

Morbilità e Mortalità nella Prole di 300 Coppie di Coniugi Consanguinei nel Comune di Firenze

U. Bigozzi, C. Conti, R. Guazzelli, E. Montali, F. Salti

SUMMARY

A family investigation has been carried out on 301 consanguineous and the same number of nonconsanguineous couples, who married in Florence in the years 1939 through 1958. The sample turned out to be homogeneous as regards age of the couple, year of marriage, period of cohabitation, social level, and methods of survey.

The average rate of consanguinity in Florence in the above years was of 0.458×10^{-3} , with a decrease from 0.595 to 0.327×10^{-3} between the first and the second decade.

While the number of pregnancies is not significantly different in the two groups, abortions are more frequent among blood relatives. As a result, the number of stillbirths being not significantly different, the birth rate is higher among the controls. Infant mortality is more than double in blood relatives. As regards morbidity, hereditary defects or anomalies show an average increase of 2.6 times in the offspring of blood relatives: the increase being higher for serious hereditary defects (3.44) than for lighter ones (1.98). The finding of slight delays in mental development was 4.8 times more frequent in the offspring of blood relatives.

By applying Morton-Crow-Muller's formula, it was possible to calculate the *A* and *B* values, and to find out, in the observed population, the presence of 2.2-2.4 pathological gene equivalents per gamete as to early mortality (abortions + stillbirths + infant mortality); 1.6-1.7 gene equivalents as to hereditary defects in general; and 0.82-0.85 gene equivalents as to slight delays in mental development.

Mentre è ben noto che la consanguineità favorisce la manifestazione di malattie ereditarie recessive nella prole e, per ogni malattia, è stato stimato l'aumento di rischio che la consanguineità comporta in funzione della frequenza del gene e del grado di parentela dei genitori, non è facilmente valutabile, in una determinata popolazione, quanto aumenti il rischio di mortalità e di morbilità globale per i figli di consanguinei. L'entità dell'aumento di rischio è determinata dal minore o maggiore carico di geni patologici recessivi presenti nella popolazione e può essere valutato solo con una ricerca empirica condotta sulla prole di un numero sufficientemente ampio di coniugi consanguinei.

Diverse ricerche di questo tipo sono state condotte da autori stranieri (Sutter e Tabah, 1952; Sutter, 1958; Böök, 1957; Freire-Maia, 1963; Freire-Maia e Krieger, 1963; Freire-Maia et al, 1963, 1964; Schull, 1958; Morton, 1958, 1960, 1961; Slatis et al, 1958; Zerbin-Rudin, 1961; Salzano et al, 1962; Neel e Schull, 1962; Dronam-

raju e Khan, 1964; Kumar et al, 1967; Marçallo et al, 1964) e italiani (Adamo, 1952; Barrai et al, 1960; Serra e Soini, 1961; Fenoglio, 1965; Del Porto, 1965; Conterio, 1967; Conterio e Barrai, 1966); nessuna però si riferisce alla provincia di Firenze o alla Toscana. Abbiamo perciò ritenuto interessante iniziare un'indagine sui figli di consanguinei nel comune di Firenze con l'intento di estenderla poi all'intera provincia.

Materiale e Metodo

La ricerca venne iniziata nel 1961, ma ritenemmo insufficiente il numero di coppie allora esaminate, per cui abbiamo eseguito una seconda inchiesta nel 1968. Abbiamo ottenuto dalla Curia dell'Arcidiocesi di Firenze i nominativi dei nubendi che avevano chiesto la dispensa per il matrimonio negli anni dal 1939 al 1958. Non erano disponibili dati anteriori al 1939 e abbiamo escluso i matrimoni avvenuti dopo il 1958, per far sì che le coppie esaminate fossero sposate almeno da 10 anni (naturalmente l'inchiesta del 1961 si fermava alle coppie sposate nel 1951). Abbiamo raccolto i nominativi di 1071 coppie appartenenti alla diocesi di Firenze, quindi in parte oltre i confini del comune. Di queste, 565 hanno chiesto la dispensa in una parrocchia del comune di Firenze.

Presso gli uffici comunali abbiamo poi cercato la trascrizione del matrimonio nei registri dello stato civile ed abbiamo potuto rintracciare 393 coppie sposate nel comune di Firenze. Per ogni coppia abbiamo trovato, negli stessi registri di matrimonio, due coppie di controllo che si fossero sposate nello stesso periodo di tempo, con età dei coniugi e condizioni sociali degli sposi il più possibile simili a quelle dei consanguinei. I controlli sono stati rilevati in doppio per evitare che per qualche coppia consanguinea venisse a mancare il controllo; in caso di documentazione su entrambi i controlli è stato preso in considerazione il primo trovato; in caso di mancanza di entrambi, ne sono stati cercati altri fino a trovare una coppia documentabile. Delle coppie di consanguinei, 359 risultavano tuttora abitanti nel Comune ed abbiamo potuto averne l'indirizzo.

