

## Contributo allo Studio della Ereditarietà dei Dermoidi Epibulbari

**F. Proto, L. Scullica**

Non è raro il riscontro in clinica di dermoidi epibulbari sia a localizzazione limbare che congiuntivale.

Di solito unilaterali, possono anche, sia pure con minore frequenza, essere bilaterali e simmetrici. Il loro numero, la sede e le dimensioni sono molto variabili.

Compaiono in genere come manifestazione isolata di un disturbo a carattere malformativo, ma talora sono stati notati in associazione ad altre anomalie congenite: coloboma delle palpebre (Mann, 1957; Sinha e Mishra, 1950), orientamento antimongoloide della rima palpebrale (Zarfl, 1935), aniridia, corectopia (Garner, 1951; Vancea, 1957), microftalmo, emiatrofia facciale (Duke Elder, 1961; Waardenburg, Franceschetti e Klein, 1961). Nella displasia oculo-auricolare, dermoidi epibulbari sono stati trovati in associazione ad appendici auricolari accessorie, fistola auricolare, e spesso a disostosi mandibolo-facciale (Sindrome di Goldenhar).

Poichè il carattere ereditario di queste forme non è stato ancora esattamente definito, data la sporadicità della loro comparsa, abbiamo ritenuto non privo di interesse illustrare i casi occorsi alla nostra osservazione, in cui, per la presenza di una particolare consanguineità, il carattere genetico della malformazione si è reso chiaramente manifesto.

### Casi clinici

I tre casi riportati appartengono alla medesima famiglia. Di essi abbiamo potuto ricoverare solo il primo, mentre gli altri due sono stati da noi esaminati ambulatoriamente.

#### CASO I

M. Lucia, di anni 19, da Reggio Calabria.

#### *Anamnesi familiare*

I nonni della paziente sono viventi e sani e sono consanguinei di primo grado; i genitori sono anch'essi consanguinei. Il padre ed il fratello della paziente sono riportati come Casi II e III. La madre, vivente e sana, ha avuto 2 gravidanze, entrambe condotte a termine. Non ha mai sofferto per malattie oculari.

*Anamnesi personale*

Nata a termine da parto eutocico, ha avuto allattamento materno. I primi atti fisiologici in epoca e con modalità normali. Menarca a 13 anni, con cicli regolari per intensità e durata. Varicella a 8 anni. Non ricorda altre malattie degne di nota.

L'alterazione malformativa da cui è affetta si è presentata alla nascita e non è praticamente aumentata nel tempo.

Il visus della paziente non ha subito modificazioni in questi ultimi anni.

*Esame obiettivo*

Soggetto in buone condizioni toniche e trofiche. Apparato cardiocircolatorio e respiratorio in ordine. Addome trattabile.

Organi ipocondriaci nei limiti. Nulla a carico del sistema nervoso. L'esame o.r.l. mette in evidenza la presenza di una lobuloschisi nasale.

*Esame obiettivo oculare*

OD: lieve ptosi palpebrale. La rima è orientata in senso antimongoloide (Fig. 1). Nello sguardo a sinistra si mette in evidenza a carico della congiuntiva bulbare, in corrispondenza del canto esterno, la presenza di una massa giallastra appiattita della grandezza di 12 mm × 8 dalla quale emergono alcuni lunghi peli che si portano verso la cornea (Fig. 2).

In corrispondenza del limbus sclero-corneale alle ore 7 trovasi un dermoide della grandezza di un grano di miglio. Sono presenti inoltre numerose opacità corneali superficiali intorno alla zona d'impianto del dermoide. Il dermoide stesso è irrorato da alcuni vasi provenienti dalla congiuntiva.

La camera anteriore è a contenuto limpido, lievemente irregolare in profondità per la aderenza della radice dell'iride alla zona di impianto del dermoide limbare. La pupilla è eccentrica, stirata verso le ore 7 e parzialmente reagente alla luce (Fig. 3).

A carico del cristallino si notano opacità puntiformi cerulee di tipo congenito. Al fondo oculare non si apprezzano alterazioni.

Il visus è di 8/10 con + 0,75 cil a 60°.

OS: lieve ptosi palpebrale con rima orientata in senso antimongoloide. Nello sguardo a destra si evidenzia a carico della congiuntiva la presenza di una massa giallastra dalla quale emergono alcuni peli ad andamento irregolare. La neoformazione è simmetrica a quella dell'altro occhio (Fig. 4).

