobina, contenuta nei globuli rossi,

mentre la maggior parte dell'anidride carbonica è sciolta nel plasma. L'ossigeno è poco solubile in acqua (e quindi nel plasma); per questo si lega all'emoglobina dentro i globuli rossi. Grazie all'emoglobina, il sangue può trasportare una quantità di ossigeno settanta volte superiore a quella possibile per soluzione nel plasma.

La maggior parte (circa 97%) dell'emoglobina di una persona adulta normale è un polimero costituito da quattro subunità; due catene globiniche alfa (α) e due catene beta (β). A ciascuna delle quattro catene globiniche è attaccato un gruppo chimico, denominato eme, composto di un anello a quattro volute e da un atomo di ferro in forma di ione. L'eme è situato in una sorta di nicchia (tasca dell'eme) che si viene a formare in ciascuna catena globinica. L'ossigeno si lega reversibilmente allo ione ferroso di ciascuno dei quattro gruppi eme.

L'emoglobina è stata senza dubbio la proteina più studiata e, per questo, anche la meglio definita nella struttura. Sono note:

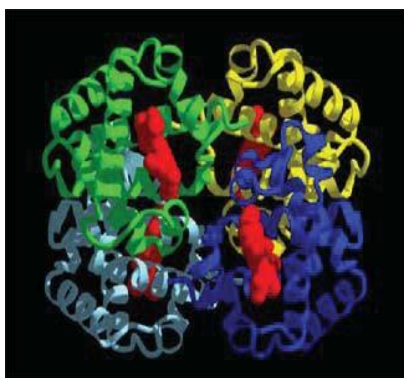
- la struttura primaria (cioè la composizione della sequenza aminoacidica delle differenti catene globiniche),

- la secondaria (che riguarda la disposizione tridimensionale delle catene globiniche),

- la terziaria (riguardante le angolature e le ripiegature che le catene assumono nello spazio) e infine

- la quaternaria (relativa ai punti di contatto delle quattro catene globiniche fra loro).

L'emoglobina, indicata anche con il simbolo Hb, è una straordinaria macchina molecolare che usa il movimento e piccole variazioni strutturali per regolare la sua azione. Negli alveoli polmonari la concentrazione dell'ossigeno è elevata e quella dell'anidride carbonica è bassa, mentre nel sangue venoso in arrivo dai tessuti periferici la situazione è invertita (poco ossigeno e più anidride carbonica). Ciò favorisce il passaggio per diffusione dell'ossigeno atmosferico attraverso le sottili pareti degli alveoli e dei capillari che li circondano e infine attraverso le



Struttura schematica dell'emoglobina dell'adulto. Le singole catene globiniche sono evidenziate con colori diversi: alfa1, alfa2, beta1, beta2. In rosso sono indicati i gruppi eme.

membrane dei globuli rossi. Quando il sangue è nei polmoni, dove l'ossigeno è abbondante, questo si lega alla prima subunità e poi rapidamente riempie tutte le subunità rimanenti. Poi, quando il sangue ossigenato torna ai tessuti periferici attraverso il torrente circolatorio, la situazione è invertita rispetto a quella degli alveoli polmonari: poco ossigeno (consumato dalle cellule per la produzione di energia) e tanta anidride carbonica (prodotto finale della combustione).

L'anidride carbonica prodotta nei tessuti reagisce con l'acqua per dare acido carbonico che, dissociandosi, produce ioni idrogeno che si legano ad alcuni aminoacidi dell'emoglobina facendo diminuire la sua affinità per l'ossigeno e favorendone il rilascio. La sintesi dell'emoglobina avviene nelle cellule progenitrici dei globuli rossi, gli eritroblasti, che popolano il midollo osseo. Quando la sintesi emoglobinica è completata, gli eritroblasti perdono il nucleo, lasciano il midollo ed entrano in circolo come globuli rossi.

Emoglobinopatie

Con il termine emoglobinopatie s'intendono tutti i disordini riguardanti un gene globinico. Le emoglobinopatie sono le alterazioni genetiche più diffuse al mondo: si stima che 7-10% circa della popolazione mondiale sia affetto da un'alterazione di un gene globinico.

Se ne distinguono due gruppi principali: varianti strutturali dell'emoglobina (dette anche emoglobine anomale) e sindromi talassemiche. Entrambe originano da mutazioni o delezioni dei geni α -globinici o β -globinici.