L'inchiesta è stata condotta in parte con l'impiego di assistenti sociali che hanno visitato le famiglie e in parte tramite l'invio di questionari. In ogni caso sono state raccolte notizie sui dati anagrafici e sulla professione dei coniugi, sul tipo di parentela esistente fra i due, sul loro stato di salute, sulla presenza di eventuali malattie o malformazioni nelle rispettive genealogie, sul numero di aborti e di natimorti. Per quanto riguarda i figli si sono domandate notizie sulla gestazione, il parto, lo sviluppo fisico e psichico dei primi anni, lo sviluppo puberale, le malattie ed interventi chirurgici, le malformazioni, le turbe caratteriali. I tentativi di ottenere le notizie richieste sono stati ripetuti più volte in caso di mancata risposta al primo tentativo, il che talvolta è accaduto anche nelle inchieste con visita domiciliare.

Risultati

Si sono avute risposte in 301 coppie di consanguinei e altrettante di controllo, cioè nell'83.8% delle coppie di cui avevamo l'indirizzo. Questo notevole risultato è dovuto alla particolare insistenza con cui i tentativi di inchiesta sono stati ripetuti. Non si è potuta notare una maggiore resistenza a rispondere da parte di

uno dei due gruppi, infatti hanno risposto al primo tentativo 221 coppie di consanguinei e 222 di controllo. Riguardo al metodo di inchiesta la differenza fra consanguinei e controlli è di scarsa entità e statisticamente non significativa:

	Consanguinei	Controlli
Colloquio	180	157
Questionario	121	144
	<u>301</u>	<u>301</u>

$$\chi^2 = 3.26 \quad P > 0.05$$

Nella Tab. I è riportata la distribuzione per anno di matrimonio delle coppie da noi intervistate (la cifra vale ovviamente tanto per i consanguinei che per i controlli); abbiamo anche tabulato il numero di matrimoni religiosi trascritti in comune negli stessi anni ed il numero delle dispense richieste nell'intera diocesi e nelle parrocchie del comune.

Come si vede il campione da noi rilevato ha una distribuzione sufficientemente

Tab. I

Anno	Coppie intervistate	Matrimoni nel Comune	Dispense richieste in	
			Diocesi	Comune
1939	26	2631	77	45
1940	25	2598	65	41
1941	20	2570	68	45
1942	25	2490	67	36
1943	14	2009	48	33
1944	11	1523	32	19
1945	18	2632	70	33
1946	18	2766	70	32
1947	15	2753	74	29
1948	18	2497	62	46
1949	15	2394	65	28
1950	18	2374	61	27
1951	10	2367	50	20
1952	11	2383	36	16
1953	7	2357	38	19
1954	14	2543	33	16
1955	6	2712	41	18
1956	10	2713	37	20
1957	11	2855	42	23
1958	9	2861	35	19
Totale	301	50 028	1071	565

coerente con le dispense richieste nei diversi anni nelle parrocchie del comune di Firenze ($\chi^2=13.45$; $P>0.80$).

Con i dati esposti nella Tab. I si può anche stimare l'andamento della consanguineità nel ventennio considerato, mettendo in raffronto le richieste di dispensa nelle parrocchie del comune con i matrimoni religiosi trascritti allo stato civile: in media i matrimoni tra consanguinei hanno raggiunto la percentuale di 1.129%, ma tra il primo ed il secondo decennio hanno avuto un calo molto notevole, da 1.467% a 0.806%; la differenza è statisticamente molto significativa ($\chi^2=48.94$; $P<0.0001$). Considerando che nei nostri campioni il coefficiente di consanguineità " F " è risultato in media di 0.0442 per coppia consanguinea e che il numero di figli per coppia è stato di 1.4817 per i controlli e di 1.3588 per i consanguinei, abbiamo potuto calcolare per la popolazione del comune di Firenze l'indice di consanguineità medio " α " che è risultato di 0.4584×10^{-3} nell'intero ventennio con un abbassamento da 0.5954×10^{-3} a 0.3271×10^{-3} dal primo al secondo decennio. Questi dati sono molto in accordo con quelli riscontrati da Moroni (1967) a Reggio Emilia dove nel periodo 1960-1965 α è risultato di 0.35×10^{-3} e da Serra e Soini (1961) nel Lodigiano ($\alpha = 0.611 \times 10^{-3}$ fra il 1933 e il 1956).

Riteniamo interessante anche segnalare che la distribuzione dei matrimoni consanguinei subisce nel tempo una variazione fra campagna e città: nel primo decennio le dispense chieste nelle parrocchie della città sono il 56.71% di quelle dell'intera diocesi; nel secondo decennio tale percentuale è scesa a 47.03 e la differenza è statisticamente significativa ($\chi^2=9.73$, $P<0.01$).

