

TWIN STUDIES AND EPIDEMIOLOGY OF EXOGENOUS DISEASES

Istituto di Genetica Medica
e Gemellologia Gregorio Mendel, Roma
(Direttore: Prof. L. Gedda)

Ospedale di Malattie Infettive
« L. Spallanzani », Roma
(Primario: Prof. F. Di Raimondo)

L'Epatite Virale in Gemelli

Uno studio clinico-epidemiologico

F. Di Raimondo, M. A. Rosci, G. C. Leoni

Uno studio genetico dell'epatite virale (soprattutto quella da virus A, o epidemica) appare, fra l'altro, giustificato (1) dalle anomalie epidemiologiche dell'affezione e dalla difficoltà di interpretarne le ripetizioni familiari, soprattutto a grandi intervalli di tempo e di luogo; (2) dalla notevole variabilità della risposta clinica all'agente, il che fa sospettare un'influenza del genotipo dell'ospite (Di Raimondo, 1962; Varay e Berthelot, 1969); (3) dalla presenza di particolari reazioni immunitarie (di tipo autoanticorpale), specie nelle forme cronicizzate e nella cosiddetta epatite cronica attiva, verosimilmente dovute a meccanismi genetici (Varay e Berthelot, 1969).

Abbiamo dunque condotto, su circa 1800 casi ricoverati nel 1967-1969 nell'Ospedale Spallanzani, oltre all'analisi delle aggregazioni familiari, lo studio particolare di coppie gemellari MZ e DZ, utilizzando anche casi registrati nella gemelloteca dell'Istituto Mendel.

L'indagine gemellare si basa finora su 29 coppie, con dati completi per 24, incompleti per 5. I parametri di malattia sono stati scelti con particolare riguardo al fattore tempo, inserendo così lo studio nel più vasto programma dell'Istituto Mendel sul « chronon » (Gedda e Brenci, 1969).

L'accostamento di tipo clinico-gemellare appare più interessante del semplice raffronto interzigotico, perché consente, tra l'altro, conclusioni sicure anche su poche coppie concordanti.

I dati finora raccolti possono essere così riassunti:

	Discordanti	Concordanti			Totale
		Sincrone	Discrone	?	
MZ	6	5	0	1	12
DZ	6	2	2	2	12

Se si scende, poi, ad analizzare clinicamente la casistica, il dato di sincronia in coppie MZ assume ulteriore rilievo e significato, come risulta dall'esposizione esemplificativa di alcuni casi.

<i>N. 2, MZ ♀♀, a. 2</i>	I	II
Segni clinici iniziali	30.9.1961	28.9.1961
Positività test di laboratorio	2.10.1961	2.10.1961
Fase acuta		60 gg.
Convalescenza e guarigione apparente		20 gg.
Fase evolutiva		
<i>a)</i> Feci ipocromiche – urine ipercromiche		Maggio 1962
<i>b)</i> Persistenza sub-ittero sclerale		Autunno 1963
<i>c)</i> Transaminasemia elevata		Gennaio 1963
<i>d)</i> Test epatici alterati		Maggio 1964
Dispepsia residua		Identica
Reperti clinici e di laboratorio attuali		Sovrapponibili

Colpisce, in questa coppia, l'assoluta sovrapposizione di eventi clinico-biologici di per sé rari, come quelli che fanno capo ad infezione eccezionalmente prolungata, con persistenza del danno epatocellulare: la lunga persistenza di attività virale e la parallela risposta dei due fenotipi gemellari indicano un modo comune di reattività a livello epatocellulare e, più generalmente, di ordine immunobiologico.

N. 15, MZ ♂♂, a. 17. A distanza di un mese circa dall'insorgenza di epatite virale in un fratello di *a. 13*, inizio dei sintomi prodromici (I, 1.3.69; II, 23.3.69); dei sintomi classici di malattia conclamata (rispettivamente il 27.3 e il 25.3); andamento molto analogo dei test di laboratorio specifici, decorso clinico, convalescenza e stato di guarigione contemporanei e indistinguibili, come risulta dal seguente schema.

