

ANALISI DELLA MICROSINTOMATOLOGIA NELLE MALFORMAZIONI DEL S.N.C.

G. DEL PORTO, G. BRENCI, M. L. TOMBOLINI

Cattedra di Genetica Medica, Istituto Universitario di Medicina e Chirurgia, L'Aquila
Istituto di Genetica Medica e Gemellologia Gregorio Mendel, Roma

Analysis of Microsymptomatology in CNS Malformations

A total of 105 sibships with one or more members affected by CNS malformations have been drawn from the Mendel Institute's Eugenic Counseling file and examined. The mode of inheritance and the variability of segregation have been verified according to the presence or absence of spina bifida occulta in one or both parents.

The results obtained lead the authors to suggest that the expression of major genes responsible for the pathology be conditioned by minor genes responsible for localization.

L'elevata frequenza delle malformazioni più gravi del tubo neurale: anencefalia, idrocefalia, spina bifida, ha interessato numerosi ricercatori per chiarire l'etiopatogenesi e le differenti possibilità di espressione, per la valutazione dell'eredità e l'interazione di fattori esogeni ed ha condotto ad ipotizzare una correlazione tra questi quadri malformativi (Gedda et al. 1961, Fuhrmann et al. 1971) e il loro rapporto con la presenza di spina bifida occulta nei genitori (Lorher 1966).

Tra i vari compiti di un consultorio eugenico vi è quello dell'utilizzazione dei dati raccolti per un'analisi, anche se si tratta di materiale selezionato per la presenza obbligatoria della patologia in almeno un componente lo spazio familiare studiato e per la gravità della stessa.

L'importanza di tali ricerche è data dalla possibilità di tarare il pronostico invece che su dati generici, come ad esempio quelli riferiti a popolazioni indoeuropee, sulla stessa popolazione alla quale appartengono i soggetti che si rivolgono al consultorio stesso.

La Tab. I presenta il materiale utilizzato, ricavato dalla casistica del Consultorio Eugenio dell'Istituto Mendel, distinto per singole malformazioni e nel suo totale, da cui si rileva per il complesso delle fratrie il numero e la frequenza dei sani e dei malformati e, per i genitori, il numero e la frequenza dei normali e di quelli con microsintomo.

Il microsintomo, infatti, quando presente, costituisce un evento di prima importanza per individuare l'eterozigote portatore e nell'ambito della patologia malformativa del Sistema Nervoso Centrale sono state indicate più condizioni, quali: peluria coccigea, spina bifida occulta, enuresi (Grebe 1954), macchia mongolica, siringomielia, vertebre cervicali soprannumerarie, ecc. Nel presente lavoro si è tenuto in considerazione esclusivamente la spina bifida occulta essendo questa obiettivabile mediante indagine radiologica, che è stata sistematicamente eseguita in tutti i soggetti delle varie fratrie e nei genitori e che, come risulta dalla Tab. 1, è sicuramente correlata alle malformazioni studiate con la dimostrazione della frequenza

Proc. 4th Int. Congr. Neurogenet. Neuroophthalmol. (1973)

Acta Genet. Med. Gemellol. (Roma), 23: 265-267

© 1974

TABELLA 1
MATERIALE DELL'INDAGINE

Malformazione	N. di famiglie	Genitori		Figli	
		Sani	Con microsintomo	Sani	Malformati
Anencefalia	23	28 (0,61)	18 (0,39)	34 (0,58)	25 (0,42)
Idrocefalia	57	80 (0,70)	34 (0,30)	98 (0,60)	67 (0,40)
Spina bifida	25	36 (0,72)	14 (0,28)	63 (0,67)	31 (0,33)
Totale	105	144 (0,69)	66 (0,31)	184 (0,58)	134 (0,42)

rilevata nei genitori dei candidati affetti che è dello 0,31 contro lo 0,04 della popolazione.

Il materiale, ordinato anche in rapporto alla dimensione delle fratrie e alla condizione dei genitori, è stato utilizzato per verificare:

- il modello di trasmissione attraverso il rapporto di segregazione in fratrie di colpiti;
- la variabilità del rapporto di segregazione in funzione della condizione dei genitori per presenza o assenza in uno o in entrambi della microsintomatologia.