Nella Tab. II riportiamo la distribuzione per età al momento del matrimonio degli sposi intervistati: in ogni casella il primo numero si riferisce ai consanguinei,

Tab. II

Età del marito	Età della moglie				
	→ 20	21-29	30-39	40→	Totale
→ 20	0 0 11.42	2 1 3.61	0 0 0.13	0 0 0.00	2 1 15.16
21-29	22 19 54.08	106 129 115.32	16 10 6.15	0 0 0.26	144 158 175.81
30-39	4 3 7.98	79 67 54.32	45 45 22.11	1 2 1.67	129 117 86.08
40-49	1 0 0.26	4 2 3.44	6 9 7.75	5 6 3.83	16 17 15.28
50→	0 0 0.04	0 1 0.46	1 0 1.86	9 7 6.31	10 8 8.67
Totale	27 22 73.78	191 200 177.15	68 64 38.00	15 15 12.07	301 301

il secondo ai controlli e quello decimale in basso alla distribuzione teorica attesa in base ad una media ponderata ottenuta dai dati pubblicati dall'*ISTAT* per gli anni presi in considerazione.

Risulta un buon accordo fra le distribuzioni per età dei consanguinei e dei controlli, infatti, dopo raggruppamento delle classi poco numerose, $\chi^2 = 5.09$, $P > 0.50$. Si nota anche una discreta discordanza rispetto all'età degli sposi della popolazione generale (riferita però all'Italia, non essendo disponibili dati più particolari). Si ha un aumento dei matrimoni fra individui di età media: maschi di 30-39 anni e femmine di 30-39 e, in minor grado, di 21-29 anni a scapito di matrimoni fra coppie più giovani, poiché nelle età più avanzate l'accordo è pressoché completo. Le differenze segnalate sono molto significative: $\chi^2 = 55.13$ per le femmine, 38.80 per i maschi.

Abbiamo controllato che la durata del matrimonio al momento dell'inchiesta, oppure alla fine del matrimonio stesso per decesso o separazione, non fosse diversa fra i due gruppi studiati. A questo scopo abbiamo calcolato la differenza media esistente fra la durata del matrimonio di ogni coppia di consanguinei e quella del rispettivo controllo, esclusi i casi in cui entrambe le coppie avevano raggiunto o superato i 20 anni di durata perché a questo livello la differenza, per lo scopo della nostra ricerca, è priva di significato. Tale differenza è risultata di anni 0.485 a favore delle coppie di controllo con $t = 0.239$; $P > 0.80$; non c'è quindi differenza significativa fra i due gruppi. Abbiamo notato che i matrimoni di durata molto breve predominano fra i consanguinei: 18 casi sono durati meno di 10 anni e 9 di questi 1 o 2 anni, mentre fra i controlli i casi inferiori a 10 anni sono 9 e tutti di durata superiore a 2 anni.

La classe sociale dei coniugi è stata valutata tenendo conto della professione del marito. I dati sono esposti nella Tab. III.

Tab. III

	Consanguinei	Controlli
Coloni, operai e, in genere, prestatori d'opera subordinati	112	117
Impiegati, artigiani, commercianti	165	156
Professionisti, industriali, benestanti	24	26
Totale	301	301

La distribuzione dei ceti sociali rilevata sembra compatibile con la distribuzione casuale di un grande comune con forte sviluppo dell'artigianato e del commercio e scarso sviluppo industriale, come Firenze. Le piccole differenze rilevabili fra i due campioni sono imputabili ad una certa fluttuazione per la quale la professione di-

chiarata nell'inchiesta non coincide, in qualche caso, con quella registrata sull'atto di matrimonio.

Il tipo di consanguineità esistente nelle coppie del nostro campione è esposto nella Tab. IV.

Tab. IV

Tipo di parentela	N. coppie	Indice di consanguineità nei figli
Doppi cugini	1	1/8
Primi cugini	171	1/16
Cugini 1½	29	1/32
Cuginastri	2	1/32
Secondi cugini	96	1/64
Cuginastri 1½	1	1/64
Figli di secondi cugini	1	1/128

Il coefficiente di consanguineità medio per coppia di consanguinei risulta: $F = 0.0442016$.

Il gruppo dei primi cugini risulta così suddiviso in base al sesso dei genitori:

Figli di sorelle	57
Figli di fratelli	23
Figli di fratello e sorella 63 di cui:	
— il marito è figlio della sorella	48
— il marito è figlio del fratello	25
— non indicato con chiarezza	18
	171

Si ripete, come abitualmente segnalato (Cavalli-Sforza et al, 1960; Morton, 1961), la netta prevalenza di matrimoni fra cugini in cui il maschio è figlio di una sorella del genitore della moglie.

Riportiamo nella Tab. V la distribuzione di gravidanze, aborti, natimorti, figli deceduti prima di venti anni, nelle famiglie dei consanguinei e dei controlli.

Fertilità. Non si mette in evidenza nessuna differenza significativa a questo riguardo fra il gruppo dei consanguinei e quello di controllo. Il numero delle coppie senza figli non è significativamente diverso nei due gruppi ($\chi^2 = 0.128$, $P > 0.50$). Anche le distribuzioni per età dei coniugi delle coppie sterili sono simili e, se si escludono quelle nelle quali la moglie ha compiuto 40 anni, risultano sterili 31 coppie di consanguinei e 30 di controllo.