A carico della cornea si nota la presenza di una opacità periferica a ore 5 simmetrica per posizione alla zona di impianto del dermoide in OD. Vi sono inoltre sulla cornea altre opacità superficiali di cui una centrale del diametro di circa 3 mm. Le opacità più vicine al limbus sono vascolarizzate (Fig. 4). La camera anteriore è profonda, regolare, otticamente vuota.

L'iride è subatrofica con evidenti residui della membrana pupillare. La pupilla è normoreagente.



Fig. 1

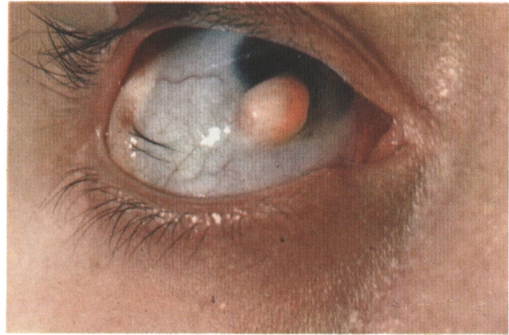


Fig. 2



Fig. 3



Fig. 4

A carico del cristallino si notano opacità puntiformi cerulee di tipo congenito. Fondo senza alterazioni.

Visus con + 1.75 cil a 120° = 6/10

#### *Esame radiografico*

X-grafia cranio e colonna vertebrale: normali.

La paziente è stata sottoposta ad intervento chirurgico per asportazione dei dermoidi limbari e congiuntivali a destra.

Il decorso postoperatorio è stato normale.

L'esame istologico dei pezzi prelevati ha messo in evidenza quanto segue:

#### *Biopsia del frammento congiuntivale*

Il frammento biotico è rivestito da un epitelio pavimentoso pluristratificato che in alcune zone presenta note marcate di metaplasia cornea. Zaffi epiteliali si approfondano nel derma e circoscrivono follicoli tipici che danno origine a peli di aspetto normale (Fig. 5).

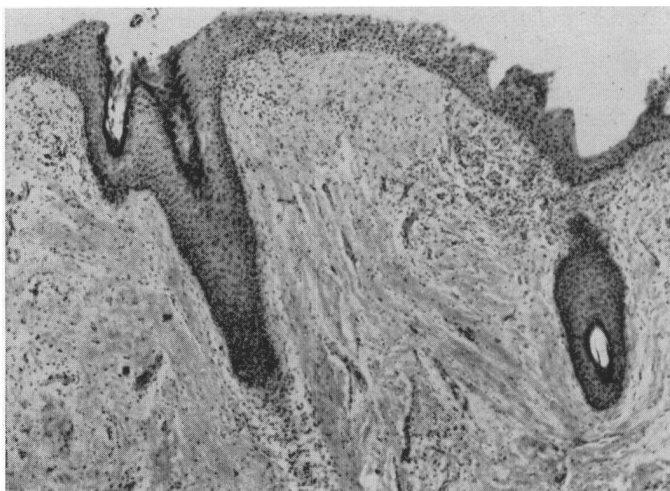


Fig. 5

Il tessuto sottocutaneo è costituito da fibre connettivali variamente intersecantisi tra di loro, a tratti dissociate da aggregati di cellule infiammatorie di limitate estensioni. Nello stesso tessuto si osserva la presenza di grosse ghiandole sebacee (Fig. 6). Più profondamente è presente abbondante tessuto adiposo di aspetto normale (Fig. 7).

I caratteri suddescritti corrispondono a quelli di un *lipodermioide congiuntivale*.

#### *Biopsia del frammento corneale*

Il piccolo frammento è rivestito da un epitelio pavimentoso stratificato i cui strati superficiali tendono a slamellarsi per fenomeni di discheratosi. Numerose cellule degli strati superficiali dimostrano le alterazioni tipiche di queste lesioni caratterizzate da picnosi, vacuolizzazione citoplasmatica, e cariolisi. L'epitelio si appoggia direttamente su un tessuto fibrillare lasso approvvigionato da scarso numero di strutture vasali. Non si osservano fenomeni infiammatori o anaplastici. I caratteri suddescritti corrispondono a quelli di una neoformazione benigna del tipo di: *dermoide limbare* (Fig. 8).

#### CASO II

M. Domenico, di anni 48.

*Anamnesi familiare* cf. Caso I.