L'analisi dei risultati è riassunta nella Tab. 2 mediante i valori somma del rapporto di segregazione, b , ottenuti utilizzando il metodo della correzione a priori per l'accertamento completo.

TABELLA 2
ANALISI DEI RISULTATI

Σ	n_s	t_s	r_s	t_{sc}	b
Anencefalia	17	47	19	86,2	0,220
Spina bifida	19	72	24	109,3	0,213
Idrocefalia	45	138	35	237,1	0,232
Anencefalia + Spina bifida	36	119	43	195,6	0,220
Anencefalia + Idrocefalia	62	185	74	323,3	0,229
Spina bifida + Idrocefalia	64	210	79	346,5	0,228
Totale Malformazioni SNC	81	253	110	430,2	0,256
<i>Genitori sani:</i>					
Anencefalia	6	18	6	31,4	0,181
Spina bifida	14	59	17	84,6	0,201
Idrocefalia	25	85	29	137,0	0,212
Totale Malformazioni SNC	39	122	51	206,9	0,246
<i>Un genitore con microsintomo:</i>					
Totale Malformazioni SNC	25	68	34	125,7	0,270
<i>Entrambi i genitori con microsintomo:</i>					
Totale Malformazioni SNC	11	27	19	53,5	0,355

Per quanto riguarda il primo quesito, i valori b ricavati, compresi tra 0,213 e 0,229, sono anche indicativi per un meccanismo di trasmissione di tipo recessivo autosomico semplice con penetranza incompleta $\approx 0,9$. D'altra parte, il valore di 0,256 che si ricava per il complesso delle malformazioni indica la possibilità che le singole malformazioni non siano altro che manifestazioni diverse di un medesimo genotipo tarato, la cui espressione è condizionata o dall'ambiente genotipico o da quello esogeno.

Per quanto riguarda il secondo quesito, la seconda parte della Tab. 2 indica le modificazioni di b quando le fratrie vengono distinte in rapporto alla presenza o assenza della condizione microsintomatica in uno o entrambi i genitori. Quando si esaminano le fratrie originate da genitori esenti da microsintomo per le singole malformazioni, si evidenzia un decremento di b di $\approx 0,02$, mentre la suddivisione del materiale per il complesso delle malformazioni nei tre gruppi: genitori sani, un genitore con microsintomo, entrambi i genitori con microsintomo, porta a valori di b progressivamente più elevati: 0,246, 0,270, 0,355.

Questi risultati conducono a sciogliere la riserva sui fattori responsabili della penetranza incompleta, in quanto permettono di ipotizzare un modello di trasmissione costituito da una coppia di geni maggiori tarati (recessivo semplice) responsabili della patologia, condizionati nell'espressione da geni minori localizzanti. Ipotesi di polimeria già in precedenza formulata da Gedda et al. (1961) e da Carter et al. (1967) sulla quale, secondo questi ultimi, interagirebbero fattori scatenati intrauterini.

La successiva ricerca già in corso si propone di identificare a livello popolazionistico, con il metodo di Haldane, la frequenza dei geni sia maggiori che minori, per poi verificare attraverso i rapporti di segregazione la conformità al modello proposto.

BIBLIOGRAFIA

- Carter C.O., Fraser, Roberts J.A. 1967. The risk of recurrence after two children with central-nervous-system malformations. *Lancet*, 1: 306-308.
- Fuhrmann W., Seeger W., Böhm R. 1971. Apparently monogenic inheritance of anencephaly and spina bifida in a kindred. *Humangenetik*, 13: 241-243.
- Gedda L., Del Porto G., Russo R., Del Porto-Mercuri A. 1961. Malformazioni del tubo neurale. *Proc. 2nd. Int. Congr. Hum. Genet. Rome* 1963: Ed. Inst. G. Mendel.
- Grebe H. 1954. Familienbefunde bei letalen Anomalien der Körperform. *Acta Genet. Med. Gemellol. (Roma)*, 3: 93.
- Lorher Y. 1966. A radiological survey of spina bifida occulta in parents of children born with spina bifida cystics. *Abstracts 3rd. Int. Congr. Hum. Genet.*