Tab. V

Gravidanze per famiglia	Famiglie		Gravidanze		Aborti		Natimorti		Nati vivi		Deceduti entro 20 anni	
	Cons.		Cons.		Cons.		Cons.		Cons.		Cons.	
0	42	39										
1	92	94	92	94	8	6	3	0	81	88	3	2
2	98	95	196	190	31	14	5	4	160	172	6	5
3	47	47	141	141	33	21	6	5	102	115	6	2
4	13	17	52	68	16	23	1	3	35	42	4	2
5	6	5	30	25	5	9	3	0	22	16	5	0
6	1	4	6	24	3	9	1	2	2	13	0	0
7	1		7		3		0		4		0	
10	1		10		7		0		3		2	
Totale	301	301	534	542	106	82	19	14	409	446	26	11

Le colonne segnate «Cons.» si riferiscono alle famiglie di consanguinei.

Le distribuzioni delle famiglie per numero di gravidanze sono sorprendentemente omogenee nei due campioni e il numero di gravidanze è, all'incirca, uguale:

Consanguinei: gravidanze 1.77 / coppia
 Controlli: gravidanze 1.88 / coppia $\chi^2 = 0.059, P > 0.8$

Aborti. Il numero di aborti denunciato nei nostri campioni è piuttosto elevato e se ne può mettere in evidenza un maggior numero fra le coppie consanguinee:

Consanguinei: aborti 19.85 / 100 gravidanze
 Controlli: aborti 15.12 / 100 gravidanze $\chi^2 = 4.16, P < 0.05$

Natimortalità. Questa non mostra significativa differenza fra consanguinei e controlli pur essendo più bassa in questi ultimi:

Consanguinei: 4.43 natimorti / 100 gravidanze non abortive
 Controlli: 3.04 natimorti / 100 gravidanze non abortive $\chi^2 = 1.20, P > 0.20$

Natalità. Come conseguenza della maggiore incidenza di aborti e, in grado minore, di natimorti nelle famiglie consanguinee, il numero di nati vivi, raffrontato al numero delle gravidanze, risulta significativamente più basso nei consanguinei che nei controlli:

Consanguinei: 76.59 nati vivi / 100 gravidanze
 Controlli: 82.28 nati vivi / 100 gravidanze $\chi^2 = 5.34, P < 0.05$

Il sesso dei nati vivi non è significativamente diverso nei due campioni:

	♂	♀	
Consanguinei	201 (49.14%)	208	$\chi^2 = 0.819, P > 0.30$
Controlli	233 (52.24%)	213	

Mortalità infantile: si è tenuto conto di tutti i figli deceduti entro l'adolescenza per qualsiasi motivo. In quasi tutti i casi il decesso è avvenuto entro i 10 anni e molto spesso nei primi anni di vita. Anche il numero di figli deceduti è risultato significativamente più elevato fra i consanguinei che fra i controlli:

Consanguinei: 6.35 deceduti / 100 nati vivi	$\chi^2 = 6.88, P < 0.01$
Controlli: 2.46 deceduti / 100 nati vivi	

Il confronto fra i risultati finora esposti e i dati offerti dalla letteratura non è agevole soprattutto perché questi sono discretamente variabili. Böök (1957), Slatis (1958), Dronamraju e Khan (1964), Conterio (1967), trovano, come noi, coppie senza figli in ugual misura nei consanguinei e nei controlli, ma al contrario Sutter e Tabah (1952), Dolinar (1960), Marçallo et al (1964), Zerbin-Rudin (1961) trovano più coppie sterili nei consanguinei; Marçallo et al, Zerbin-Rudin, Kumar et al (1967) concordano con i nostri dati riguardo al numero di gravidanze, ma Conterio ne trova un numero superiore nei controlli. Quasi tutti gli autori citati rilevano un maggior numero di aborti e natimorti nei consanguinei, ma dai dati di Conterio non si rileva un aumento significativo. Lo stesso si può dire per i figli deceduti precocemente.

Nonostante queste apparenti contraddizioni, un attento esame delle statistiche riportate dai vari Autori rivela che la fertilità, la tendenza all'aborto, la natimortalità e la mortalità infantile sono sfavorevolmente influenzati dalla consanguineità, ma la misura delle variazioni non è sempre statisticamente significativa. Bisogna inoltre considerare la grande variabilità delle popolazioni studiate; ad es. nella popolazione studiata da Conterio, che è riferita all'Emilia e quindi molto vicina alla nostra, notiamo una globale tendenza all'aborto molto minore che nel nostro materiale (10.45% contro 17.47%) e una fertilità molto superiore (gravidanze per coppia 2.44 contro 1.79).

Morbilità. Nel rilevamento delle malattie e imperfezioni dei figli ci siamo basati su quanto i coniugi intervistati hanno spontaneamente denunciato alle assistenti sociali e sui questionari; è probabile perciò che i nostri rilevamenti siano errati per difetto e il difetto sarà probabilmente più accentuato per quelle piccole imperfezioni piuttosto comuni, come deficit visivi, fimosi, palato ogivale etc. che possono essere state più facilmente trascurate. Riteniamo però la nostra inchiesta ugualmente attendibile perché i consanguinei e i controlli sono stati esposti esattamente in egual misura al rischio di questo errore.