#### *Esame obiettivo oculare*

OD: ptosi palpebrale (Fig. 9); nello sguardo a sinistra si mette in evidenza a carico della congiuntiva bulbare, in corrispondenza del canto esterno, una massa giallastra appiattita, della grandezza di una piccola mandorla (Fig. 10). In corri-



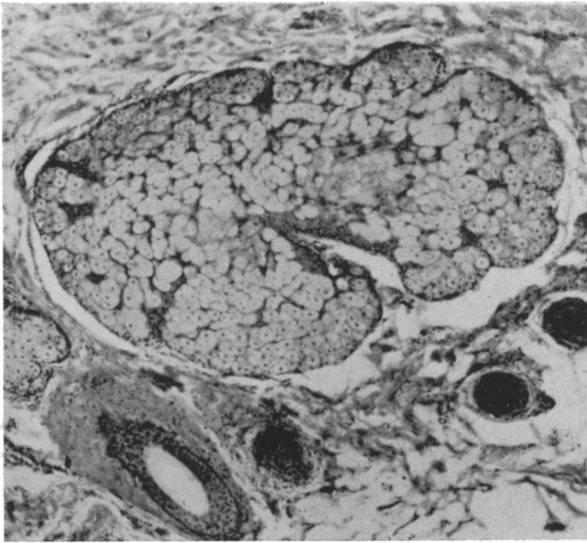


Fig. 6

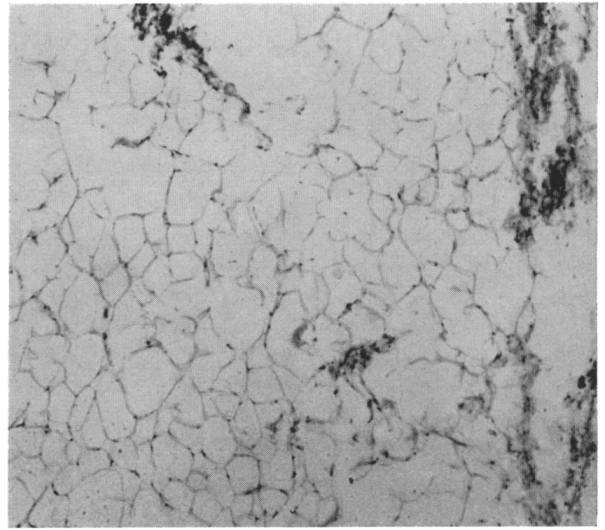


Fig. 7

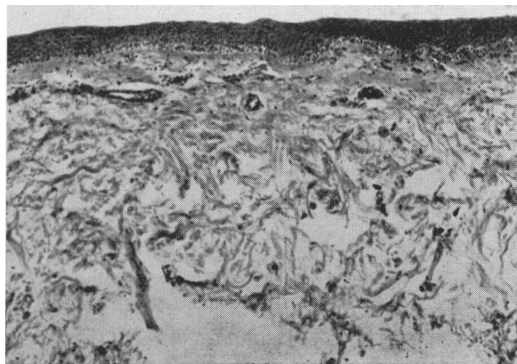


Fig. 8

spondenza del limbo sclero-corneale ad ore 7 presenza di un piccolo dermoide poco rilevato (Fig. 11), e scarsamente irrorato da vasi provenienti dalla congiuntiva; cornea per il resto normale; camera anteriore di normale ampiezza e profondità, otticamente vuota. La pupilla è centrata e normoreagente. Nulla a carico dei restanti segmenti.

Il visus è di 10/10.

OS: nello sguardo a destra si mette in evidenza a carico della congiuntiva bulbare, una massa giallastra appiattita, di dimensioni lievemente maggiori rispetto

alla controlaterale, ma simmetrica ad essa (Fig. 12). Cornea normale; camera anteriore di normale ampiezza e profondità, otticamente vuota; pupilla centrata, normale agente. Nulla a carico dei restanti segmenti.

Il visus è di 10/10.

Non sono presenti altre alterazioni di carattere malformativo generale, ove si eccettui una lobuloschisi nasale non molto accentuata.

### CASO III

M. Fernando, di anni 22.

*Anamnesi familiare*: cf. Caso I.

OD: (Fig. 13) lieve ptosi palpebrale, con modesto orientamento in senso antimongoloide della rima. Le lesioni malformative sono simmetriche rispetto a quelle descritte nel Caso I, ma molto più accentuate. A livello del III laterale del fornice superiore si nota la presenza di un dermolipoma congiuntivale, analogo a quelli già descritti negli altri casi. Vi è inoltre sulla cornea un dermoide tipico che occupa il settore di essa compreso tra le ore 4 e le ore 7, e sopravanza il limbus per circa 2 mm. Intorno alla sede d'impianto del dermoide si notano opacità corneali superficiali. Il segmento anteriore risulta per il resto normale.

Il visus è di 3/10 con + 1 cil a 140°.

