

**RARA OSSERVAZIONE DI “OSTEOGENESIS IMPERFECTA” RIGUARDANTE
LA MADRE E DUE FIGLIE GEMELLE MZ CONCORDANTI**

di

Luigi Gedda e Raffaele Gentile

1. Introduzione

Il valore del metodo gemellare nello studio della genetica umana consiste, fra l'altro, nel confermare la natura ereditaria di determinate malattie che tali appaiono attraverso l'indagine statistico-genealogica e nel consentire uno studio particolareggiato intorno ai meccanismi fenogenetici attraverso i quali la tara genotipica si manifesta. Infatti il criterio della concordanza intrageminale che, isolatamente considerato, non è sufficiente a stabilire l'origine genotipica di una particolare sindrome, affiancato a diligenti analisi, come le accennate, acquista un valore paragonabile a quello della prova del nove nel calcolo matematico, e tanto più nello studio della genetica umana che non può giovare dell'esperimento per le sue dimostrazioni.

Ora è certamente curioso il fatto che dagli studi ormai vasti che riguardano l'osteogenesis imperfecta e che negli ultimi anni hanno portato una maggiore luce intorno a questa malattia, non siano emerse che poche e sommarie osservazioni gemellari.

Perciò riteniamo che la coppia gemellare monozigotica affetta da osteogenesis imperfecta tarda e concordante che ci apprestiamo a descrivere non rappresenti soltanto un ulteriore contributo casistico alla conoscenza della malattia, ma un apporto significativo, tanto più che la madre delle gemelle si presenta anch'essa affetta da osteogenesis imperfecta come le figlie.

2. Bibliografia

L'osteogenesis imperfecta, fra i capitoli delle osteopatie rare, è forse quello che più ha beneficiato di un approfondimento nosologico sulla base di una vasta casistica da lungo tempo raccolta.

Nel 1893, S. Müller, a proposito del cosiddetto « rachitismo fetale », denominazione che comprendeva a quei tempi anche le forme osteopsatirotiche, osservava che fino a trent'anni prima erano scarse le ricerche riguardanti la malattia, ma soggiungeva che « da allora fino ad oggi, il problema del rachitismo fetale o congenito è stato l'oggetto di un numero straordinariamente grande di ricerche ».

Sono passati altri sessant'anni ed i lavori sono talmente aumentati in numero e qualità che ormai sarebbe necessario un libro, per riferirne convenientemente.

Per dare un'idea dell'apporto casistico allo studio dell'osteogenesis imperfecta basti l'accento ad alcuni più recenti lavori come quello di Fuss (1935) riguardante 89 famiglie per un complesso di 515 ammalati, di Carrière, Delannoy e Huriez (1937) riguardante 5 famiglie con 34 ammalati, di Seedorff (1949) riguardante 55 famiglie danesi che comprendono 180 membri affetti, di Scott e Stiris (1953) riguardante 3 famiglie con 19 casi di osteogenesis imperfecta.

Fra i lavori italiani, più cospicui, ricorderemo quello di Mastromarino (1938) che riferisce intorno ai 7 casi occorsi all'Istituto Rachitici di Milano e il contributo di Casuccio (1949) che riguarda la casistica dell'Istituto Rizzoli di Bologna, cioè 20 casi.

Pertanto il nostro compito dovrà essere quello di scegliere, fra i molti possibili, il profilo genetico della malattia, trattandone da questo particolare punto di vista e, successivamente, quello di analizzare la casistica gemellare finora conosciuta.

Per l'osteogenesis imperfecta il punto di vista genetico ha un'importanza veramente esemplare non solo perchè rappresenta il criterio eziologico essenziale trattandosi di una malattia ereditaria, ma anche perchè, sulla base di questo criterio, è stato possibile conferire unità a svariate sindromi che si affacciavano (ed ancora vengono affacciate) come indipendenti. Tale servizio reso alla nosografia e alla tassonomia nosologica, riguarda, per un lato, la *reductio ad unitatem* della osteogenesis imperfecta letale tipo Vrolik, della osteopsatirosis idiopatica tipo Lobstein, e della fragilitas ossium hereditaria, per l'altro il riassorbimento nella sindrome delle forme di transizione e delle microforme abortive e frustanee.

Per quanto anche oggi non manchino degli AA. preoccupati di tener distinta la malattia di Vrolik dalla malattia di Lobstein, pure la tendenza prevalente appare quella affacciata parecchio tempo fa da Looser (1905) ed oggi fortemente sostenuta dalla scuola svedese, essere l'osteogenesis imperfecta una malattia complessa che raggruppa tipi, sindromi e forme svariate e individuabili, ma sostanzialmente unitaria e ricostruibile tenendo conto, soprattutto, di possibili meccanismi genetici.

In realtà la concezione unitaria della malattia che fece estendere anche all'osteopsatirosi il nome di osteogenesis imperfecta primitivamente riservata alla malattia di Vrolik, trasse la sua prima origine dalla constatazione del reperto osteoclasico che si ripeteva in modo analogo nei due casi, e dalla considerazione che quando la malattia insorge precocemente e con caratteri subletali così gravi da non concedere la vita e tanto meno la riproduzione, può apparire sporadica, non ereditaria e, in complesso, assai differente da altra sindrome chiaramente ereditaria, non mortale, la quale si sviluppa fra la prima infanzia e i vent'anni, attraverso età che impostano dei quadri altamente caratteristici come è la malattia di Lobstein. In sostanza, dunque, una differenza nel tempo d'insorgenza la quale determina due quadri apparentemente diversi.

Ma fu soprattutto la genetica a suggellare l'ipotesi dell'unità nosologica attraverso alcune constatazioni. In primo luogo cadde l'opinione sostenuta ancora poco tempo fa dalla Vogelin (1943) che il tipo Vrolik non fosse ereditario. L'ereditarietà della forma congenita risultò da un attento esame degli alberi genealogici, a cominciare dall'osservazione di Glanzmann (1936) riguardante due fratelli colpiti nello stesso modo.

In secondo luogo emerse la constatazione della concordanza della malattia di Vrolik in coppie gemellari MZ che ne conferma l'eziologia ereditaria.

In terzo luogo apparve la possibilità di ricondurre alla sindrome osteopsitrotica, e di qui al più vasto quadro dell'osteogenesis imperfecta, sulla base dei concetti di penetranza e di espressività, determinate espressioni fenotipiche, come il sintomo sclerotiche blu, oppure la sindrome di Eddowes (sclerotiche + fragilità ossea), oppure la sindrome di van der Hoeve (sclerotiche + fragilità ossea + otosclerosi), come anche altre forme abortive o di transizione che sembrano collegare la sindrome di Vrolik a quella di Lobstein.

Infine è sembrato molto eloquente, per quanto raro, il riscontro della forma congenita e della forma tarda entrambe presenti in un medesimo albero genealogico.

Perciò il criterio genetico congiunse ciò che il criterio clinico aveva disgiunto e su questa base viene oggi sostenuta l'unità dell'osteogenesis imperfecta.

Per altro bisogna convenire che si tratta di un'unità molteplice, secondo il concetto latino dell'*unitas multiplex*, vasto grembo nel quale è possibile distinguere fenotipizzazioni diverse e numerose, secondo l'insorgenza, la forma clinica, l'oscillazione della manifestazione, ecc.

La classificazione interna dell'osteogenesis imperfecta più accreditata e giustificata ci sembra quella di Seedorff e crediamo opportuno di accennarla anche perchè ci atteniamo ad essa nella nostra esposizione.

Tipo I. *Osteogenesis imperfecta congenita*. Le fratture si verificano nell'*habitat* endouterino, sono numerose e presenti alla nascita. La forma è letale e corrisponde per ogni altro aspetto alla sindrome di Vrolik.

Tipo II. *Osteogenesis imperfecta tarda*. Nella quale la prima frattura si verifica o durante il parto, o durante l'allattamento. Rapporto incongruo per eccesso fra agente ed evento traumatico. Anche 30-40 fratture prima della pubertà in successione rapida e con guarigione difettosa così da determinare deformità a volte mostruose; vita per lo più in asili per malati cronici. Questo tipo corrisponde, più ancora del seguente, alla sindrome di Lobstein.

Tipo III. *Osteogenesis imperfecta tarda levis*. Caratterizzata dalla predisposizione alle fratture fra i 2-3 anni e i 15-25 anni. Numero delle fratture inferiore a quello del tipo II (massimo 10-12) e per motivi traumatizzanti sempre lievi ma meno futili che nel tipo II. Questi aa. non vengono appartati dalla vita sociale e la crisi effettiva della loro esistenza incomincia quando si presentano i sintomi secondari (sordità, osteomalacia sintomatica, diminuzione del peso e della statura [nanizzazione], dolori reumatici, insufficienza cardiaca).

Affermata in questo modo la base unitaria e la fenotipizzazione molteplice dell'osteogenesis imperfecta, l'indagine genetica logicamente imposta i problemi relativi all'origine mutativa, al meccanismo ereditario e alla fenogenesi della malattia.

A proposito della mutazione che provoca l'inizio della malattia, ipotizzata, prima di ogni altro, da K. H. Bauer (1920), Seedorff ritiene che essa risponda ad una complessa

mutazione privativa e che abbia luogo nell'uno o nell'altro cromosoma di una coppia di autosomi.

Per quanto riguarda la forma congenita la mutazione sviluppa un fattore dominante che, anche in dose singola (eterozigotismo), ha un effetto subletale.

La mutazione che dà origine alla forma tardiva di tipo II è meno grave di quella che origina il tipo I, ma gli individui che ne risultano si trovano raramente nella condizione di aver figli per cui questi casi appaiono solitari, «creando così l'impressione dell'esistenza di una forma non ereditaria della malattia». Quando il grado della mutazione è relativamente ancor meno grave ne risulta un individuo affetto dalla forma tardiva di tipo III. La frequenza della mutazione non è ancora precisabile.

Circa il meccanismo ereditario Bell (1928), riservatamente al sintomo della sclerotiche blu, ritiene trattarsi di una dominanza completa. Nel 1931 Holcomb descriveva una famiglia con 9 casi di osteopsatiroso in 5 generazioni; il reperto deponne per la dominanza con qualche oscillazione. Però Hanhart (1951) e Cocchi (1952) sostengono che l'osteopsatiroso possa presentare tanto la trasmissione dominante quanto quella recessiva. D'altra parte tanto Key (1926) quanto Fuss (1935) sembrano considerare delle forme ereditarie e delle forme non ereditarie.

Seedorff (1949) considera l'osteogenesis imperfecta come malattia ereditaria presentante una completa dominanza non legata al sesso (autosomatica). A sostegno del suo pensiero l'A., in un gruppo di 19 famiglie con presenza dell'osteogenesis imperfecta tarda in due o più generazioni consecutive, calcola il rapporto tra fratelli tarati (117) e fratelli normali (110) e rileva che corrisponde assai bene al rapporto mendeliano (50% tarati: 50% normali) che si deve prevedere quando una malattia è di origine autosomatica, l'eredità dominante e l'uno o l'altro genitore eterozigote. Inoltre l'A. mette in rilievo un caso nel quale il padre tarato sposa successivamente due mogli avendo figli da ciascuna di esse; le due fratellanze contengono tanto dei fratelli tarati, quanto dei fratelli normali.

Per quanto riguarda la penetranza essa è alta, ma inferiore al 100% (Holcomb, Hanhart, Cocchi). Dal punto di vista dei meccanismi fenogenetici a noi sembra che si debba tener presente l'ipotesi affacciata da K. H. Bauer il quale avanzò la teoria che l'osteogenesis imperfecta corrisponda ad un'inferiorità mesenchimale in quanto vengono colpiti svariati tessuti che prendono origine da questo foglietto embrionale (ossa, sclerotiche, dentina, tessuti vascolari).