Nello spoglio delle schede non si sono prese in considerazione alcune affezioni

chiaramente imputabili a prevalenti cause esogene, anche se talvolta favorite da una predisposizione costituzionale. Non abbiamo perciò rilevato le malattie infettive, comprese la tubercolosi e la poliomielite, le paresi spastiche o altre lesioni chiaramente attribuite dagli interessati a distocia, etc.

Riportiamo l'elenco delle tare o anomalie riscontrate:

	Consanguinei	Controlli
<i>Sistema nervoso</i>		
Epilessia	6	1
Cerebropatie organiche	7	2
Oligofrenie	5	1
Turbe neuromuscolari	5	—
Sclerosi a placche	1	—
<i>Organi di senso</i>		
Deficit visivi	6	5
Strabismo	3	4
Asimmetria oculare	2	—
Ipoacusie	2	—
<i>Apparato muscolo-scheletrico</i>		
Lussazione congenita dell'anca	2	—
Cifoscoliosi	3	—
Altre malformazioni scheletriche	9	4
Lassità ligamentosa	—	1
Ernie	5	3
<i>Bocca e apparato digerente</i>		
Labbro leporino	1	—
Anomalie dei denti	5	—
Palato ogivale	1	—
Poliposi delle corde vocali	1	—
Atresie dell'esofago	3	2
<i>Apparato genito-urinario</i>		
Fimosi	4	3
Criptorchidismo	1	—
Malformazione renale	—	1
<i>Apparato circolatorio</i>		
Cardiopatie congenite	4	1
<i>Altre anomalie</i>		
Vitiligo	1	—
Psoriasi	1	—
Mongolismo	1	2
Ectopia di un globo oculare	1	—
Lievi ritardi di sviluppo psichico	46	10

Il numero globale di tare che risulta dall'elenco è superiore al numero dei soggetti tarati perché in qualche caso di figli di consanguinei sono descritte più anomalie nella stessa persona: turbe neuromuscolari e ipoacusia; turbe neuromuscolari, deficit visivo e ritardo di sviluppo psichico; oligofrenia e strabismo; cerebropatia organica e ectopia di un globo oculare; malformazioni scheletriche e deficit visivo; malformazioni scheletriche e ritardo di sviluppo psichico; ernia e fimosi.

Poiché le tare riscontrate sono estremamente variabili per gravità e dato che la nostra ricerca ha anche delle finalità pratiche, abbiamo ritenuto opportuno suddividere le tare stesse in diverse classi.

Tare gravi: che portano a morte o che ledono gravemente le capacità di un individuo e non sono curabili con efficacia (ad es. mongolismo, oligofrenia, etc.).

Tare di media gravità: affezioni di grado più lieve o anche relativamente gravi purché correggibili (come atresia dell'esofago, piede torto, lussazione congenita dell'anca, etc.).

Tare lievi: poco invalidanti anche se non corrette o correggibili con estrema facilità (come miopia, pronuncia difettosa, lassità ligamentosa, etc.).

Lievi ritardi di sviluppo psichico: abbiamo incluso in questa classe un certo numero di ragazzi, non facilmente inquadrabili in altra categoria, i cui genitori denunciavano un ritardo dello sviluppo psichico con rendimento scolastico o lavorativo nettamente deficiente, oppure turbe del carattere con ripercussioni sul rendimento.

Nella classificazione dei soggetti tarati con più difetti si è tenuto conto della tara più grave; i risultati sono riportati nella Tab. VI.

I numeri riportati nella quarta colonna corrispondono al quoziente fra la percentuale di soggetti tarati dei consanguinei e quella dei controlli e possono essere

Tab. VI

Tare	Consanguinei	Controlli	Fattore di aumento del rischio	χ^2
Gravi	19 = 4.65%	6 = 1.35%	3.44	8.35**
Medie	24 = 5.87%	8 = 1.79%	3.27	10.18**
Lievi	31 = 7.58%	17 = 3.81%	1.98	6.43**
	74 = 18.09%	31 = 6.95%	2.60	
Lievi ritardi	44 = 10.76%	10 = 2.24%	4.80	25.94**
	118 = 28.85%	41 = 9.19%	3.14	

NOTA: Le percentuali sono calcolate sul numero di nati vivi.

considerati una stima empirica del fattore per il quale deve essere moltiplicato il rischio di morbilità della popolazione generale per ottenere il rischio dei figli di consanguinei per ogni singolo tipo di tara.

La distribuzione delle tare nelle diverse famiglie di consanguinei mostra che quelle con anamnesi positiva, nelle quali cioè è stata segnalata qualche tara in ascendenti e collaterali, hanno più frequentemente figli tarati (41.8%) che le altre (30.5%); la differenza però non è statisticamente significativa. Del resto solo in 10, dei 23 casi in cui si verifica l'associazione predetta, le tare dei figli hanno attinenza clinica con quelle denunciate dagli ascendenti.

Nel campo delle associazioni intrafamiliari si dimostra anche che nelle famiglie con tare si hanno aborti nel 30.0% dei casi contro il 17.9% delle famiglie indenni ($\chi^2 = 9.84$; $P < 0.01$). Le altre associazioni tra aborti e natimorti e fra tare e natimorti non sono statisticamente significative.