OS: (Fig. 14) lieve ptosi palpebrale con modesto orientamento in senso antimongoloide della rima, come rilevato a destra; dermoide congiuntivale come a destra. La cornea è interessata da una neoformazione, recidiva di precedente intervento effettuato in altra Clinica.

Tale lesione occupa i 3/4 della superficie corneale e si estende inferiormente verso la congiuntiva, che appare ispessita ed irregolare per la esistenza di lesioni cicatriziali.

Non è possibile l'esplorazione dei rimanenti segmenti del bulbo.

Il visus è di 1/100, non migliorabile con correzione.

Dal punto di vista generale si evidenzia la presenza di una lobuloschisi nasale, meno accentuata che nei due casi precedenti.

### Discussione

I casi che abbiamo illustrato si prestano ad alcune considerazioni di carattere clinico e genetico.

Anzitutto, come generalmente si riscontra nei casi di dermoidi epibulbari, tali alterazioni sono state da noi rilevate in associazione ad altre lesioni congenite.

Nei nostri casi le anomalie riguardano esclusivamente la faccia e sono rappresentate dalla ptosi unilaterale nel padre e bilaterale nei figli, dall'orientamento in senso antimongoloide della rima palpebrale, assente nel padre, ma presente in entrambi i figli. Mancano in tutti le alterazioni auricolari ed ossee, che potrebbero avvicinare questa sindrome a quelle « del primo arco », di cui quella di Goldenhar è la più nota.

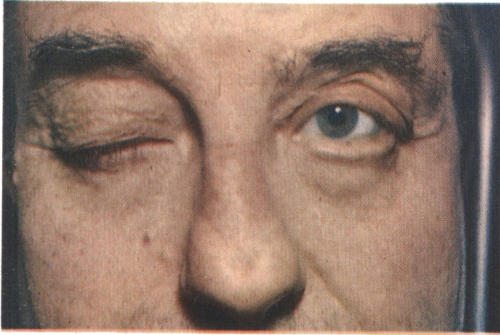


Fig. 9



Fig. 10

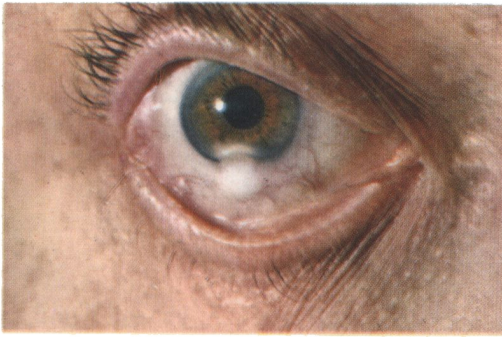


Fig. 11



Fig. 12

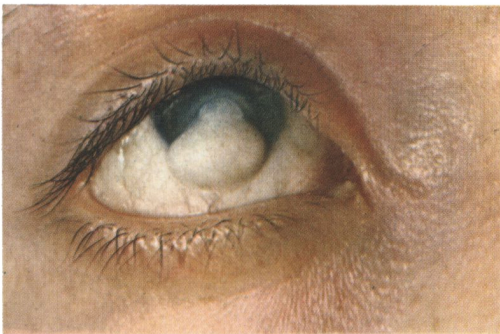


Fig. 13



Fig. 14



Nei nostri casi l'alterazione più caratteristica è costituita dai dermolipomi congiuntivali e dai dermoidi limbari. I primi sono presenti tanto nel padre che nei figli. In questi ultimi, oltre ad essere di dimensioni maggiori, i dermolipomi sono forniti di lunghi peli, il che conferisce un carattere di non frequente riscontro a tali lesioni.

Anche per quanto riguarda i dermoidi limbari, essi risultano più accentuati nei figli, essendo la malformazione nel padre appena accennata.

Le alterazioni corneali che abbiamo rilevato in entrambi gli occhi della nostra paziente (Caso I), ci sembrano interessanti. Esse si trovano a destra intorno alla zona di impianto del dermoide ed a sinistra alcune di esse sono simmetriche alla sede del dermoide dell'altro occhio. Si tratta di opacità rotondeggianti, piuttosto superficiali, con un contorno ben definito intorno alle più periferiche delle quali si dispongono dei collaretti vascolari. Esse potrebbero essere l'espressione di un disturbo malformativo probabilmente legato alla stessa origine dei dermoidi (placche epiteliali congenite).

Ma soprattutto dal punto di vista della ereditarietà i casi sono degni di rilievo.

Se si considera infatti l'albero genealogico della famiglia (Fig. 15) vediamo come l'alterazione si è resa manifesta dopo il primo matrimonio consanguineo, nella proporzione di 1 su 5.