Le varianti emoglobiniche possono essere distinte anche in comuni (o endemiche) e rare. Le varianti endemiche (HbS, HbC, HbE) riguardano milioni di persone. La loro elevata incidenza è dovuta al fatto che le persone che hanno ereditato la mutazione in forma eterozigote (da un solo genitore) hanno una maggiore resistenza all'infezione malarica. Ciò spiega la corrispondenza tra le aree geografiche in cui la malaria è endemica e quelle di diffusione di queste varianti e delle sindromi talassemiche, anch'esse conferenti maggiore resistenza agli individui eterozigoti. Ma se i portatori eterozigoti sono asintomatici (portatori sani) e sono avvantaggiati nei confronti della malaria, gli omozigoti (coloro che hanno ereditato il gene mutato da entrambi i genitori) soffrono di una malattia più o meno grave.

La HbS differisce dalla normale HbA solo per la sostituzione del sesto aminoacido della catena β -globinica. Ciò accade per la sostituzione di una base (timina, T) con un'altra (adenina, A) nel sesto codone (CTC \rightarrow CAC) del gene: nel codice genetico la tripletta CTC corrisponde all'acido glutammico e la tripletta CAC alla valina. In entrambe le catene β -globiniche dei portatori omozigoti di HbS, l'acido glutammico è quindi sostituito dalla valina. Per effetto di queste sostituzioni apparentemente insignificanti, gli omozigoti sono affetti da una grave malattia chiamata anemia falciforme. Per effetto della mutazione, la HbS tende a polimerizzare e i globuli rossi che la contengono assumono una forma a falce, sono viscosi e si aggregano formando degli ostacoli al normale flusso sanguigno. I malati sono anemici a causa dell'accelerata distruzione dei loro globuli rossi, che muoiono in 10-20 giorni rispetto ai normali 120. Inoltre sono soggetti a frequenti crisi dolorose a insorgere

za improvvisa e di durata variabile, dovute all'occlusione dei piccoli vasi causate dall'aggregazione dei globuli rossi malati che ostacolano il passaggio del sangue.

Anche nella HbC vi è una sostituzione del sesto aminoacido della catena β -globinica, l'acido glutammico, ma, a differenza della HbS il nuovo aminoacido non è la valina ma la lisina. Gli eterozigoti per la mutazione sono asintomatici e negli omozigoti la HbC tende a formare cristalli all'interno dei globuli rossi che diventano meno deformabili e sono rimossi e distrutti dalla milza.

In genere l'aumentata distruzione è piuttosto ben compensata da un superlavoro del midollo osseo che produce un maggior numero di globuli rossi. Anche la HbE è dovuta a una mutazione nel gene β -globinico, che causa la sostituzione di un acido glutammico con una lisina in posizione 26 della catena β -globinica. La HbE è, per frequenza, la seconda emoglobinopatia dopo la HbS.

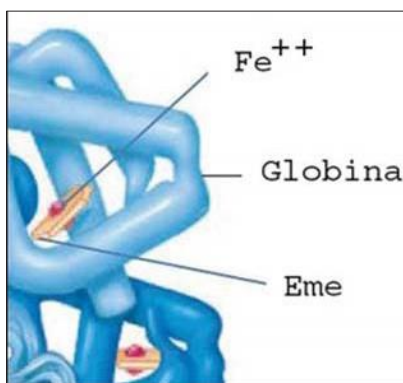
È molto comune nel Sud-Est asiatico (dove è anche elevata la diffusione della malaria). Per effetto della mutazione, la catena β della HbE è sintetizzata in quantità ridotta rispetto all'emoglobina normale HbA. Anche nelle sindromi talassemiche, sia pure con meccanismo genetico diverso, si assiste alla riduzione della sintesi delle catene globiniche; questo spiega perché sia gli eterozigoti sia gli omozigoti presentano una lieve anemia microcitica, in altre parole con globuli rossi più piccoli dei normali, ma senza importanti conseguenze cliniche.

Invece, nel caso in cui un soggetto sia doppio eterozigote per HbE e β -talassemia, il quadro clinico che ne deriva varia secondo il tipo di mutazione talassemica presente e va da quello della talassemia minor a quelli della talassemia intermedia e major.

Talassemia

Il termine talassemia deriva dal greco talassa = mare, perché è diffusa nei Paesi bagnati dal Mediterraneo e per questo è anche nota come anemia mediterranea.

La β -talassemia è presente princi-



Particolare di una subunità con indicati un EME e l'atomo ferroso in esso contenuto.

palmente fra le popolazioni di origine mediterranea, africana e asiatica. Si conoscono centinaia di mutazioni che causano la β -talassemia, la maggior parte delle quali situate o in prossimità del gene β -globinico o negli introni (porzioni di DNA non trascritto), tutte comportanti con meccanismi diversi la mancata (β^0) o ridotta (β^+) sintesi della catena β -globinica. Per una corretta sintesi dell'emoglobina le quantità di globine α e β devono essere perfettamente bilanciate; in assenza di catene β , le catene α in eccesso formano aggregati insolubili che precipitano all'interno dei globuli rossi immaturi del midollo osseo che non arrivano a maturazione (eritropoiesi inefficace). La diminuzione dei globuli rossi conduce ad anemia. La forma eterozigote può rimanere inosservata o essere svelata casualmente, nel corso di esami del sangue eseguiti per diversi motivi: vi è una modesta riduzione dell'emoglobina con una netta diminuzione del volume dei globuli rossi (microcitosi).