Nella Tab. VII riportiamo la distribuzione dei soggetti con anomalie a seconda del coefficiente di consanguineità.

Come si vede, non si può mettere in evidenza una regolare progressione dell'incidenza di tutti gli eventi patologici con l'aumentare dell'indice di consanguineità e questo comportamento anomalo è particolarmente evidente per i figli con tare e per i figli deceduti prima dell'età adulta. Ciò è senza dubbio legato a fluttuazioni di campionamento tanto più evidenti in quanto si tratta di cifre relativamente piccole in senso assoluto; del resto un fenomeno analogo può essere rilevato anche in statistiche molto più numerose come quelle riportate da Morton et al (1956).

Tab. VII

<i>F</i>	Famiglie	Gravidanze	Aborti + natimorti	Figli deceduti	Figli con tare	Figli con lievi ritardi
1/8	1	3	0	0	1	0
1/16	171	276	73 = 26.45%	10 = 3.62%	37 = 13.41%	25 = 9.06%
1/32	31	60	10 = 16.67%	4 = 6.67%	10 = 16.67%	4 = 6.67%
1/64	97	193	42 = 21.76%	12 = 6.22%	26 = 13.47%	15 = 7.77%
1/128	1	2	0	0	0	0
0	301	542	96 = 17.71%	11 = 2.03%	31 = 5.72%	10 = 1.85%

NOTA: Le percentuali sono calcolate sul numero di gravidanze.

Abbiamo applicato ai nostri dati la formula di Morton et al (1956) per calcolare i valori di *A* e *B*, attraverso i quali può essere fatta una stima del numero di equivalenti geni patologici presenti nei gameti (e quindi negli zigoti) della popolazione. Riportiamo i risultati nella Tab. VIII.

In base a questi risultati possiamo stimare in 2.2 — 2.4 per gamete (4.4 — 4.8 per zigote) i geni equivalenti presenti in media nella nostra popolazione capaci di determinare la morte del prodotto del concepimento prima dell'età adulta e in 2.4 — 2.5 per gamete (4.8 — 5.0 per zigote) quelli che determinano tare. Di questi, 0.83 — 0.85 sono i geni equivalenti responsabili di lievi ritardi di sviluppo psichico.

I nostri risultati relativi all'incidenza delle tare nei figli di consanguinei mo-

Tab. VIII

	<i>A</i>	<i>B</i>	<i>B/A</i>
Aborti + natimorti + deceduti in età giovanile	0.232	2.192	9.445
Tare in genere	0.070	1.591	22.605
Lievi ritardi di sviluppo psichico	0.026	0.827	31.820

strano una notevole concordanza con quelli ottenuti da Marçallo et al (1964), da Böök (1957) e con quelli riportati da Sanghvi (1966) relativi alla Francia, sia per quanto riguarda le percentuali dei soggetti tarati che per quanto riguarda l'aumento delle tare nei figli di consanguinei. La statistica riportata da Sanghvi per gli USA mostra una differenza fra consanguinei e controlli nettamente inferiore. Ci sembra anche da segnalare che i dati relativi al Giappone (Sanghvi, 1966; Schull, 1958) mostrano un'incidenza di malformazioni fra i controlli notevolmente bassa con un incremento fra i consanguinei di lievissima entità.

La nostra stima dei geni equivalenti patologici, per quanto riguarda la mortalità precoce, concorda strettamente con quella di Marçallo et al (1964), e di Serra e Soini (1961), ma quasi tutti i valori riportati (Kumar et al, 1967; Morton, 1956) si scostano poco da quelli.

I valori *A* e *B* calcolati per le tare sono anch'essi molto vicini a quelli di Marçallo e leggermente superiori a quelli calcolati da Morton (1961) sui dati di Slatis et al e a quelli di Conterio e Barraì (1966) rilevati in Emilia. Quanto al valore piuttosto basso di *B/A*, che potrebbe essere espressione di un prevalere di meccanismi di segregazione su quelli di mutazione per il mantenimento delle frequenze geniche nella popolazione, concordiamo con Conterio e Barraì (1966) nel ritenere che fattori accidentali, soprattutto la presenza di cause non genetiche di malattia, possano influenzarlo.

Bibliografia

- ADAMO M. (1952). Il matrimonio fra consanguinei in Italia e i suoi rapporti con la natimortalità e la mortalità infantile. *Studi Fac. Mec. Senese*, 20: 309.
- BARRAI I., CAVALLI-SFORZA L. L., MAINARDI M. (1960). Studio pilota per la determinazione degli effetti della consanguineità su caratteri esaminati alla visita di leva. *Atti A.G.I., V Riunione Scientifica*.
- BÖÖK J. A. (1957). Genetical investigation in a North Swedish population. The offspring of first cousin marriages. *Ann. Hum. Genet.*, 21: 191.
- CAVALLI-SFORZA L. L., MORONI A., ZALAFFI C., ZEI G. (1960). Analisi della consanguineità osservata in alcune diocesi dell'Emilia. *Atti A.G.I., V Riunione Scientifica*.
- CONTERIO F. (1967). Effetti della consanguineità; studi su alcune popolazioni italiane. *Atti A.G.I.*, 12: 223.
- BARRAI I. (1966). Effetti della consanguineità sulla mortalità e sulla morbilità nella popolazione della diocesi di Parma. *Atti A.G.I.*, 11: 378.
- DEL PORTO G. (1965). Il Peso Clinico della Consanguineità. *Collana Monografica Acta Genet. Med. Gemellol.*, Roma.
- DOLINAR Z. (1960). Micro-evolution among the Susak islanders. Inbreeding, sterility, blood groups and red hair. *Ann. Hum. Genet.*, 24: 387.