Lo studio dell'albero genealogico inoltre conduce ad una serie di informazioni su cui può fondarsi una fruttuosa analisi genetica. Le più importanti tra queste informazioni sono: *a*) la assenza di fenotipi patologici del tipo considerato nelle prime tre generazioni; *b*) il matrimonio tra cugini primi fenotipicamente sani in terza generazione; *c*) il rapporto fenotipico sani-malati nella fratria dell'unico soggetto affetto in quarta generazione (4 sani: 1 affetto); *d*) il matrimonio del soggetto malato della quarta generazione con una cugina prima fenotipicamente sana; *e*) il rapporto fenotipico sani-malati nella fratria colpita in quinta generazione (0 sani: 2 malati); *f*) il legame generativo padre-figli tra il malato della quarta generazione ed i malati della quinta generazione.

La prova di conformità al reperto genealogico sperimentale dei modelli monomeri diallelici, conduce ad una immediata esclusione di un gene patologico dominante dato il silenzio patologico dell'albero nelle prime tre generazioni.

Si potrebbe invero invocare la presenza di un fenomeno mutativo al livello dei gameti di uno dei genitori del candidato affetto in quarta generazione, ma pur prescindendo dalla non certo alta probabilità del fenomeno mutativo, la probabilità di un modello dominante rimane molto bassa anche considerando solo le distribuzioni degli affetti nelle due fratric colpite. Nell'ipotesi di un modello dominante, infatti, chiamato a il gene mutato dominante, i genitori del candidato affetto in quarta generazione avrebbero dovuto dare origine ad un matrimonio del tipo  $Aa \times AA$  e conseguentemente la probabilità a priori di figli sani o malati avrebbe dovuto essere dello 0.5, mentre sperimentalmente si rileva una frequenza di figli sani pari allo 0.8.

La probabilità di rilevare casualmente un campione di cinque fratelli composto come quello sperimentale partendo da possibilità a priori dei sani pari allo 0.5 è uguale a  $5 \cdot (\frac{1}{2})^5$  e cioè 0.0781. Esaminando analogamente la fratria colpita in quinta