La forma omozigote, detta talassemia major o morbo di Cooley si manifesta con un'anemia molto grave già dopo pochi mesi dalla nascita e deve essere curata con continue trasfusioni o, sempre più frequentemente, con il trapianto allogenico di midollo osseo. La α -talassemia è comune nell'Africa subsahariana, nei paesi del Mediterraneo, nel Medio Oriente, nel sud e nel sud-est asiatico. Gli individui normali hanno quattro copie intatte del gene α (due

copie situate sul cromosoma paterno e due sul cromosoma materno) e il loro genotipo si indica con ($\alpha\alpha/\alpha\alpha$). I portatori e i malati di α -talassemia hanno invece un'alterazione in una o più copie del gene. Le mutazioni responsabili sono generalmente grosse delezioni che interessano l'intero gene e, meno frequentemente, mutazioni puntiformi. Si distinguono quattro condizioni cliniche con diversa gravità, secondo il numero di copie del gene ancora funzionanti: I portatori silenti di α -talassemia hanno alterata una sola copia del gene α -globinico, e si indicano con ($-\alpha/\alpha\alpha$). Questi individui non mostrano nessun sintomo. Il portatore classico possiede due geni α -globinici alterati e si indica con ($-\alpha/-\alpha$) oppure ($--/\alpha\alpha$), a seconda che i geni alterati siano presenti sui due omologhi o nello stesso cromosoma; analogamente a quanto si osserva per la β -talassemia, questi individui sono asintomatici e i loro globuli rossi sono più piccoli della norma (microcitosi). La malattia da emoglobina H è dovuta all'alterazione di almeno tre delle quattro copie del gene α -globinico. Questi individui si indicano con ($--/-\alpha$) e clinicamente hanno una lieve anemia con microcitosi e ingrossamento della milza. La mancanza totale del gene α -globinico ($--/--$) causa una grave condizione chiamata idrope fetale, spesso letale per il feto durante la gravidanza o subito dopo la nascita. Anche per la α -talassemia, come per la β -talassemia, è la sintesi squilibrata di catene α e β che causa le manifestazioni cliniche. Le catene β in eccesso si uniscono a formare tetrameri β_4 , chiamati emoglobina H (HbH), assai instabili, che precipitano all'interno dei globuli rossi causando la distruzione prematura.

Oltre alle emoglobinopatie endemiche descritte sopra esistono numerose e molto più rare varianti qualitative; la maggior parte di esse è funzionalmente efficiente e quindi clinicamente silente. Alcune invece si associano a condizioni cliniche come emolisi (aumentata distruzione dei globuli rossi) perché la variante è instabile. Altre varianti mostrano un'aumentata affinità per

l'ossigeno e lo cedono ai tessuti con maggiore difficoltà per cui sono prodotti più globuli rossi. Altre ancora mostrano una diminuita affinità per l'ossigeno e causano cianosi (colorito bluastro della pelle dovuto alla scarsa ossigenazione dell'emoglobina), ad esempio Hb M-Iwate in cui l'istidina in posizione 87 di un α -globina è sostituita dalla tirosina. Ad oggi sono note oltre 1300 varianti, di cui circa 500 interessano uno o l'altro dei due geni α -globinici e oltre 600 il gene β -globinico; una stima precisa del loro numero è impossibile perché le segnalazioni di nuove varianti si susseguono quasi giornalmente (l'ultima, segnalata a febbraio 2019, è una variante α -globinica denominata Hb Aalesund). Considerando le caratteristiche degli amminoacidi presenti nelle catene globiniche, si rileva che tra tutte le possibili sostituzioni nelle quali tali amminoacidi possono essere coinvolti, solo in meno della metà dei casi si potrebbe produrre un cambiamento netto della carica elettrica dell'emoglobina variante, tale da consentire di separarla dalla emoglobina normale con tecniche di laboratorio come l'elettroforesi e la cromatografia.

Tecniche di laboratorio

L'elettroforesi permette di separare diverse emoglobine in funzione della loro carica elettrica, della loro taglia e della loro forma. Questa separazione si compie grazie ad un campo elettrico, generato da elettrodi messi in contatto con la soluzione emoglobinica da studiare.