- DRONAMRAJU K. R., MEERA KHAN P. (1964). The frequency and effects of consanguineous marriages in Andhra Pradesh. *J. Genet.*, **58**: 387.
- FENOGLIO S. (1965). Consanguinity and sterility. *Minerva Med.*, **56**: 229.
- FREIRE-MAIA N. (1963). The load of lethal mutations in White and Negro Brazilian populations. Second survey. *Acta Genet.*, **13**: 199.
- KRIEGER H. (1963). A Jewish isolate in Southern Brazil. *Ann. Hum. Genet.*, **27**: 31.
- FREIRE-MAIA A., QUELCE-SALGADO A. (1963). The load of lethal mutations in White and Negro Brazilian populations. First survey. *Acta Genet.*, **13**: 185.
- GUARACIABA S. R. M., QUELCE-SALGADO A. (1964). The genetic load in the Bauru Japanese isolate in Brazil. *Ann. Hum. Genet.*, **27**: 329.
- KUMAR S., PAI R. A., SWANIMATHAN M. S. (1967). Consanguineous marriages and the genetic load due to lethal genes in Kerala. *Ann. Hum. Genet.*, **31**: 141.
- MARÇALLO F. A., FREIRE-MAIA N., AZEVEDO J. B. C., SIMOES I. A. (1964). Inbreeding effect on the mortality in South Brazilian populations. *Ann. Hum. Genet.*, **27**: 203.
- MORONI A. (1967). Andamento della consanguineità nell'Italia Settentrionale negli ultimi quattro secoli. *Atti A.G.I.*, **12**: 202.
- MORTON N. E. (1958). Empirical risks in consanguineous marriages: birth weight, gestation time and measurements of infants. *Amer. J. Hum. Genet.*, **10**: 344.
- (1960). The mutational load due to detrimental genes in man. *Amer. J. Hum. Genet.*, **12**: 348.
- (1961). Morbidity of children from consanguineous marriages. *Progr. Med. Genet.*, **1**.
- CROW J. F., MULLER H. J. (1956). An estimate of mutational damage in man from data on consanguineous marriages. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **42**: 855.
- NEEL J. V., SCHULL W. J. (1962). The effect of inbreeding on mortality in two Japanese cities. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **48**: 575.
- SALZANO F. M., MARÇALLO F. A., FREIRE-MAIA N., KRIEGER N. (1962). Genetic load in Brazilian Indians. *Acta Genet.*, **12**: 212.
- SANGHVI L. D. (1966). Inbreeding in India. *Eugen. Quart.*, **13**: 291.
- SCHULL J. W. (1958). Empirical risks in consanguineous marriages: sex ratio, malformations and viability. *Amer. J. Hum. Genet.*, **10**: 294.
- SERRA A., SOINI A. (1961). Consanguineità nel Lodigiano dal 1900 al 1956. *Acta Genet. Med. Gemellol.*, **10**: 485.
- — (1961). Studio sugli effetti disgenetici dei matrimoni consanguinei in alcune popolazioni italiane. *Proc. 2nd Int. Congr. Hum. Genet.*, **1**: 98. Ed. Ist. Mendel. Roma, 1963.
- SLATIS H. M., REIS R. H., HOENE R. E. (1958). Consanguineous marriages in the Chicago region. *Amer. J. Hum. Genet.*, **10**: 446.
- SUTTER J. (1958). Recherches sur les effets de la consanguinité chez l'homme. *Biol. Med. (Paris)*, **47**: 563.
- TABAH L. (1952a). Effets de la consanguinité et de l'endogamie; une enquête en Morbihan et Loir-et-Cher. *Population*, **7**: 249.
- — (1952b). Infant mortality and genetics of populations with special reference to consanguineous marriages. *Sem. Hop. (Paris)*, **28**: 1851.
- ZERBIN-RUDIN E. (1961). Fertilität und Nachkommenzahl von einmal Consanguin und einmal Nichtconsanguin verheirateten Probanden. *Acta Genet. (Basel)*, **11**: 17.

RIASSUNTO

È stata condotta un'inchiesta familiare su 301 coppie consanguinee e altrettante non consanguinee, sposate nel comune di Firenze fra il 1939 e il 1958. I campioni sono risultati omogenei per età degli sposi, anno di matrimonio, periodo di convivenza, classe sociale e metodi d'indagine.

L'indice di consanguineità medio a Firenze negli anni suddetti è risultato di 0.458×10^{-3} , con un abbassamento da 0.595 a 0.327×10^{-3} tra il primo e il secondo decennio.