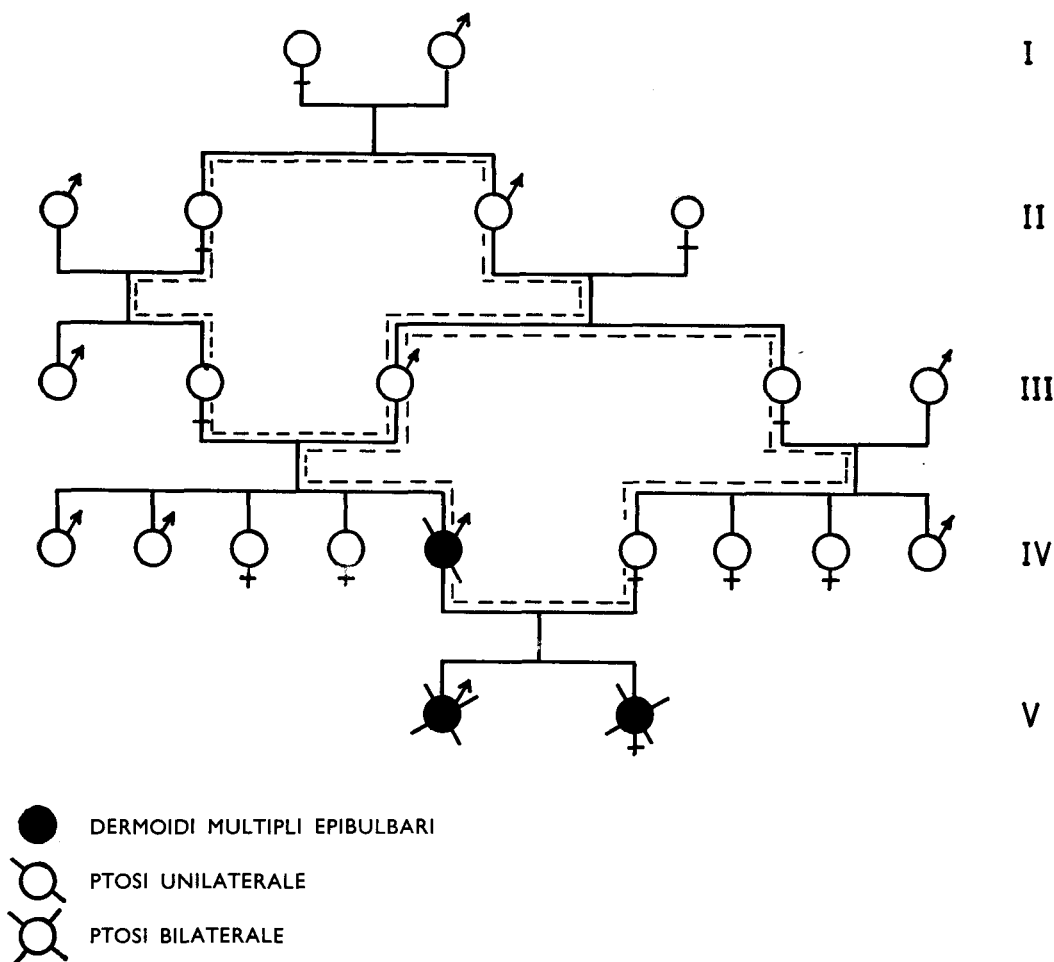


Fig. 15

generazione, ricordato che la struttura del matrimonio che l'ha originata dovrebbe essere identica a quella del matrimonio della generazione precedente, si otterranno anche identiche probabilità a priori di figli sani-malati. In questo caso nell'analisi varia solo il reperto sperimentale che dà una frequenza di 1.0 di malati (2 su 2); la probabilità casuale di un simile reperto è  $(\frac{1}{2})^2 = 0.25$ . La probabilità che il nostro albero genealogico sia sotto il controllo di un modello dominante considerando le distribuzioni sani-malati nelle fratrie colpite è quindi di  $0.0781 \cdot 0.2500 = 0.0195$ . Questa probabilità più bassa del minimo tra gli usuali livelli di accettazione di un'ipotesi (0.05%) permette di escludere il modello dominante anche nella improbabile ipotesi di una mutazione insorta tra la III e la IV generazione.

Respinta l'ipotesi di un modello dominante, esaminiamo ora la conformità dell'albero genealogico ad un modello monomero diallelico recessivo utilizzando ancora come parametro le frequenze sani-malati. Adottando il modello recessivo lo schema d'incrocio parentale della fratria colpita della quarta generazione, diviene  $Aa \times Aa$  dove  $a$  rappresenta ancora il gene mutato, se pure con valore recessivo.

Lo schema considerato dà una possibilità « a priori » di sani pari a 0.75, mentre sperimentalmente si rilevano 0.80 sani; di conseguenza la probabilità casuale del reperto è  $p = 5 \cdot (3/4)^4 \cdot 1/4 = 0.2966$ . Per la fratria colpita in quinta generazione l'incrocio parentale diviene  $aa \times Aa$  con probabilità « a priori » di malati pari a 0.5, mentre sperimentalmente se ne rilevano 2 su 2 cioè una frequenza pari a 1.0. Ne consegue che la probabilità casuale del reperto è  $p = (1/2)^2 = 0.25$ . Il modello recessivo, pertanto, ha una probabilità casuale di essere alla base delle distribuzioni fraterne sani-malati pari a 0.0741. Questa probabilità è evidentemente superiore al minimo tra i livelli di significatività normalmente usati (0.05) e non si può quindi escludere ragionevolmente l'ipotesi di un modello recessivo. Il basso valore di  $p$  consiglia però una ulteriore analisi attraverso modelli probabilisticamente più aderenti ai reperti sperimentali.

Per un approfondimento dello studio genetico dobbiamo anzitutto considerare che nell'analisi dei modelli monomeri i quadri clinici della ptosi mono e bilaterale, sono stati assunti come genotipicamente equivalenti, mentre è molto probabile che la differenza fenotipica rifletta una differenza genotipica o quanto meno una differenza delle interazioni fra genotipo e l'ambiente.

Un modello polimero, ad esempio, è in grado di spiegare il nostro reperto genealogico con maggiore attendibilità globale del modello recessivo. A questo fine, si consideri un modello di trasmissione dimero del tipo illustrato nello schema della Fig. 16. Un modello come questo permette l'interpretazione dei diversi gradi della sindrome malformativa di cui i dermoidi rappresentano la manifestazione più importante e pur rendendo minore la probabilità casuale di un evento del tipo di quello rilevabile in quinta generazione (in questo caso la probabilità di due fratelli entrambi colpiti è  $p = 0.0625$ ) è a nostro avviso il più vicino alla realtà e nel caso se ne discosta per difetto di coppie alleliche considerate. Questa ultima affermazione è confermata dall'esistenza in letteratura di un forte contrasto tra la frequenza delle osservazioni cliniche e la eccezionale comparsa di casi familiari. Questa differente frequenza è ben spiegabile con modelli polimeri; infatti più sono numerosi i geni che concorrono all'espressione fenotipica di un medesimo quadro, più è improbabile che si realizzino matrimoni esogamici in grado di produrre nella prole l'espressione fenotipica dei geni patologici. Il concetto enunciato valido in generale cessa di esserlo quando i matrimoni si effettuino tra consanguinei, data l'alta probabilità di geni identici tra i discendenti. È proprio quindi per la doppia consanguineità che il reperto familiare da noi rilevato assume il valore di una dimostrazione non solo dell'ereditarietà della patologia studiata, ma anche il valore di un indice del modello di trasmissione designando come responsabile della patologia un genotipo polimero.