Il concetto di Bauer può oggi essere ripreso e riconsiderato anche in base alle recenti osservazioni di Scott e Stiris i quali al ben noto quadro dell'osteogenesis imperfecta hanno aggiunto il sintomo delle cicatrici ipertrofiche dimostrando statisticamente che il riscontro è significativo. Anche il tessuto cicatriziale in quanto derivato dal derma è di origine mesenchimale e perciò a noi sembra che l'osteogenesis imperfecta possa veramente essere considerata come dovuta ad una compromissione del mesenchima per effetto dei fattori ereditari responsabili della malattia.

Con ciò non è spiegato a sufficienza il meccanismo fenogenetico, ma sembra possibile individuare nella mesenchimosi un importante anello della catena che congiunge il genotipo morbosissimo al fenotipo morbosissimo.

Come è noto, per la conferma dell'ereditarietà di una malattia e per un approfondimento dei suoi caratteri, dei fattori che li condizionano, del meccanismo ereditario e del meccanismo fenogenetico, l'indagine gemellare riveste un'importanza di primo piano.

Ora è curioso osservare come nell'abbondante materiale finora raccolto riguardante le varie forme dell'osteogenesis imperfecta i casi gemellari siano molto rari, e così poco noti che talora financo si pensa che non esistano. In effetti si tratta di pochi casi di cui alcuni molto antichi e spesso descritti in modo così succinto da rendere difficile l'utilizzazione. Perciò riteniamo utile di passare in rassegna i casi di osteogenesis imperfecta in gemelli che abbiamo potuto riscontrare, esponendoli in ordine di data:

OSSERVAZIONE DI SIGFRID MÜLLER (1893)

Si tratta di un'a. di nome Anna nata per prima da parto gemellare che diede esito anche ad un maschio, il 17 gennaio 1892. Il parto ebbe luogo spontaneamente cinque settimane prima della fine della gravidanza; entrambi i neonati furono partoriti in posizione cefalica. Anna è la settima figlia dei suoi genitori; il primo figlio morì all'età di un anno; il secondo fu un aborto in 4° mese; il terzo partorito in 6° mese morì poco dopo la nascita; il quarto di quattro anni presenta scrofolosi; il quinto di tre anni e il sesto di un anno e mezzo sono sani. Anche il cogemello è sano e di costituzione regolare. Padre e madre sani, non luetici.

Cranio piccolo e molle; con suture abnormemente aperte e prolungate. Volto di aspetto senile. Volume della lingua aumentato.

Anna venne al mondo con gli arti storti quali furono descritti in occasione dell'esame obiettivo.

Crepitio al terzo superiore del braccio destro. Avambraccio D fortemente curvo. Voluminoso callo a metà diafisi dell'omero S. Ambo i femori e le ossa delle gambe fortemente incurvati.

Anna muore in quinta settimana e il reperto anatomico-patologico dimostra la presenza di bronchite capillare con focolai bronco-pneumonici ai lobi inferiori dei due polmoni. Le ossa vengono sottoposte a diligente esame istologico che conferma il reperto obiettivo.

Diagnosi clinica: osteogenesis imperfecta congenita.

Diagnosi gemellologica: gemellanza dizigotica discordante.

OSSERVAZIONE DI JULIUS H. HESS (1917)

In una casistica che annovera complessivamente quattro ammalati di osteogenesis imperfecta, Julius H. Hess riferisce intorno ad una bambina nata da parto gemellare spontaneo e ricoverata il 10 maggio 1914, all'età di 16 mesi.

Anamnesi familiare negativa. Allattata al seno fino a 3 mesi. Gastroenterite. A 9 mesi si reggeva seduta, ma non parlava e non camminava. A 14 mesi la madre notò l'instaurarsi di una malformazione a carico del rachide e poi spiccato deperimento e forte dolenzia alla palpazione degli arti.

Caput quadratum e craniotabe. Flessione completa degli arti inferiori. Scoliosi dorsale. Epifisi ingrandite.

Ai raggi notavansi molteplici fratture delle ossa lunghe (radio D, ulna D, radio S, ulna S, femore D, perone D, tibia S., perone S) con notevole formazione di calli.

Le ossa mostravano scarsa tendenza a piegarsi prima delle fratture. « La linea epifisaria era alquanto irregolare, segno di mutamenti rachitici ».

Dopo cinque mesi, quando la paziente fu dimessa dall'ospedale, le fratture dimostravano uno spiccato miglioramento.

L'A. non fa nessuna menzione dell'altro membro della coppia gemellare.

Diagnosi clinica: osteogenesis imperfecta tarda associata a segni di rachitismo.

Diagnosi gemellologica: gemellanza a zigotismo ignoto, probabilmente discordante.

OSSERVAZIONE DI W. E. WELZE E B. L. LIEBERMANN (1927)

Due gemelle di razza negra (N° 1 e N° 2), presentate dagli AA. come uniovulari, nacquero il 13 novembre 1926 da madre che ebbe in precedenza 4 gravidanze normali.

Negativo il gentilizio. Presentazione di testa; parto spontaneo. Poche ore dopo la nascita furono ricoverate nell'Herman Kiefer Hospital di Detroit perchè presentavano numerose fratture degli arti e delle coste.

N° 1 morì dopo nove ore, N° 2 dopo quaranta ore.

All'esame radiografico quasi tutte le ossa degli arti presentano delle fratture in vario grado di guarigione, così pure le coste dei due lati. Marcata deformazione dei femori dovuta alla guarigione in posizione viziata. Il rachide appare indenne. Le clavicole sono fratturate in N° 1, indenni in N° 2. Le epifisi della tibia mostrano bilateralmente una linea orizzontale e densa di tessuto osseo.

All'autopsia: N° 1 pesava gr. 1750, il suo timo gr. 11.85 (rapporto timo-corpo = 1 : 157), la sua tiroide gr. 4,85 (rapporto tiroide-corpo = 1 : 380); N° 2 pesava gr. 1900, il suo timo gr. 12 (rapporto timo-corpo = 1 : 158), la sua tiroide gr. 5 (rapporto tiroide-corpo = 1 : 360).

La distribuzione, il tipo e il numero delle alterazioni scheletriche era essenzialmente lo stesso nei due feti.

Diagnosi clinica: 2 casi di osteogenesis imperfecta congenita.

Diagnosi gemellologica: gemellanza monozigotica concordante.

OSSERVAZIONE DI J. NEWTON SISK (1931)

Si tratta di due gemelle di 4 anni. La madre ha circa 40 anni ed è normale. Il padre presenta sclerotiche bluastre, arcus senilis e otosclerosi progressiva bilaterale; ricorda che ebbe fratturata una gamba per un'evento traumatico di lieve entità. I genitori ebbero altri tre figli normali.

All'esame obiettivo lo sviluppo generale delle gemelle corrisponde all'età, all'infuori della statura modificata dalle fratture dei femori. Riescono a camminare con successo senza tuttavia impegnare le articolazioni dell'anca.

In entrambe arcus senilis e sclerotiche blu.

All'esame radiologico notansi in una gemella vecchie fratture al terzo superiore dei femori, con mancato saldamento e notevole deformità. L'omero S è fratturato a metà

diafisi e saldato ad angolo retto. L'ottava costa S è fratturata con mancato saldamento.

Nella cogenella analoghe fratture dei femori, appaiono anche fratturate la settima, ottava e decima costa S e l'ottava D, tutte saldate.

Queste fratture furono prodotte separatamente dopo la nascita, prima dei 2 anni di età e risultarono da traumi così banali che « furono osservate solo qualche giorno dopo che si verificarono quando si cominciò a notare la deformità ».

Diagnosi clinica: 2 casi di osteogenesis imperfecta tarda.

Diagnosi gemellologica: gemellanza monozigotica concordante.

OSSERVAZIONE DI NILS FAXÉN (1932)

Si tratta di una coppia di gemelle svedesi ricoverate nella Clinica Medica dell'Ospe-
dale Centrale di Västerås e brevemente descritte dall'A. in una comunicazione alla
Sezione Pediatrica di Stoccolma (17 aprile 1931).

Nate a termine, pesavano rispettivamente gr. 2.000 e gr. 2.400; furono nutrite al
seno fino a 5 mesi circa. Il primo dente comparve all'anno. Ammesse nella Clinica a
1 anno e 9 mesi pesavano gr. 8.580 e gr. 8.300 rispettivamente, erano pallide e avevano
muscoli flaccidi tantochè non potevano mantenere la posizione eretta senza aiuto. Men-
talmente ritardate, non parlavano ancora.

Leggero grado di anemia con valori ematologici identici.

La circonferenza del cranio era di cm. 50 e cm. 49 rispettivamente, con sviluppo
sopranormale dei parietali; le fontanelle anteriori risultavano aperte. Le epifisi non
ingrossate; gli arti incurvati e accorciati in più luoghi. Una gemella aveva 4 denti (2 dei
quali comparsi recentemente) e l'altra solo 2.

Ai raggi X si rilevano notevoli trasformazioni scheletriche con diminuita compat-
tezza della struttura ossea e assottigliamento del cortex. Numerose fratture a differenti
gradi di guarigione nelle ossa lunghe. Le ossa fratturate appaiono più larghe, a struttura
più densa e accorciate.

Diagnosi clinica: 2 casi di osteogenesis imperfecta tarda.

Diagnosi gemellologica: gemellanza monozigotica concordante.

OSSERVAZIONE DI F. KNUTSSON (1938)

Nel corso di una discussione svoltasi presso la Svenska Fören. Med. Radiol. Förhdl.
in seguito a relazione di G. Zander sopra un caso di osteogenesis imperfecta tarda, viene
riferito l'intervento di F. Knutsson il quale durante la sua permanenza nella Clinica
ortopedica di Stoccolma potè osservare 3 casi di osteogenesis imperfecta. Due di questi
casi riguardavano una coppia di gemelli di 9 anni, concordanti.

In questi gemelli non vi era platispondilia come nell'altro caso di mononato di 7 anni.

Altrove le ossa presentavano fenomeni distrofici e abnorme fragilità. La prima frat-
tura ebbe luogo all'età di un anno e riguardava un avambraccio.

Diagnosi clinica: 2 casi di osteogenesis imperfecta tarda.

Diagnosi gemellologica: gemellanza monozigotica concordante.

OSSERVAZIONE (a) DI KNUD STAKEMANN SEEDORFF (1949)

Seedorff nel III Gruppo di osteogenesis imperfecta della sua casistica, che comprende i casi solitari di osteogenesis imperfecta tarda, descrive una famiglia nella quale è presente una gemella MZ seconda nata, affetta da o.i.t. Dal padre e dalla madre che godono buona salute trasse origine, come prima, questa gravidanza gemellare a cui seguirono altri 5 figli mononati; l'ultima è una femmina con spina bifida, morta in giovane età.

La gravidanza gemellare si chiuse a termine il 9 gennaio 1922 con presentazioni di testa; alla nascita non si notavano fratture. Allattata per sei mesi e poi sottoposta a dieta mista l'a. fu sempre piuttosto debole e ritardata nello sviluppo fisico rispetto alla cogemella; questa si sviluppò in donna normale, solida e ben proporzionata. I genitori notarono che le estremità inferiori, per quanto l'a. non abbia mai imparato a reggersi sugli arti inferiori, erano diventate sempre più ricurve col passare del tempo. L'a. ebbe numerose fratture manifeste dall'età di 2 anni fino ai 13 anni, e specialmente agli arti inferiori.

Si muove su sedia a rotelle non essendosi riscontrata nessuna possibilità di correzione ortopedica.

Forma caratteristica della testa e della faccia. Buona acutezza di udito. Sclerotiche blu-grigiastre. Estremità superiori leggermente piegate con mobilità limitata di entrambe le spalle. I gomiti sono deformati con difetti di estensione di circa 60°. Le anche difettano di 35° nell'estensione totale e le ginocchia di 60°. I femori sono convessi lateralmente e le gambe antero-convesse. I muscoli delle estremità inferiori atrofici, i piedi deformati e flaccidi; ipermobilità delle articolazioni delle mani.

Rapida nell'apprendere, l'a. fece gli studi in casa e passa il tempo leggendo e in lavori di cucito; gentile e allegra.