Le tecniche elettroforetiche hanno rappresentato nel passato il mezzo più diffuso ed efficace per individuare la presenza di varianti emoglobiniche, ma la più recente introduzione della cromatografia liquida ad alta prestazione (HPLC) ha portato importanti progressi in termini di sensibilità e riproducibilità.

La HPLC è una tecnica cromatografica basata su una fase mobile, fatta fluire grazie a delle pompe, e una fase stazionaria solida impaccata in una colonna cromatografica. L'uso di elevate pressioni permette di separare miscele molto complesse

in poco tempo. Il campione che si vuole separare è miscelato alla fase mobile e quindi trasportato in colonna a contatto con la fase stazionaria. Secondo la propria struttura chimica, molecole diverse avranno diverse "affinità" per la fase mobile e per la fase stazionaria. Maggiore è l'affinità per la fase stazionaria, maggiore è il tempo che la molecola ci metterà ad uscire dalla colonna. Il tempo impiegato dalla molecola a uscire dalla colonna è chiamato tempo di ritenzione. Molte varianti emoglobiniche possono essere identificate proprio grazie ad un tempo di ritenzione diverso da quello della HbA normale. Il glucosio contenuto nel sangue si lega in modo non enzimatico al gruppo aminico sulla valina terminale della catena β della HbA contenuta nei globuli rossi. Dopo una modifica chimica spontanea, si forma il prodotto stabile chiamato HbA1c; in pratica, più alta è la concentrazione del glucosio nel sangue e nel globulo rosso, più alta è la HbA1c. Pertanto la HbA1c circola per tutta la durata della vita del globulo rosso (120 giorni) e la sua quantità riflette la concentrazione prevalente della glicemia nei 2-3 mesi precedenti. La HbA1c, misurata ogni sei mesi, è considerata il "Gold Standard" nella valutazione del controllo metabolico nel paziente diabetico ed è un valido riferimento per l'aggiustamento della terapia. La tecnica più frequentemente usata per la misura della HbA1c è la HPLC.

A Belluno

In seguito al crescente utilizzo della HPLC per misurare la HbA1c e data l'elevata incidenza del diabete, il tasso di varianti Hb rilevate casualmente è aumentato in modo impressionante in tutti i laboratori che utilizzano questo metodo.

Ciò è accaduto anche per il Laboratorio Analisi dell'ospedale S. Martino di Belluno. In uno studio non pubblicato, riguardante l'incidenza insolitamente elevata di Hb D-Los Angeles in un'area geografica limitata della provincia, è stata valutata la prevalenza globale delle varianti emoglobiniche scoperte casualmente

durante il dosaggio di HbA1c.

Tragennaio 2010 e dicembre 2013 sono stati eseguiti 63.448 dosaggi di HbA1c per 9.948 pazienti e si sono identificati 107 portatori di varianti emoglobiniche; nello stesso intervallo le richieste specifiche per la ricerca di varianti emoglobiniche sono state appena 615.

La presenza di una variante è solitamente rilevata sulla base di livelli anormali di HbA1c o di pattern di eluizione alterati. La presenza di varianti può invalidare i risultati del test HbA1c e potrebbe portare alla mancata o errata diagnosi di diabete oltre che alla cattiva gestione di un paziente diabetico.

Anche Hb Belluno è stata inizialmente identificata in occasione del dosaggio di HbA1c in HPLC per la presenza di un piccolo picco anomalo con un tempo di ritenzione appena più breve di quello di HbA1c. La HPLC delle catene globiniche isolate ha permesso di identificare una variante β -globinica ammontante a 43% della Hb totale. Il sequenziamento diretto del terzo esone del gene β -globinico, eseguito in collaborazione con l'università di Ferrara, ha permesso di identificare inequivocabilmente il sito del DNA e gli amminoacidi coinvolti nella mutazione. Nella Hb Belluno, la valina in posizione 111 della catena β -globinica è sostituita dalla glicina. La variante è rarissima, sia perché non è mai stata descritta prima, sia perché interessa soltanto sei persone, tutte apparentate fra loro. Quest'ultimo dato permette anche di dedurre che la mutazione responsabile è insorta del tutto recentemente, visto che non ha avuto il tempo di "espandersi" fuori della famiglia di origine.

La Hb Belluno è clinicamente silente e i portatori non presentano sintomi e segni ad essa riconducibili. Soltanto specifici test di laboratorio hanno permesso di identificare una lieve instabilità quando esposta al calore o a solventi organici come l'isopropanolo. Ad aprile 2016 Hb Belluno è stata inserita nel database mondiale delle varianti emoglobiniche e talassemie umane con il numero d'identificazione HbVar ID 3035.