Il numero di gravidanze non risulta significativamente diverso nei due campioni, mentre gli aborti sono più frequenti nei consanguinei. Di conseguenza, non essendo significativamente diverso il numero dei natimorti,

la natalità risulta maggiore nei controlli. La mortalità infantile nei consanguinei è più che doppia che nei controlli. Per quanto riguarda la morbilità, le tare o anomalie rilevate nei figli di consanguinei presentano un aumento medio di 2.6 volte: molto più elevato per le tare più gravi (3.44) che per le più lievi (1.98). Lievi ritardi di sviluppo psichico risultano 4.8 volte più frequenti nei figli di consanguinei.

Con l'applicazione della formula di Morton-Crow-Muller sono stati calcolati i valori di *A* e *B*, in base ai quali si è potuta stimare, nella popolazione in oggetto, la presenza di 2.2-2.4 geni-equivalenti patologici per gamete per la mortalità precoce (aborti + natimorti + mortalità infantile); 1.6-1.7 geni-equivalenti per le tare in genere, e 0.82-0.85 geni-equivalenti per i ritardi lievi di sviluppo psichico.

RÉSUMÉ

Une enquête a été menée sur 301 couples consanguins, ainsi que sur le même nombre de non consanguins, mariés entre 1939 et 1958 dans la ville de Florence.

Les groupes se sont démontrés homogènes en ce qui concerne l'âge des époux, l'année de mariage, la période de cohabitation, la classe sociale et les méthodes d'enquête.

L'indice moyen de consanguinité dans la ville de Florence, pendant les années mentionnées, est résulté de 0.458×10^{-3} , avec une diminution de 0.595 à 0.327×10^{-3} entre la première et la seconde décennie.

Le nombre de grossesses n'est pas significativement différent dans les deux groupes, tandis que les avortements sont plus fréquents parmi les consanguins. Par conséquent, le nombre de mort-nés n'étant pas significativement différent, la natalité résulte plus élevée chez les contrôles. La mortalité infantile s'est démontrée plus que double chez les consanguins par rapport aux contrôles. En ce qui concerne la morbidité, les tares ou anomalies remarquées chez les fils de consanguins présentent une augmentation moyenne de 2.6 fois: bien plus élevée pour les tares graves (3.44) que pour les moins graves (1.98). Un retard dans le développement psychique s'est démontré 4.8 fois plus élevé chez les fils de consanguins.

Grâce à l'application de la formule de Morton-Crow-Muller, il a été possible de calculer les valeurs *A* et *B*, sur la base desquelles on a remarqué, dans la population en question, la présence de 2.2-2.4 gènes équivalents pathologiques par gamète, par rapport à la mortalité précoce (avortement + mort-nés + mortalité infantile); 1.6-1.7 gènes équivalents, par rapport aux tares en général; et 0.82-0.85 gènes équivalents, par rapport aux retards limités de développement psychique.

ZUSAMMENFASSUNG

Zwecks Familienuntersuchung wurden aus den in der Zeit von 1939 bis 1958 im Stadtbezirk Florenz verheirateten Ehepaaren 301 blutsverwandte Paare ausgewählt und zu einem jeden davon ein Kontrollpaar mit übereinstimmendem Alter der Eheleute, des Heiratsjahres, Zeit des Zusammenlebens, sozialen Niveau und gleicher Untersuchungsmethode.

Der durchschnittliche Blutsverwandtschaftsindex für Florenz betrug in diesen Jahren 0.458×10^{-3} mit einem Abgang von 0.595 auf 0.327×10^{-3} zwischen den vierziger und den fünfziger Jahren.

Kein wesentlicher Unterschied bestand in der Schwangerschaftszahl der beiden Gruppen, während die Aborte bei den Blutsverwandten häufiger waren. Da hingegen die Zahl der Totgeburten fast gleich war, erschien die Geburtenzahl bei den Kontrollpaaren höher. Die Kindersterblichkeit war bei den Blutsverwandten um mehr als das Doppelte erhöht. Morbidität, Erkrankungen und Anomalien waren unter den Kindern der Blutsverwandten im Durchschnitt 2.6 Mal höher, die schweren Erkrankungen darunter 3.44 und die leichteren 1.98 Mal höher als bei den Kontrollen. Leichte Verzögerungen in der psychischen Entwicklung waren 4.8 Mal häufiger bei den Kindern der Blutsverwandten.

Mit Hilfe der Formel nach Morton-Crow-Muller wurden die Werte *A* und *B* errechnet: demnach wären bei der untersuchten Bevölkerung 2.2-2.4 pathologische Genäquivalente pro Gamet vorhanden, die für die vorzeitige Mortalität (Aborte + Totgeburten + Kindersterblichkeit), 1.6-1.7 Genäquivalente, die für allgemeine Krankheiten und 0.82-0.85 Genäquivalente, die für leichte Verzögerung der psychischen Entwicklung verantwortlich sind.

Prof. UMBERTO BIGOZZI, Cattedra di Genetica Medica dell'Università, Via Jacopo da Diacceto, 8, Firenze, Italy.