Diagnosi clinica: osteogenesis imperfecta tarda.

Diagnosi gemellologica: gemellanza a zigotismo ignoto, discordante.

OSSERVAZIONE (b) DI KNUD STAKEMANN SEEDORFF (1949)

Seedorff nel V gruppo della sua casistica, che comprende i casi di osteogenesis imperfecta tarda presenti in più di 2 generazioni della medesima famiglia, descrive una famiglia che presenta o.i.t. in almeno 5 generazioni successive.

In sesta generazione notasi, fra l'altro, una coppia di gemelli DZ bisesso indenne, e, in linea collaterale, una coppia di gemelli bimaschile discordante rispetto al carattere sclerotiche blu.

Nel ristretto gruppo familiare di questa coppia gemellare si nota il padre con frequenti fratture delle estremità, con sclerotiche blu e sordità (anche la nonna e il bisnonno e il trisnonno dei gemelli presentavano questo tripode sintomatologico); una sorella mononata più anziana presenta anch'essa sclerotiche blu.

Il gemello tarato, nato il 14 maggio 1943, non presenta fratture, ma cammina male. Caratteristica forma della testa e della faccia. Sclerotiche intensamente blu.

Il cogemello è normale.

Diagnosi clinica: osteogenesis imperfecta tarda.

Diagnosi gemellologica: secondo Seedorff sembra trattarsi di gemellanza monozigotica discordante; noi consideriamore la gemellanza a zigotismo ignoto, discordante.

Oltre ai casi che abbiamo esposto, Seedorff fa menzione di una coppia gemellare di sesso ignoto e discordante rispetto alla forma congenita che sarebbe stata descritta da O. Schmidt nel 1893. Però l'A. non fornisce riferimenti bibliografici e le nostre ricerche ci hanno permesso soltanto di ritrovare un Julius Schmidt che nel 1859 pubblicava un lavoro sulla fragilità congenita delle ossa in cui si parla di due neonati che non sono gemelli, nè fratelli e di cui uno soltanto può essere considerato come affetto di osteogenesis imperfecta congenita. Può darsi che Seedorff si riferisca ad altro Schmidt ma noi non lo abbiamo trovato. Ancora, da qualche AA. viene fatto cenno di una coppia MZ che Albrecht avrebbe descritto nel 1931, i membri della quale ammalarono contemporaneamente di osteopsatirosi idiopatica e presentarono lo stesso decorso sebbene fossero vissuti in condizioni climatiche e d'alimentazione del tutto diverse. Ma anche il cosiddetto caso di Albrecht sembra dovuto ad un'interpretazione inesatta.

3. Descrizione dei nostri casi

La nostra casistica di osteogenesis imperfecta riguarda un gruppo familiare composto di una donna cinquantenne (Maria) e delle sue due figlie gemelle ventenni (Giovanna e Ippolita) (cfr. fig. 1) dove tutti e tre i soggetti sono affetti dalla grave e rara osteopatia.

Trattandosi di un gentilizio unico, premettiamo l'analisi dell'albero genealogico (cfr. fig. 2) allo studio obiettivo delle tre ammalate.

REPERTO GENEALOGICO

L'albero genealogico costruito sulla base delle notizie che abbiamo potuto raccogliere riguarda molto limitatamente gli ascendenti paterni delle nostre gemelle, prevalentemente invece gli ascendenti ed i collaterali materni. Questo si deve al fatto che l'unione del padre e della madre era illegittima e perciò le notizie riguardanti il padre e la di lui famiglia furono raccolte con estrema difficoltà.

Esponiamo ora le notizie che riguardano singoli individui compresi nell'albero genealogico:

I 1, morto a più di 80 anni; I 2, non raggiunse la vecchiaia; I 3, morto a 88 anni di emorragia cerebrale; I 4, morta a 89 anni di broncopolmonite; II 2, sano; II 3, cieca da un occhio, morta a 64 anni per cancro dello stomaco; II 4, per lue contratta ebbe tre aborti (III 6, 7, 8); II 6, con deformità agli arti superiore e inferiore D, malato mentale, morì a 39 anni; II 10, celibe, fucilato; II 11, malata mentale; II 13, negli ultimi 7 anni di vita immobilizzato da poliartrite cronica primaria anchilosante, morto a 68 anni; II 14, morte accidentale; III 9, deforme, morto a 5 anni; III 10, con un piede difettoso; III 13, normale; dalla nascita, con arti corti, vissuta pochi anni; III 14, osteogenesis imperfecta tarda; III 15, normale; III 17, normale, morto a 18 anni di tifo; III 18, normale, morta a 9 anni di peritonite tbc; III 19, morta a 3 anni per tetania; III 20, morta a 16 anni per cerebropatia; III 22, normale, a. di sifilide e blenorragia; III 24, normale; III 25, normale, morta in tenera età per ustioni; III 26, normale, morte acci-

dentale in tenera età; IV 4, mostro; IV 5, con due dita della mano S deformi; IV 6, normale; IV 9 e IV 10, gemelli morti nei primi giorni di vita; IV, 11, normale, morto a 7 anni di pleurite; IV 12, osteogenesis imperfecta tarda; IV 13, osteogenesis imperfecta tarda; IV 15, normale, morto a 4 mesi per tetania; IV 20, nata senza una mano,



Fig. 1. Maria F. e le sue due figlie gemelle Giovanna (a sinistra guardando) e Ippolita

morta a 4 anni; IV 26, nato senza un occhio; IV 32, muta e deforme; IV 33, mostro; IV 36, deforme; IV 37, deforme; IV 40, deforme; IV 41, deforme; V 2, con arti deformi; V 3, normale; V 4, normale; V 5, normale; V 6, normale; V 19, cerebropatico.

Premesso che dei 128 individui compresi nell'albero genealogico noi abbiamo potuto studiarne soltanto 3 (III 14, IV 12 e 13) e che per tutti gli altri le notizie furono desunte da un lungo e ripetuto interrogatorio della madre (III 14) abbiamo pensato di contrassegnare con colore rosso i predetti casi di « osteogenesis imperfecta » obiettivamente accertati, di contrassegnare con il colore verde i soggetti che sulla base dell'anamnesi presentano forse la medesima malattia (II 6, III 9, III 13, IV 4, IV 32, IV 33, IV 36, IV 37, IV 40, IV 41) e di contrassegnare con una raggera verde i soggetti che presentano altre anomalie (III 10 piede difettoso, senza una mano; IV 5 due dita della mano S deformi; IV 20 nata senza una mano; IV 26 nata senza un occhio).

Se conoscessimo il
prezioso tesoro che si racchiude
nelle infermità, le riceveremo
con iubilio, con cui si ricevono
i maggiori benefizi e le
sopporteremo senza
lamenti e senza mai
mostrarcene annoiate.
Giovanna

Se conoscessimo il prezioso tesoro che
si racchiude nelle infermità, le riceveremo
con quel medesimo giubilo con cui
si ricevono i maggiori benefizi e le
sopporteremo senza lamenti e
senza mai mostrarcene annoiate.
Ippolita

Figg. 3 e 4. Saggi di calligrafia di Giovanna e Ippolita F.



Fig. 5. Maria F.: Cranio

1° CASO: MARIA F.

Anamnesi personale. Nata a Conflenti (Catanzaro) il 22 aprile 1902, fin dalla nascita si presentò deforme. In gioventù soffrì di morbillo e spesso di enterocolite.

All'età di 24 anni in seguito a caduta da una scala riportò frattura al gomito D e al femore D.

Pleurite a 26 anni. Successivamente ammalò di una forma di gastrite per cui fu sottoposta ad indagine radiologica che riscontrò ulcera gastrica. Dall'unione irregolare con il padre delle gemelle si contagiò di sifilide e di blenorragia e fu sottoposta a cure specifiche. Prima di queste cure, la reazione di Wassermann era positiva. Nega di aver avuto rapporti con altri uomini.

Da quei rapporti ebbe quattro gravidanze; la prima di un maschio normale morto a 7 anni di pleurite, la seconda gemellare delle candidate, la terza diede esito ad un aborto, la quarta diede alla luce un maschio morto a 4 mesi di età per tetania.

Attualmente, oltre all'impedienza causata dalle deformità scheletriche, accusa dolori vaganti osteo-articolari, disturbi gastrici (acidità, bruciore) e talora melena. Soffre inoltre di prolasso uterino e di emorroidi.



Fig. 6. Maria F.: Arto superiore D.

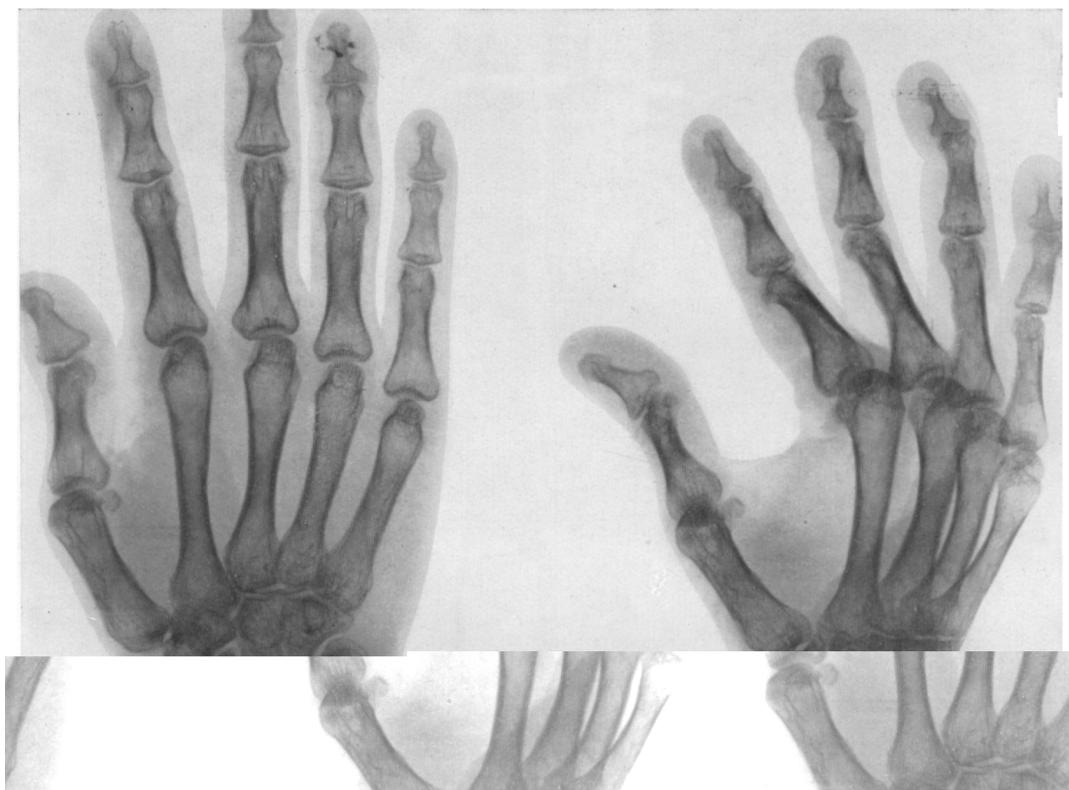


Fig. 7. Maria F.: Mano D.

Esame obiettivo. Soggetto di costituzione scheletrica irregolare. Statura cm. 116. Peso Kg. 34 La testa ha un aspetto idrocefaloide con fronte ampia e naso alquanto schiacciato; i denti sono in gran parte mancanti.

Il torace è tozzo.

Gli arti non hanno sempre le stesse misure nei segmenti omologhi, come appare dalla tabella 1.

I piedi sono in posizione equino-vara.

L'addome, trattabile, è dolente nelle regioni annessiali. Fegato alquanto aumentato di volume. Milza palpabile. Aia gastrica ingrandita.

La deambulazione è possibile in quanto l'a. con l'aiuto di un doppio sostegno compie dei piccoli passi.

Udito normale. Sclerotiche di colore grigio-azzurro. L'intelligenza è normale e sviluppata in modo proporzionale all'ambiente.