Waardenburg (1961) nel suo trattato di genetica oftalmologica afferma che a

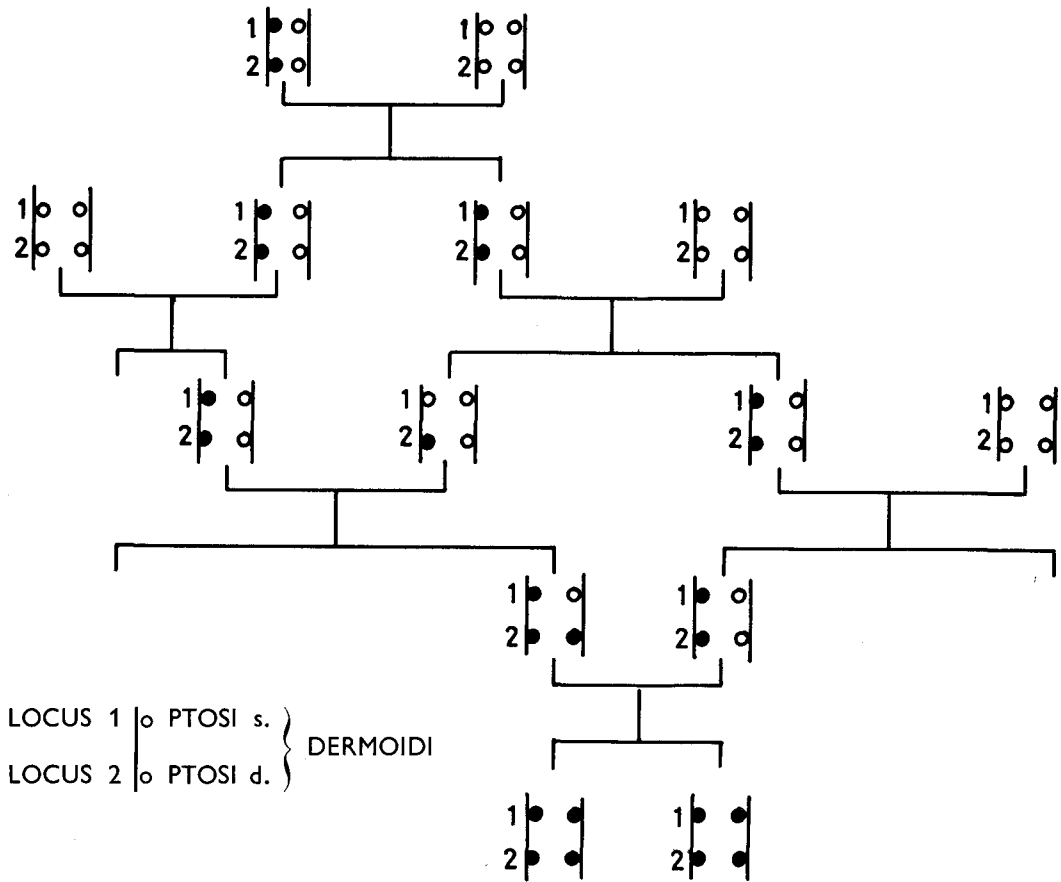


Fig. 16

tutt'oggi non si può ancora con certezza affermare che i dermoidi epibulbari siano ereditari nell'uomo.

François (1958) pur ammettendo che non sia stata ancora dimostrata la trasmissione ereditaria dei dermoidi epibulbari nell'uomo, ne suppone l'esistenza, in quanto la malformazione si è dimostrata ereditaria nel cane (Kettel, 1931; Waardenburg, 1932). Egli ritiene tuttavia che debba trattarsi di una eredità a penetranza molto variabile.

Nella letteratura oftalmologica ritroviamo un caso ereditario comparso con carattere dominante in tre generazioni, che è stato descritto da Saebo (1948). Si tratta però di lipoma congiuntivale vero, come è stato dimostrato istologicamente, e non di dermoide o di dermolipoma.