Giornate di malattia

	Sintomi prodromici	Acme clinica	Scomparsa ittero
I	0	9	43
II	5	7	45

Dinamica enzimatica

	Livello sierico di transaminasi								Fosfatasi alcalina 2.4.69
	GOT				GPT				
	31.3.69	3.4.69	8.4.69	14.4.69	31.3.69	3.4.69	8.4.69	14.4.69	
I	229.0	45.0	11.0	4.5	173.0	85.0	22.5	6.7	5.3
II	78.0	40.5	11.0	18.0	139.0	69.0	24.5	24.5	4.0

Test epatici

	Bilirubinemia totale				Takata-Dohmoto				McLagan				Hanger			
	31.3.69	3.4.69	8.4.69	14.4.69	31.3.69	3.4.69	8.4.69	14.4.69	31.3.69	3.4.69	8.4.69	14.4.69	31.3.69	3.4.69	8.4.69	14.4.69
I	4.77	0.72	0.70	0.63	70	70	70	80	9	10	6	8	++	++	5	±
II	2.70	0.90	0.84	0.45	70	70	70	70	12	14	6	7	+	++	6	±

Valori normali: GOT = 12; GPT = 12; Fosfatasi alcalina = μ /ml; Bilirubinemia = 0.80-1.00 mg%; Takata = 70 U.T.; McLagan = 3 U.T.; Hanger = 6 U.T., oppure neg. (—).

In questa coppia, impressiona la concomitanza delle fasi cliniche; tenendo conto della progressiva infezione del fratello (intervallo rappresentante il tempo medio di incubazione), si può affermare che il comportamento dei gemelli ha raggiunto tale omologia da far considerare unitaria la risposta al virus, come se si trattasse di un solo ospite.

N. 16, MZ ♂♂, a. 4. Inizio di sintomi classici nello stesso giorno; identiche le durate di degenza e convalescenza; ai controlli, a distanza di un anno, identici i test epatici (Takata-Ara 90 e 80; Hanger ++ in entrambi; McLagan 2 in entrambi; SGOT 42 e 38; SGPT 8 e 7). In questa coppia, colpiscono soprattutto la simultaneità assoluta di esplosione clinica dell'epatite e la singolare coincidenza di reperti dopo un anno.

In altre coppie, si è potuto invece constatare un comportamento che farebbe ipotizzare un contagio intracoppia, essendo la malattia insorta nei due cogemelli a distanza ravvicinata, ma mai inferiore ai 20 giorni, cioè, al tempo minimo di incubazione: così, nel caso

n. 5 (MZ ♀♀ di a. 10; intervallo 30 gg.); nel caso n. 3 (MZ ♀♀ di a. 10; intervallo 48 gg.); nel caso n. 10 (DZ ♂♂ di a. 11; intervallo 40 gg.); nel caso n. 21 (DZ ♀♀ di a. 9; intervallo 23 gg.).

Occorre anche sottolineare che in due coppie DZ (casi n. 7, DZ ♂♀ a. 5; e n. 29, DZ ♂♀ a. 8) si è registrato un certo parallelismo temporale dei fenomeni patologici, sia per l'insorgenza, che per il decorso clinico. Tuttavia, in queste due coppie DZ non si è documentata una sovrapponibilità quantitativa dei fenomeni biochimici, come avvenuto in coppie MZ (casi n. 2, 15, 16).

Di fronte alla grande variabilità quali-quantitativa dei fenomeni biochimici e clinici da epatite virale, l'aver riscontrato, in gemelli MZ, un'elevata concordanza, spesso con sincronia di reperti semeiologici e di laboratorio, è un fatto da considerare.

Senza trarre alcuna conclusione, in attesa di completare l'analisi genético-infettivologica delle aggregazioni familiari nella nostra casistica, si può intanto sottolineare come i dati gemellari facciano ragionevolmente supporre un qualche interessamento del genotipo nella risposta all'epatite virale. Per quanto tale intervento rimanga indefinito (in questo senso abbiamo in progetto ricerche particolari, anche di ordine immunogenetico), i risultati da noi ottenuti sembrano incoraggiare ulteriori studi in questo nuovo capitolo della « genetica » delle malattie infettive.

Bibliografia

- DI RAIMONDO F. (1963). Ereditarietà e malattie infettive. *Progr. Med.*, **19**: 304.
GEDDA L., BRENCI G. (1969). Biology of the gene: the ergon/chronon system. *Acta Genet. Med. Gemellol.*, **18**: 329-379.
VARAY A., BERTHELOT Y. (1969). *Les Hépatites Virales*. Ed. Masson, Paris.

Prof. F. DI RAIMONDO, Istituto di Genetica Medica e Gemellologia Gregorio Mendel, Piazza Galeno 5, 00161 Roma, Italy.