Reazione di Wasserman = negativa.

Reperto radiografico :

Cranio: Assenza di alterazioni a carico dei tavolati ossei. Sella turcica con introitus ampio e pavimento poco approfondito. Seno sfenoidale piuttosto ampio ed alquanto opacato (cfr. fig. 5).



Fig. 8. Maria F.: Arto superiore S.

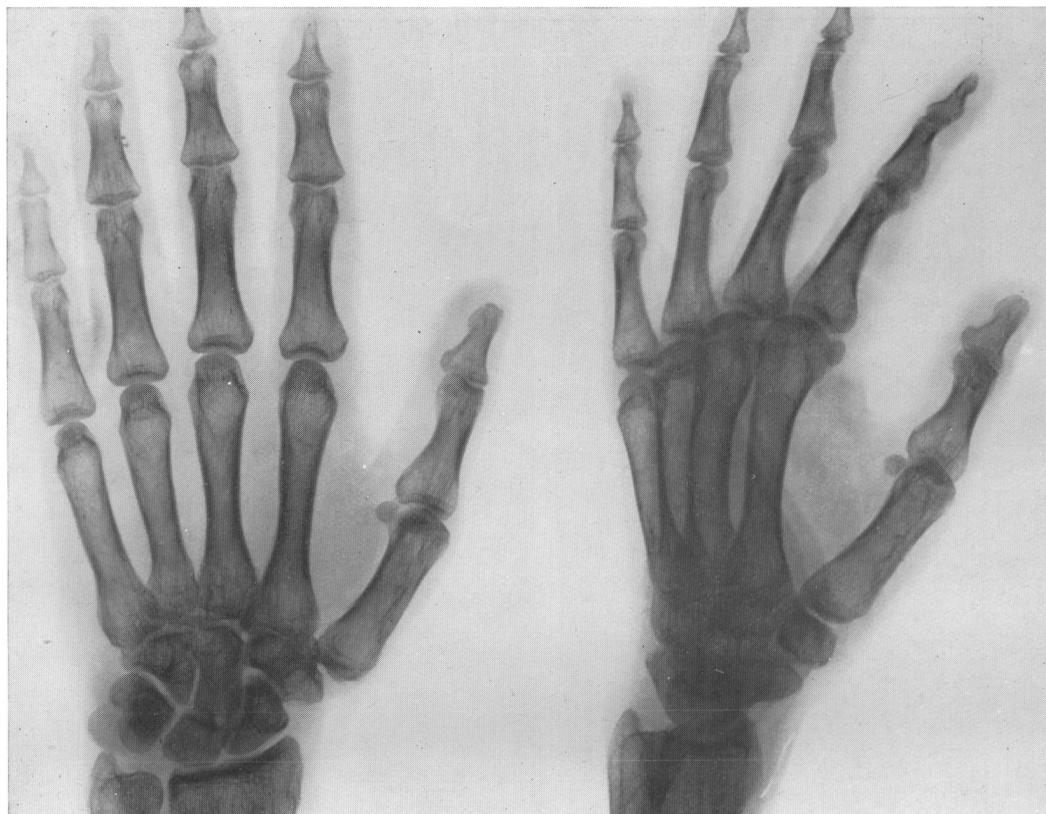


Fig. 9. Maria F.: Mano S.

Torace: Gabbia toracica un po' ristretta ed a costole alquanto spioventi ed esili.

Arto Superiore D.: La diafisi omerale si presenta incurvata nella parte superiore. Incurvamento di notevole grado delle ossa dell'avambraccio con angolatura aperta volarmente e con deformazione notevole dei capi articolari superiori del radio e dell'ulna, cui si aggiungono anche note di artrosi (cfr. fig. 6). Il I metacarpo presenta le stesse alterazioni dell'omologo di S, con una maggiore disorganizzazione della trabecolatura ossea, tanto che vi appaiono quasi dei vacuoli (cfr. fig. 7).

Arto Superiore S.: Omero, radio e cubito normali (cfr. fig. 8). Il I metacarpo della mano si presenta ingrossato e tozzo (accrescimento periostale) con striature opache disposte longitudinalmente. Normali gli altri metacarpi e le falangi (cfr. fig. 9).

Bacino: Decalcificazione ossea diffusa a tutto il bacino ed alla parte superiore dei femori. Alterazione della sinfisi pubica ed ovalizzazione in senso antero-posteriore dello scavo pelvico (bacino a tipo malacico).

L'articolazione coxo-femorale D presenta una riduzione notevole dell'interlinea articolare ed una modica deformazione della testa femorale (cfr. fig. 10).

Arto Inferiore D.: La tibia ed il perone presentano un esito di frattura al terzo inferiore con callo osseo esuberante dal lato interosseo, il quale viene così ad unire a ponte le due ossa della gamba. In



Fig. 10. Maria F.: Bacino

questa regione la tibia presenta anche un'immagine ovalare trasparente contornata da un orlo di tessuto osseo sclerotico da riferire a focolaio osteomielitico spento, insediatosi sul luogo di frattura (cfr. fig. 11).

La decalcificazione è meno intensa che nel lato opposto sia a carico dei capi articolari del ginocchio che delle ossa del piede (è sempre ben visibile la rarefazione a larghe maglie della spugnosa). (cfr. fig. 12).

Arto Inferiore S.: Diffusa decalcificazione ossea ben visibile specie a carico dei capi articolari del ginocchio e della cresta della tibia che appare cosparsa di piccole aree di rarefazione ossea (cfr. fig. 13).

Decalcificazione ossea anche di tutte le ossa del tarso ove è riconoscibile una trama a larghe maglie, mentre le falangi appaiono come vacuolizzate (cfr. fig. 14).

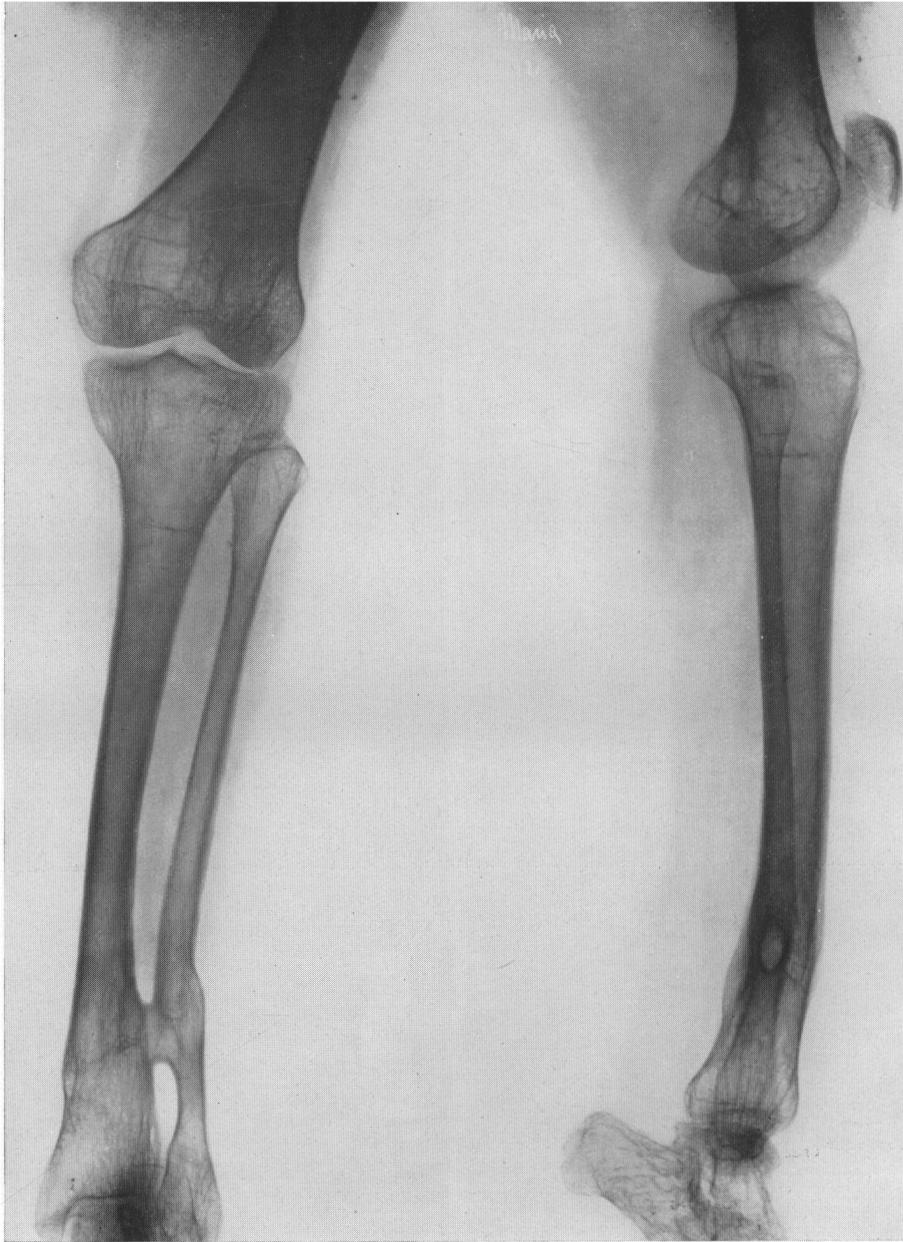


Fig. 11. Maria F.: Arto inferiore D.

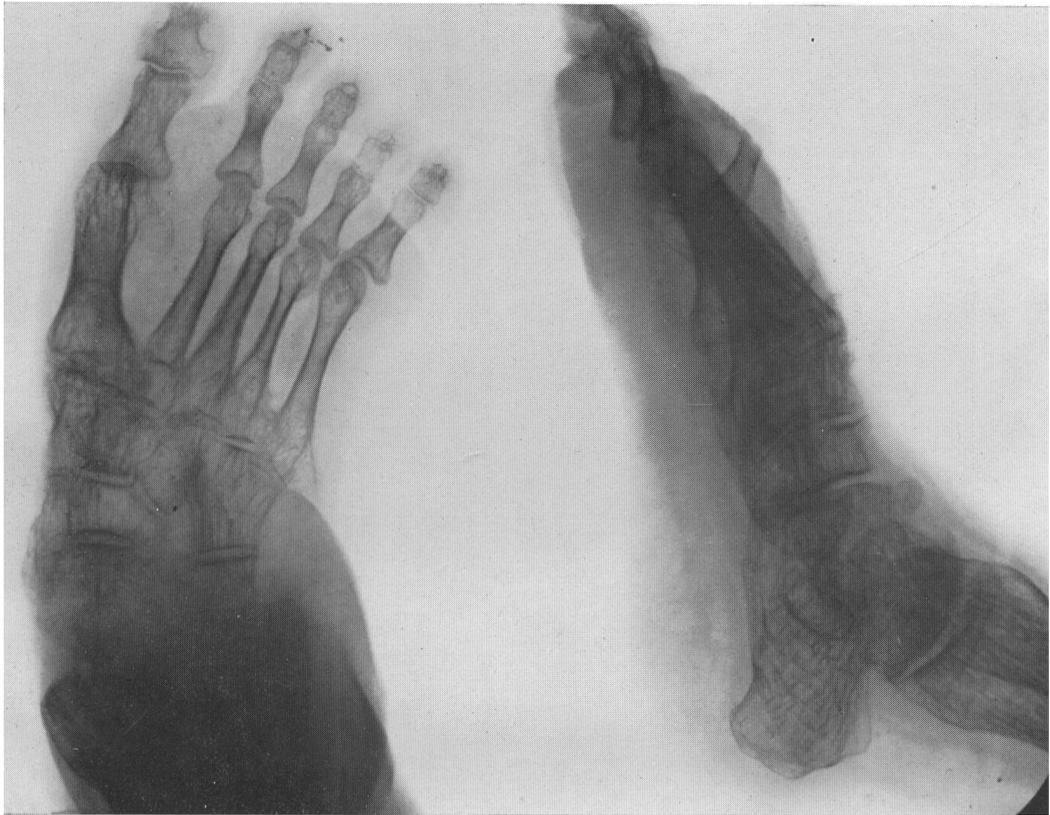


Fig. 12. Maria F.: Piede D.