D'altra parte, che i dermoidi possano svilupparsi indipendentemente da un di-

sturbo genetico, sarebbe dimostrato dal caso illustrato da Bock (1951), in cui in una coppia di gemelli omozigoti, la manifestazione morbosa (dermoidi epibulbari associati ad emiatrofia facciale) sarebbe comparsa in un solo gemello, mentre l'altro era perfettamente normale.

Il nostro caso porta, in conclusione, una prova determinante alla ipotesi della ereditarietà dei dermoidi nell'uomo ad alla scarsa penetranza del loro carattere genetico, supposta da François.

Nei nostri pazienti infine si è notato un aggravamento dello stato malformativo nei figli rispetto al padre.

Tale evenienza si verifica con una certa frequenza in un gran numero di malattie ereditarie, dove si assiste, nel susseguirsi delle generazioni, ad un aggravamento dello stato malformativo, e nel caso di malattie a comparsa tardiva, come ad esempio la retinopatia pigmentosa, ad una anticipazione dell'epoca di comparsa.

I due fenomeni potrebbero essere entrambi l'espressione di un più profondo interessamento genetico o della concomitanza di condizioni ambientali, endogene o esogene favorevoli.

Gli AA. desiderano ringraziare il Dr. G. Brenci, Assistente dell'Istituto di Genetica Medica dell'Università di Roma, per la collaborazione prestata nella elaborazione dei dati riguardanti gli aspetti genetici.

### Riassunto

Gli AA. illustrano tre casi familiari di dermoidi epibulbari associati a ptosi palpebrale, orientamento antimongoloide della rima palpebrale e lobuloschisi nasale.

Il carattere ereditario di questa malformazione viene interpretato alla luce di un meccanismo polimero.

### Bibliografia

- BOCK R. H. (1951). Ein Fall von epibulbärem Dermolipom mit Missbildung einer Gesichtshälfte. *Ophthalmologica*, Basel, **122**: 86.
- DUKE ELDER S. (1964). Congenital epibulbar cysts and tumours. *System of Ophthalmology*. London, *Kimpton*, **3**: 820.
- FRANÇOIS J. (1958). L'Hérédité en Ophtalmologie. Paris, *Masson*.
- GARNER L. L. (1951). Dermoid of the limbus involving the iris angle and lens. *Arch. Ophthalm.*, **46**: 69.
- JORIO S. (1948). Sui tumori congeniti epibulbari (a tipo familiare ed associati a malformazioni facciali multiple). *Rass. Ital. Oftal.*, **17**: 289.
- KITTEL H. (1931). Über Dermoiden der Cornea und Spaltbildungen der Lider am Auge von Bernhardinerhunden. *Deutsch. Tierarztl. Wschr.*, **793**.
- MANN I. (1957). Developmental abnormalities of the eye. *Brit. Med. Ass. London*.
- SAEBO J. (1948). Lipoma conjunctivae in three generations. *Acta Ophthalm.*, **26**: 447.
- SINHA P. N., MISHRA S. (1950). Corneal dermoid. Report of a case. *Amer. J. Ophthalm.*, **33**: 1137.
- VANCEA P. (1957). Dermoid tumours of the sclero-corneal limbus. *Oftalmologia*, **2**: 236.
- WAARDENBURG P. J. (1932). Epibulbäre Dermoiden bei Hunden. *Das menschliche Auge*, **187**: 188.
- *et al.* (1961). Genetics and Ophthalmology. Assen, *Van Gorcum*, **1**: 282.
- ZARFL M. (1935). Über ein lebendes missbildetes Kind nach ausgetragener Eileiterschwangerschaft. *Z. Kinderheilk.*, **57**: 505.
-



SUMMARY

Three familial cases of epibulbar dermoids, associated with lid ptosis, antimongoloid aspect of the palpebral fissure and nasal lobuloschisis are reported.

The hereditary character of this malformation is interpreted in terms of polimery.

RÉSUMÉ

Les Auteurs rapportent trois cas familiaux de dermoïdes épibulbaires, associés à ptosis palpébrale, aspect antimongolique de la fente palpébrale et lobuloschisis nasale.

Le caractère héréditaire de cette malformation est rapporté à une transmission polymérique.

ZUSAMMENFASSUNG

Verf. beschreiben drei Fälle von Familien mit epibulbaren Dermoiden in Verbindung mit Ptosis der Oberlider, antimongoloider Ausrichtung der Lidspalte und Lobuloschisis nasalis. Es wird zum ersten Mal bewiesen, dass diese Missbildung beim Menschen rezessiv erblich ist.