Tabella 1

	Misure Arto Superiore			Misure Arto Inferiore		
	Acromion-olecrano	Gomito-polso	Lunghezza mano	Inguine-margine sup. rotula	Margine inf. rotula-collo del piede	Lunghezza pianta
D	cm. 24	cm. 20	cm. 15	cm. 22	cm. 22	cm. 17,5
S	cm. 26	cm. 20	cm. 15,5	cm. 26	cm. 26	cm. 17,5



Fig. 13. Maria F.: Arto inferiore S.

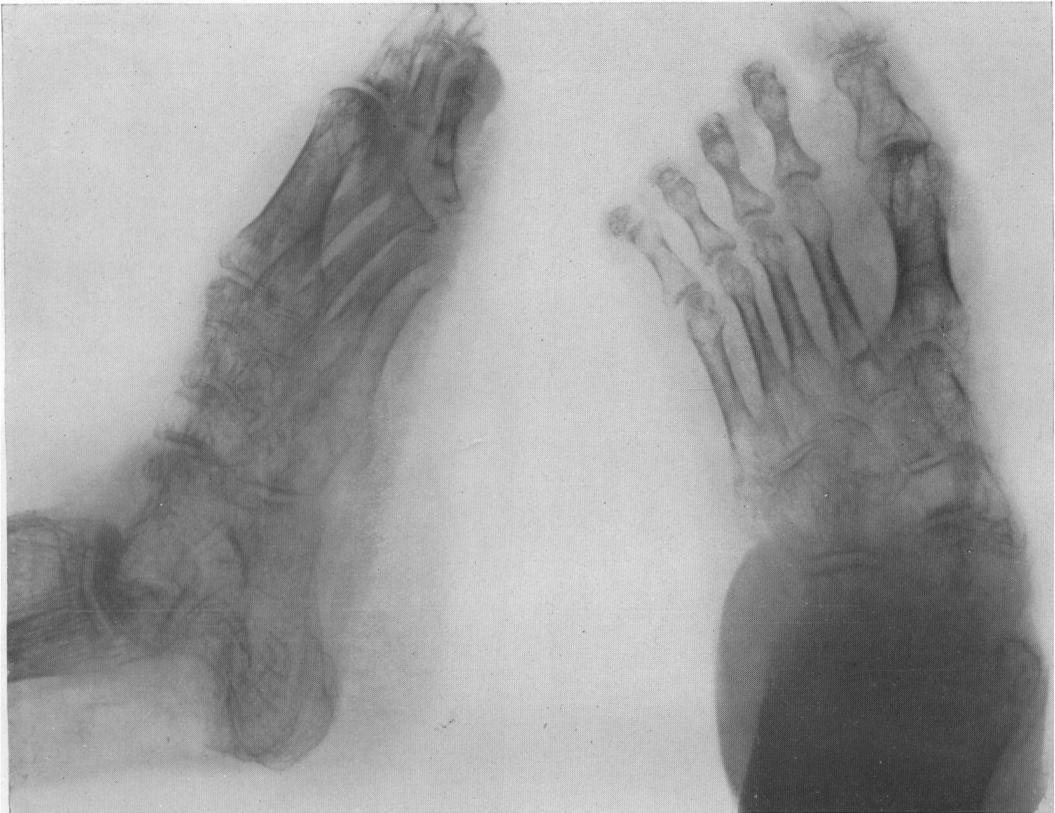


Fig. 14. Maria F.: Piede S.

2° CASO: GIOVANNA F.

Anamnesi personale. Prima nata da parto gemellare di Maria F. il 1° ottobre 1932 a Conflenti (Catanzaro). A 3 anni ebbe scarlattina. Ancora a 3 anni ebbe frattura al femore essendo caduta da un tavolo. A 12 anni ebbe una seconda frattura al femore essendo caduta da una scala.

È amenorroica pur accusando mensilmente dolori utero-ovarici.

Ha compiuto gli studi elementari ma è più timida della sorella di cui subisce l'iniziativa.

Esame obiettivo. Soggetto di costituzione scheletrica irregolare. Statura cm. 97, peso Kg. 24. La testa presenta aspetto idrocefaloide in quanto la faccia arieggia a forma triangolare ed il cranio allarga « come un fungo sopra la faccia ». All'esame della regione oculare si nota la presenza di sclerotiche blu.

Gli arti presentano misure diverse in segmenti omologhi, come appare dalle misure riportate nella tabella 2 e nel grafico (cfr. fig. 15).

La gemella Giovanna pur presentando più sviluppato in lunghezza l'arto inferiore D., cammina analogamente alla sorella Ippolita e cioè tenendo in semi-flessione le due ginocchia ed appoggiando sul

terreno la pianta del piede D e il ginocchio S (cfr. fig. 1); pertanto gamba e piede S vengono trascinati durante la deambulazione.

Udito normale; voce bene intonata. Denti normali e sani di colore leggermente giallo.

Reazione di Wassermann = negativa.

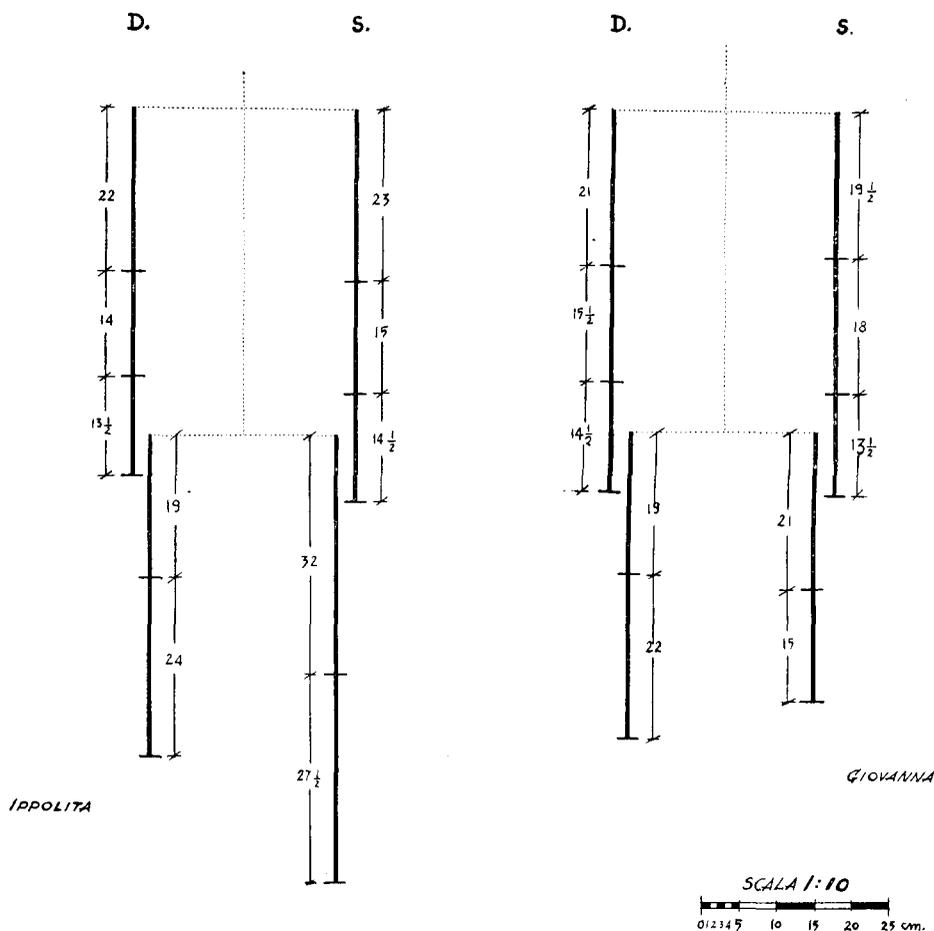


Fig. 15.

Reperto Radiografico

Cranio: Aumento del diametro trasverso bitemporale e profilo «a grondaia» (cfr. figg. 16 e 17). Zone osteoporotiche poco estese e non bene delimitate a carico del tavolato esterno della regione superiore parietooccipitale. Sella turcica svasata, con *introitus* molto ampio e pavimento pochissimo approfondito. Apofisi clinoidee anteriori appuntite e lamina quadrilatera con lievi irregolarità del dorsum. Il seno sfenoidale è situato anteriormente alla sella.

Torace: Gabbia toracica fortemente svasata alla base e con costole molto più esili che nella cogenella.

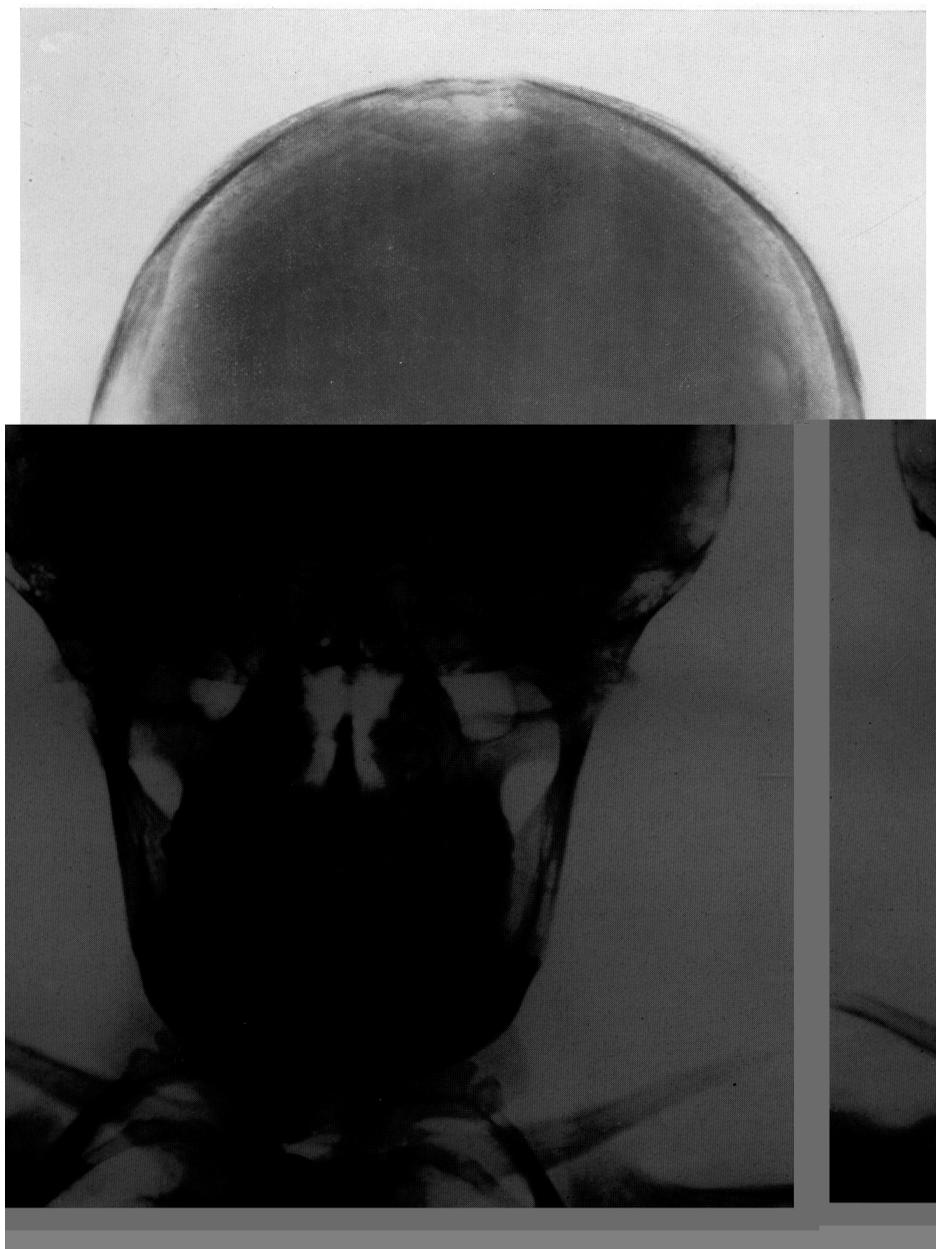


Fig. 16. Giovanna F.: Cranio

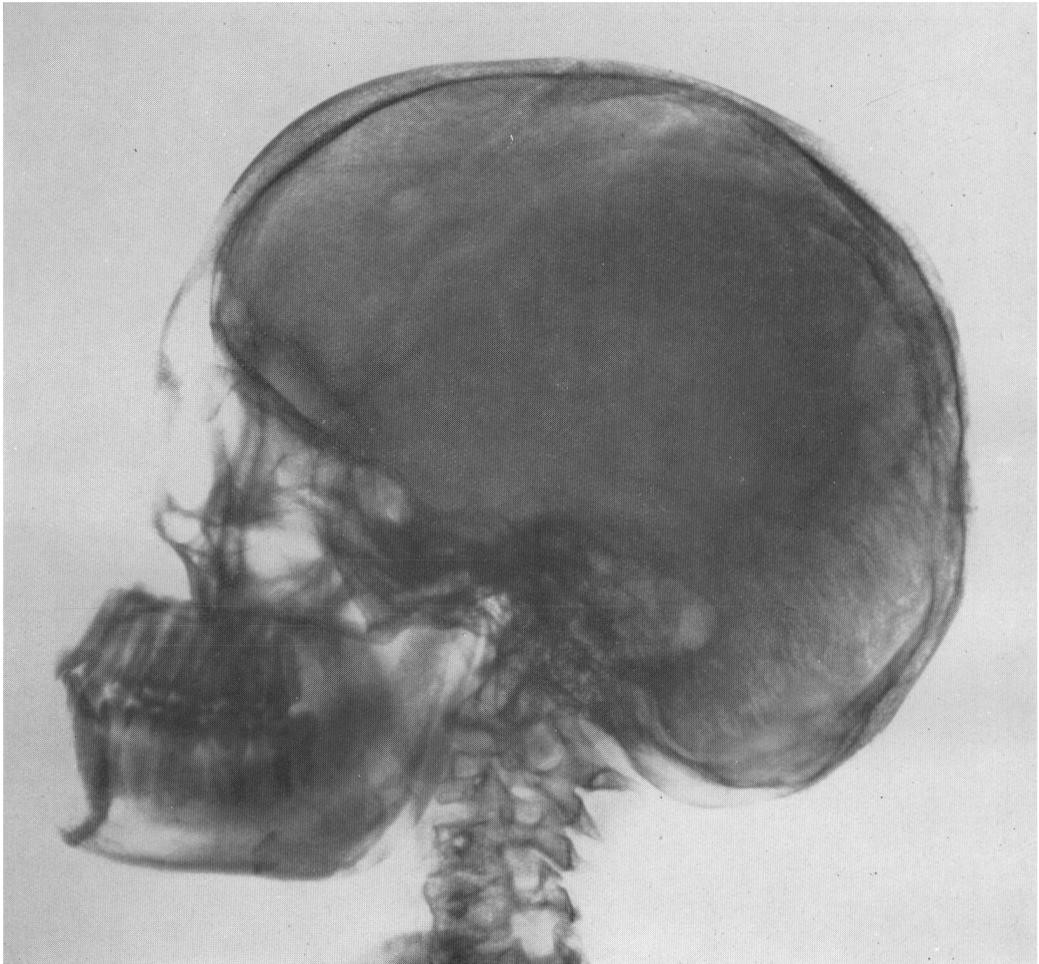


Fig. 17. Giovanna F.: Cranio

Arto Superiore D: Normali la testa dell'omero e la diafisi omerale. Porosità a larghe maglie dell'epifisi inferiore omerale. Alla regione del gomito si osserva deformazione della superficie articolare del radio, che appare lussato all'indietro e dell'ulna. Incurvamento ad angolo aperto anteriormente della ulna al suo terzo superiore (cfr. fig. 18). Anche da questo lato pressochè normale lo scheletro del polso e della mano (cfr. fig. 20)

Arto Superiore S: Scarsa porosità della testa omerale, un po' più accentuata a carico della grande tuberosità. Lieve porosità della parte laterale e superiore della diafisi omerale. La rarefazione ossea è più accentuata nella regione epifisaria inferiore, che presenta trabecolature a larghe maglie ed anche una modica deformazione dei capi articolari. Deformazione e rarefazione ossea delle epifisi superiori del radio e dell'ulna con incurvamento e rotazione della parte superiore diafisaria. Osteosclerosi delle ossa dell'avambraccio (cfr. fig. 19) Pressochè normale lo scheletro del polso e della mano (cfr. fig. 21).



Fig. 18. Giovanna F.: Arto superiore D.



Fig. 19. Giovanna F.: Arto superiore S.

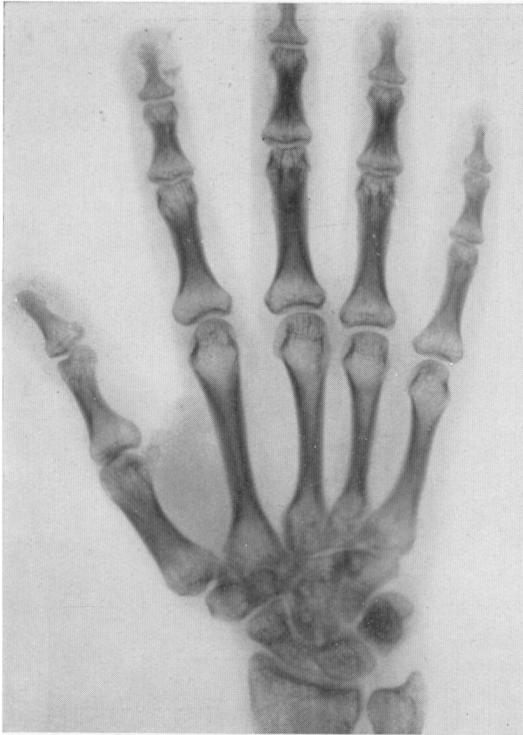


Fig. 20. Giovanna F.: Mano D.

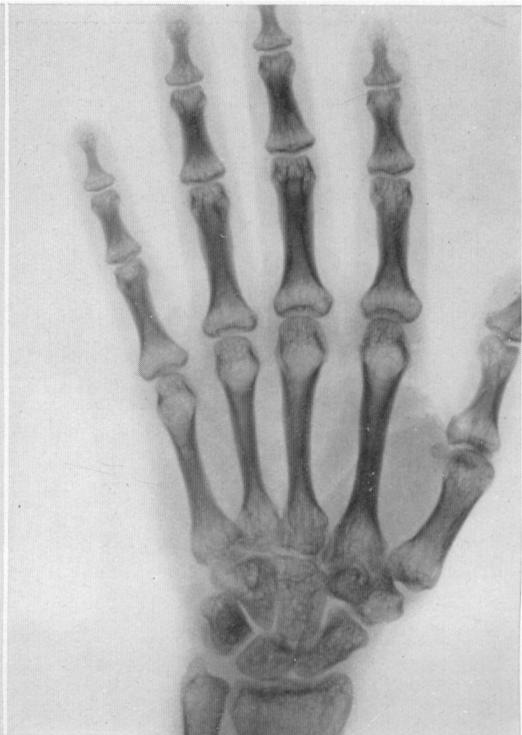


Fig. 21. Giovanna F.: Mano S.

Bacino: Decalcificato in toto. Acetaboli deformati con teste femorali ipoplasiche e decalcificate. Il femore D deformato presenta una diafisi corta ed è sede di vecchie fratture mal riparate; il suo angolo di inclinazione è di 45 gradi. Lo scavo pelvico presenta il suo asse maggiore disposto orizzontalmente. Decalcificazione diffusa anche del rachide lombare (cfr. fig. 22).

Arto Inferiore D: Assottigliamento di grado notevolissimo della diafisi femorale che è incurvata con angolo aperto verso l'interno. Svasamento a fungo della epifisi inferiore femorale, che presenta anche una certa porosità con trabecolatura della spugnosa a larghe maglie. Modica deformazione dei condili femorali. Analoghe alterazioni si riscontrano a carico dell'epifisi superiore della tibia. Le diafisi della tibia e del perone si presentano osteosclerotiche ed assottigliate, con modico incurvamento anteriore della diafisi al terzo medio. Rarefazione ossea delle epifisi inferiori delle ossa della gamba, nonché delle ossa del piede (cfr. fig. 23.).

Arto Inferiore S: Diafisi femorale incurvata con angolo aperto anteriormente e medialmente e con modico grado di ispessimento della corticale. Rarefazione ossea a larghe maglie della epifisi inferiore del femore e di quella superiore della tibia e del perone, con modica deformazione dei capi articolari.

Forte incurvamento anteriore della tibia e del perone e spostamento del perone dalla posizione laterale a quella posteriore rispetto alla tibia cosicchè nella proiezione frontale si ha l'impressione di un accorciamento della diafisi tibiale e di assenza del perone. La tibia è fortemente sclerotica e non è più distinguibile nel suo terzo medio la corticale dalla midollare. Marcata porosità delle epifisi inferiori delle ossa della gamba, nonché delle ossa del tarso (cfr. fig. 24).

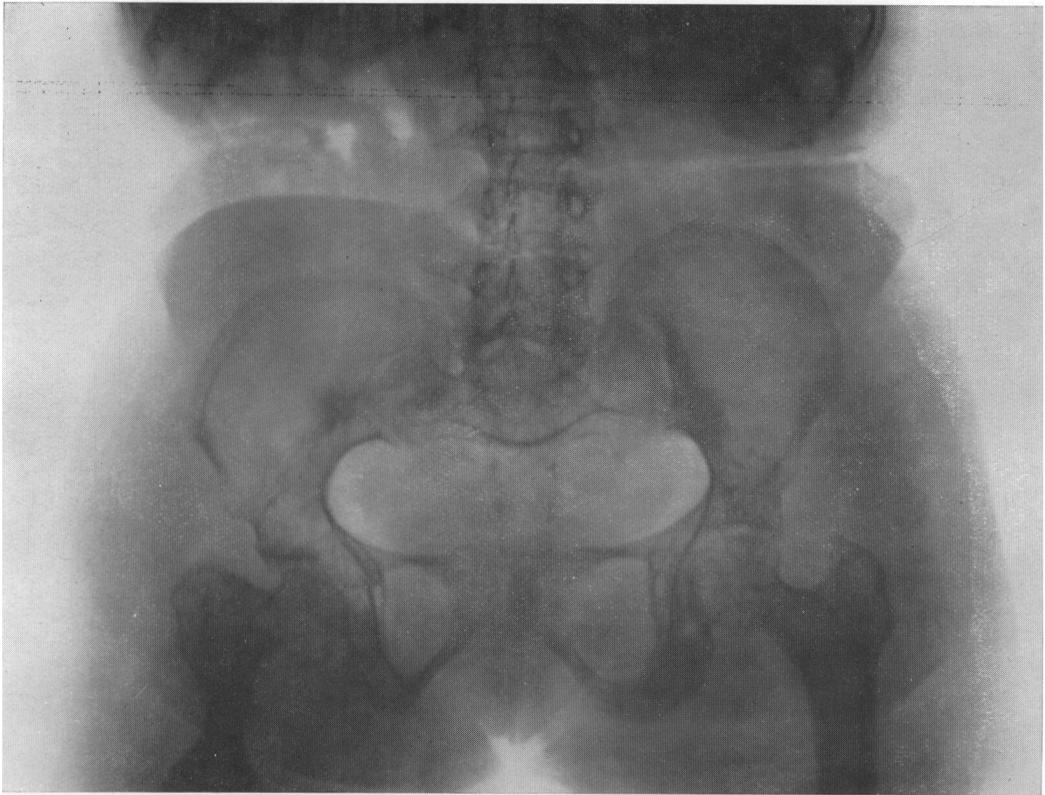


Fig. 22. Giovanna F.: Bacino

Tabella 2

	Misure Arto Superiore			Misure Arto Inferiore	
	Acromion-gomito	Gomito-polso	Lunghezza mano	Inguine-marg. sup. rotula	Margine inf. rotula-collo p.
D	cm. 21	cm. 15,5	cm. 14,5	cm. 19	cm. 22
S	cm. 19,5	cm. 18	cm. 13,5	cm. 21	cm. 15



Fig. 23. Giovanna F.: Arto inferiore D.

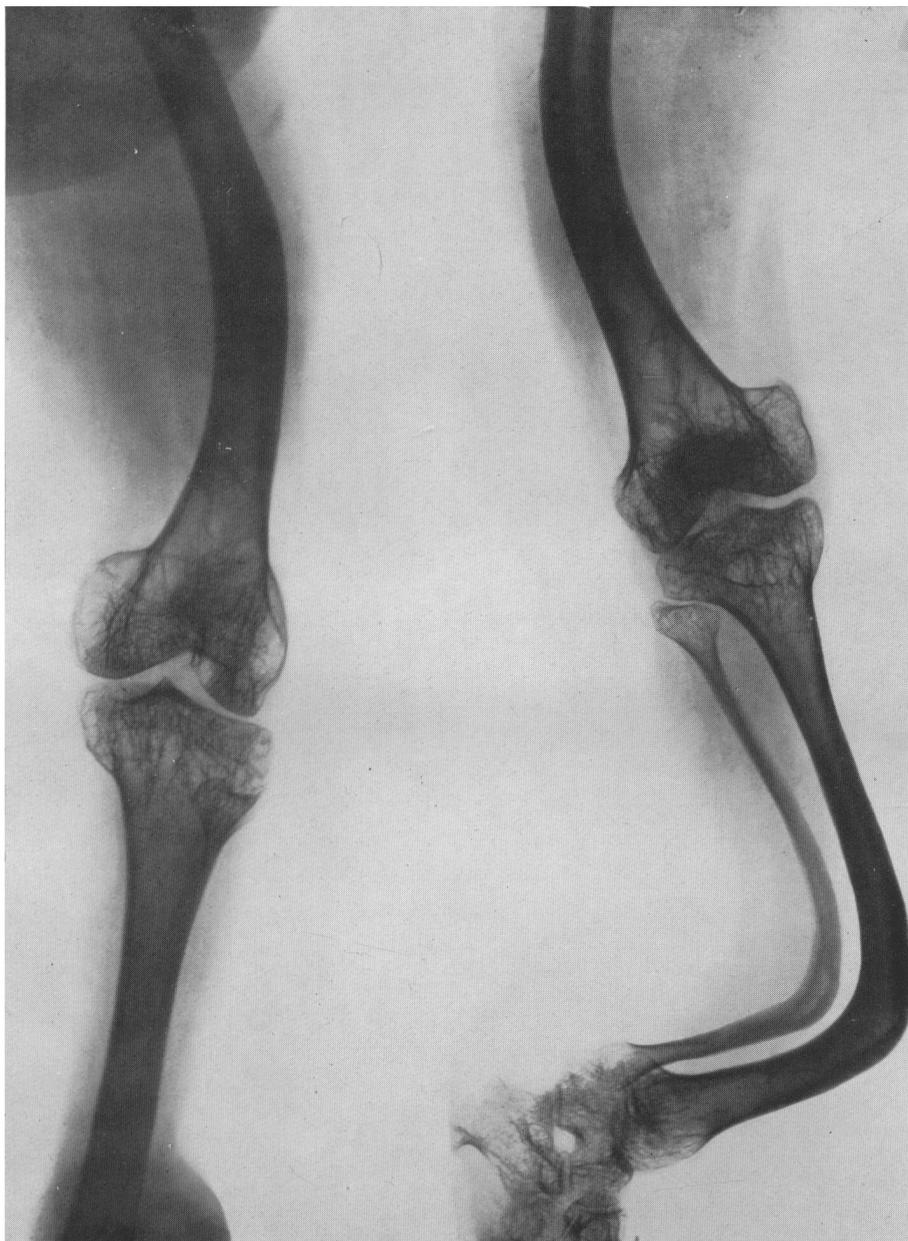


Fig. 24. Giovanna F.: Arto inferiore S.



Fig. 25. Ippolita F.: Cranio

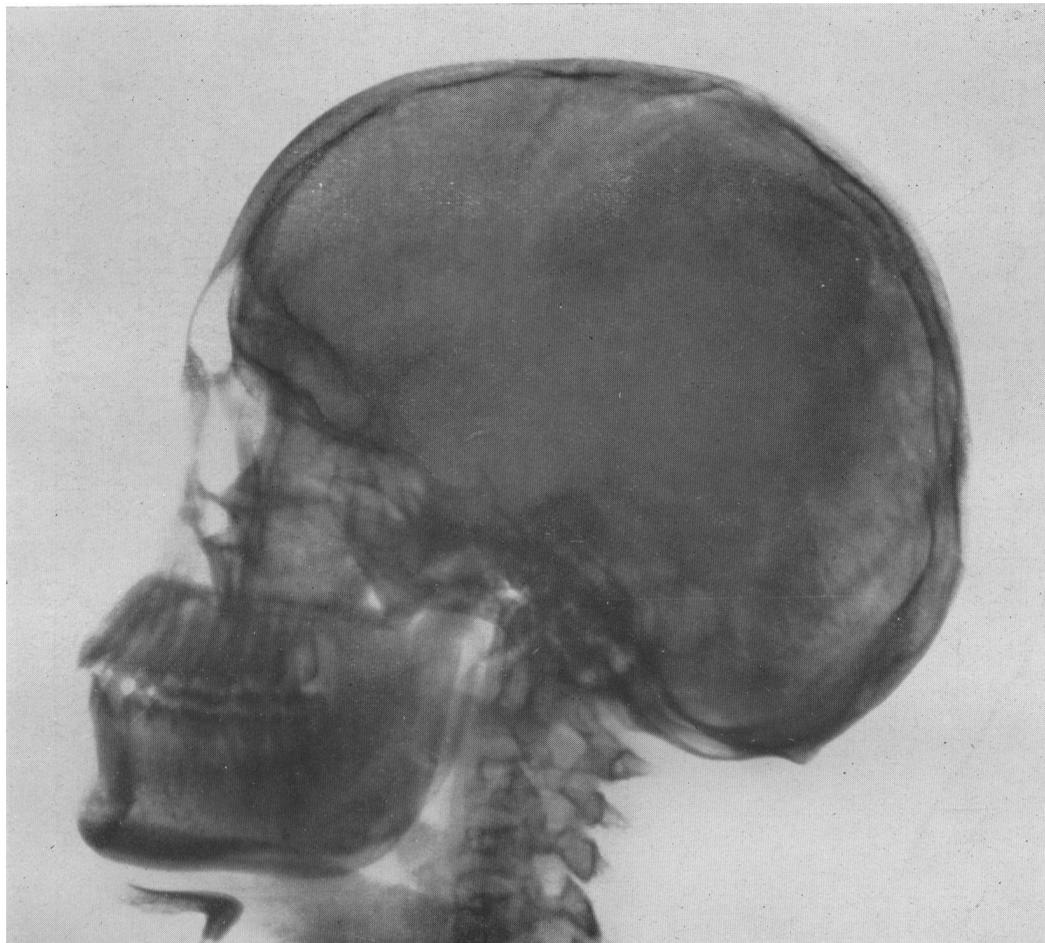


Fig. 26. Ippolita F.: Cranio

3° CASO: IPPOLITA F.

Anamnesi personale. Seconda nata da parto gemellare di Maria F. il 1° ottobre 1932 a Conflenti (Catanzaro). Ad un anno di età, secondo quanto riferisce la madre, avrebbe sofferto di encefalite per la durata di nove mesi, a 3 anni di scarlattina.

A 10 anni in seguito a caduta da un solo gradino ebbe frattura dell'omero D con guarigione difettosa, per cui da allora evita di adoperare l'arto D anche nello scrivere e quindi appare mancina.

A 18 anni si presentarono le prime mestruazioni; le successive furono irregolari per ritmo, quantità e dolorose.

Ippolita ha compiuto gli studi elementari, è volenterosa ma scaltra e ostinata. Tendenze erotiche. Si è fidanzata.



Fig. 27. Ippolita F.: Arto superiore D.



Fig. 28. Ippolita F.: Arto superiore S.



Fig. 29. Ippolita F.: Mano D.

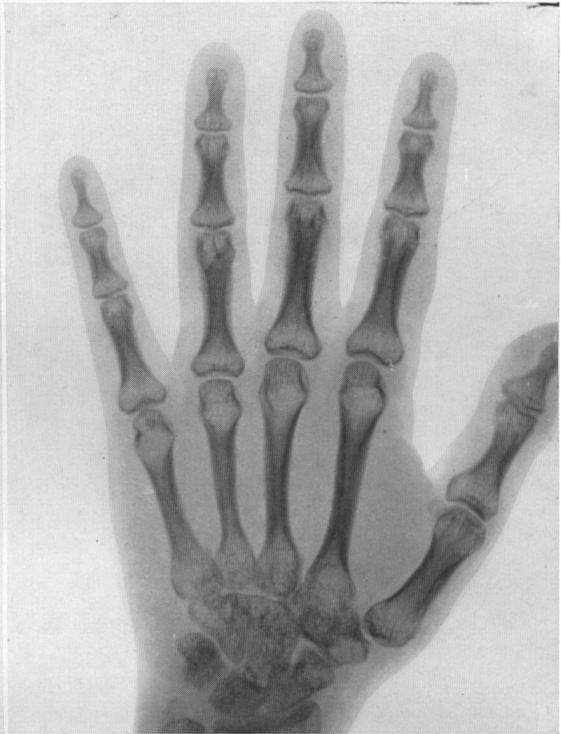


Fig. 30. Ippolita F.: Mano S.

Esame obiettivo. Soggetto di costituzione scheletrica irregolare. Statura cm. 113 Peso Kg. 30. La testa presenta l'aspetto idrocefaloide descritto a proposito della sorella.

All'esame della regione oculare si nota la presenza di sclerotiche blu.

Gli arti presentano misure diverse in segmenti omologhi, come appare dalle misure riportate nella seguente tabella e dal grafico (cfr. fig. 15).

La gemella Ippolita che presenta più sviluppati in lunghezza gli arti di S e specialmente l'arto inferiore S, cammina tenendo in semiflessione le due ginocchia ed appoggiando sul pavimento la pianta del piede D e il ginocchio S, pressappoco nella posizione ritratta nella fig. 1. Pertanto gamba e piede S vengono trascinati durante la deambulazione.

Udito normale; voce bene intonata. Denti normali e sani di colore leggermente giallo.

Reperto radiografico:

Cranio: Si nota un aumento del diametro trasverso bitemporale e profilo "a grondaia" (cfr. figg. 25, 26). Trabecolatura ossea non omogenea ma alquanto porotica nella regione occipitale, con irregolare assottigliamento del tavolato osseo esterno. Obliquità del pavimento della fossa cranica anteriore. Sella turcica svasata, con *introitus* molto grande e scarso approfondimento del pavimento. Apofisi clinoidi appuntite.

Il seno sfenoidale è situato piuttosto anteriormente alla sella.

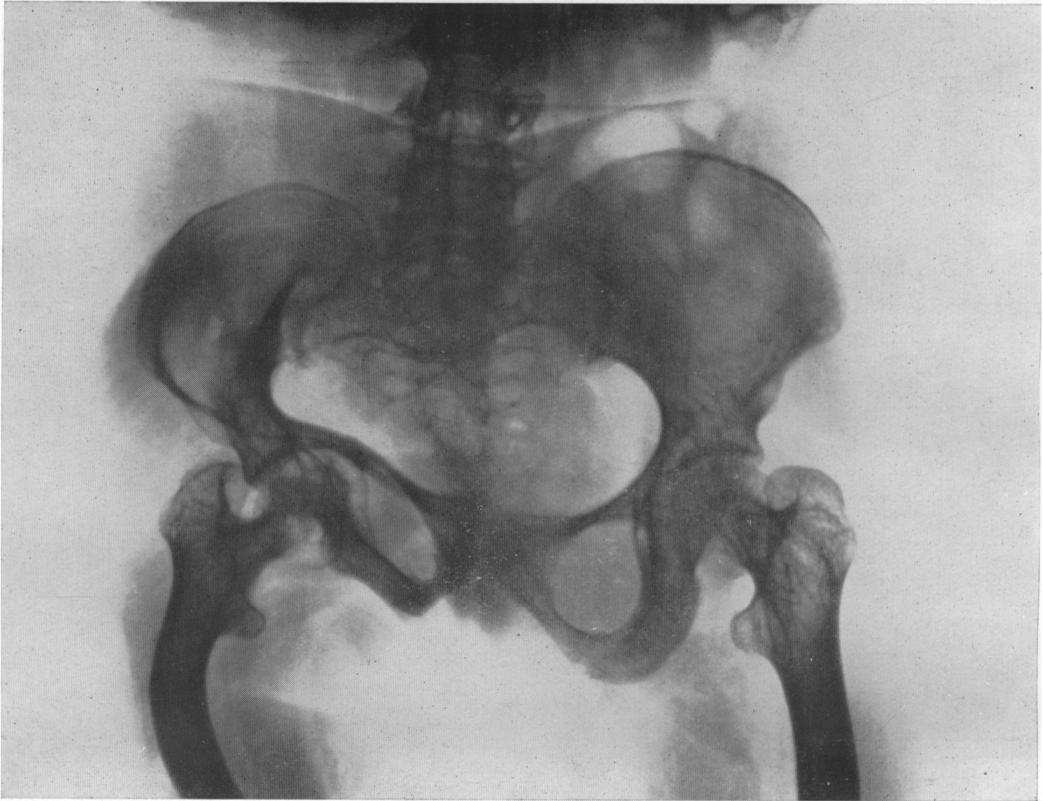


Fig. 31. Ippolita F.: Bacino

Arto Superiore D: Forte riduzione di lunghezza dell'omero, che mostra una diafisi assottigliata e fratturata in due punti, con cattiva ed insufficiente saldatura dei frammenti. Testa omerale porotica ed a forma globosa. Epifisi omerale inferiore deformata in specie sul lato esterno. Incurvamento dell'ulna ed in specie del radio verso l'interno (cfr. fig. 27). Porosità delle estremità superiori ed inferiori di dette ossa, nonché delle ossa del carpo. Modico rigonfiamento e porosità della base dei metacarpi. Lieve porosità delle estremità distali e prossimali delle falangi (cfr. fig. 29).

Arto Superiore S: Omero quasi normale, se si eccettua la porosità della testa e del collo, per cui si osserva una struttura spugnosa a larghe maglie. Debole appiattimento dei capi articolari del gomito. Deformazione con angolatura aperta verso l'interno della diafisi del radio e dell'ulna al terzo superiore, senza alterazioni porotiche, anzi con un certo grado di osteosclerosi, un po' più marcato a carico dell'ulna (cfr. fig. 28). Scarsa porosità delle ossa del corpo (2^o fila distale), nonché delle estremità dei metacarpi. Piccole zone di pecilia nella parte distale delle prime falangi del 2^o, 3^o, 4^o dito (cfr. fig. 30).

Bacino: Deformato in specie nella metà D dove l'ala iliaca è ipotrofica e decalcificata con acetabolo deformato e testa femorale ipoplasica incassata nel residuo acetabolare che è ridotto quasi al solo tetto. Collo e diafisi femorali incurvate con angolo aperto verso l'interno, ma senza segni di pregresse fratture. Lo scavo pelvico presenta una forma ovoidale con asse disposto orizzontalmente e schiacciato nella

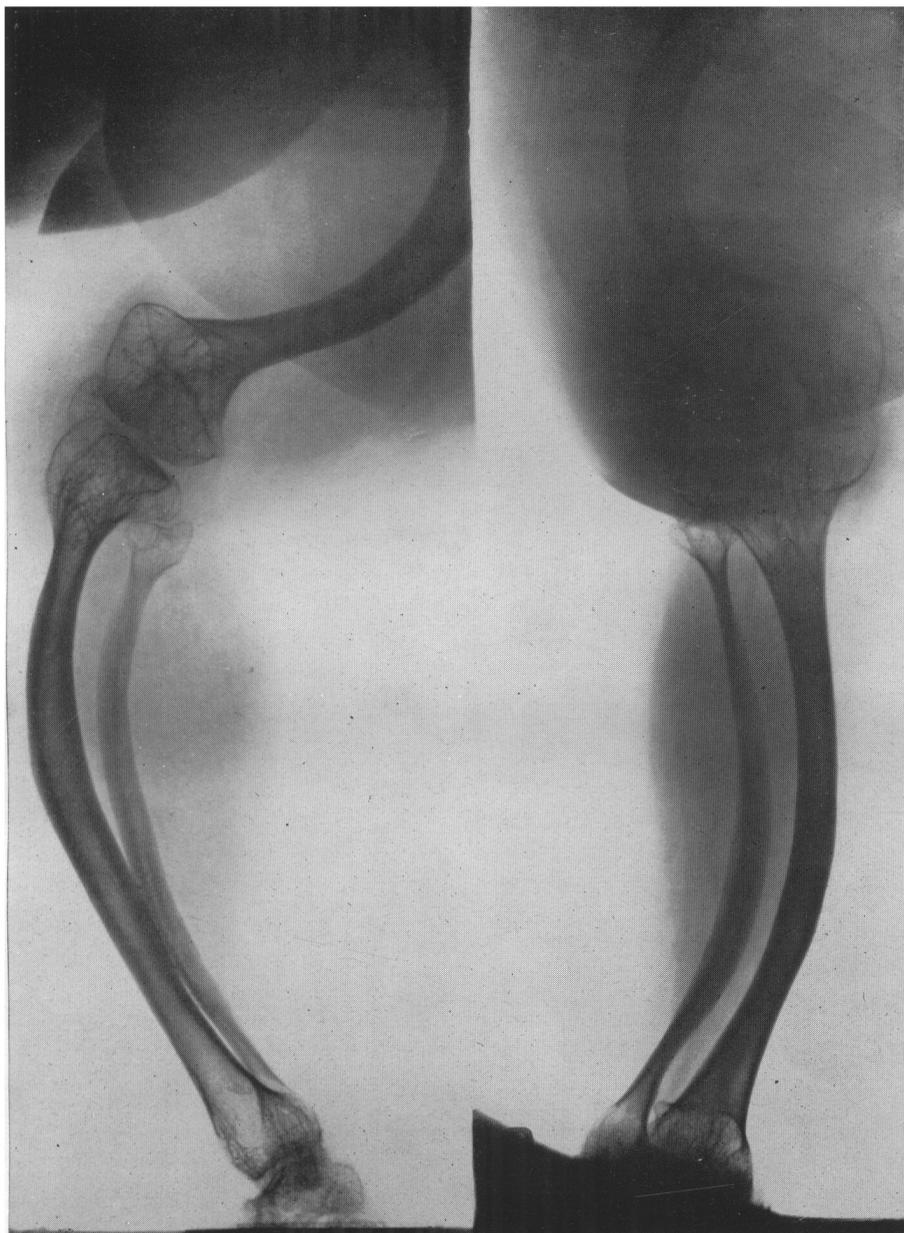


Fig. 32. Ippolita F.: Arto inferiore D.

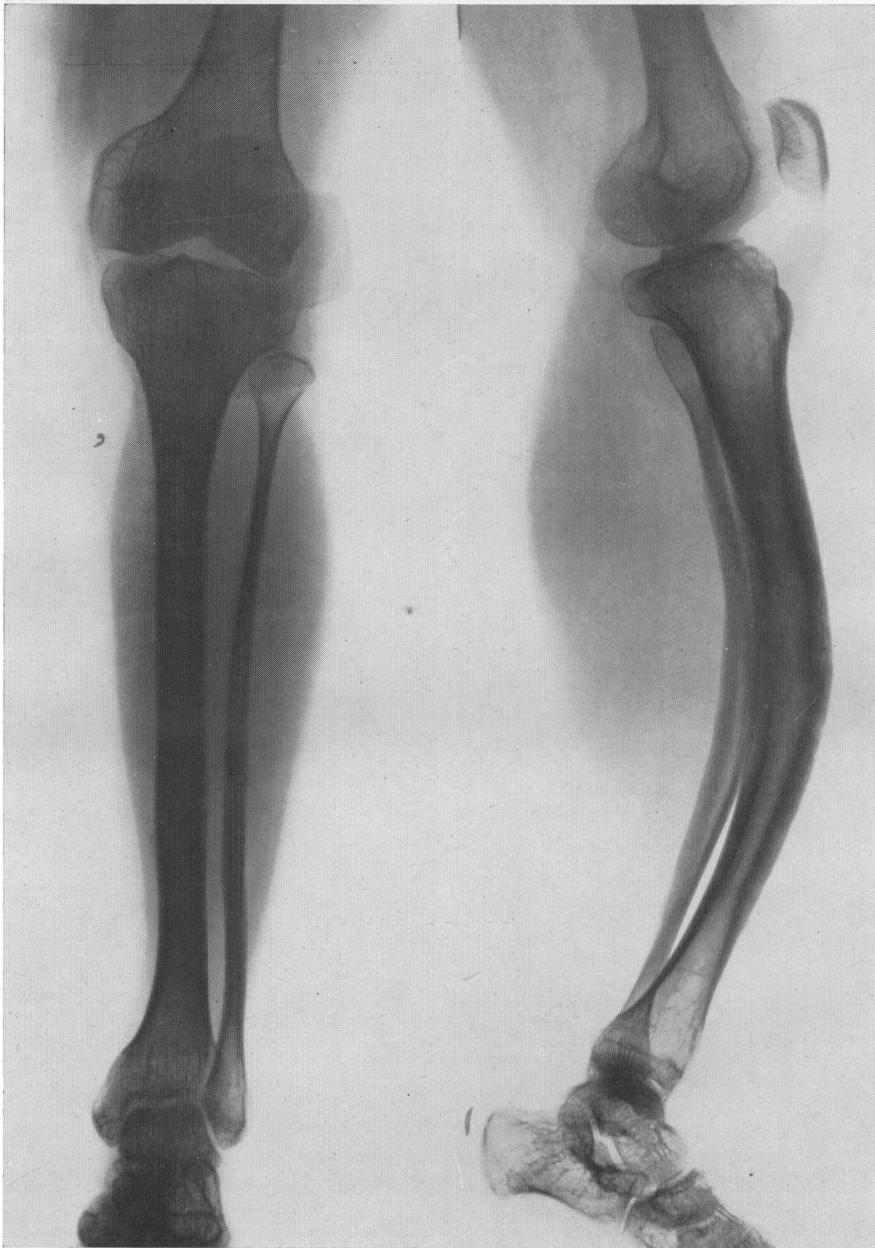


Fig. 33. Ippolita F.: Arto inferiore S.

metà D. Anche il forame otturatorio D presenta una forma ovoidale secondo un asse orizzontale. I corpi vertebrali lombari appaiono decalcificati e ruotati (cfr. fig. 31).

Arto Inferiore D: Accentuatissimo incurvamento della diafisi femorale ad angolo aperto verso il davanti e l'interno, con assottigliamento della diafisi che appare molto esile. Alterata struttura trabecolare della regione condiloidea, cui si contrappongono analoghe alterazioni dell'estremo superiore della tibia, con risultante deformità del ginocchio. Forte incurvamento delle diafisi della tibia e del perone verso il davanti con lievi note di osteosclerosi (cfr. fig. 32).

Arto Inferiore S: Il tratto visibile del femore appare normale, se si eccettua una debole porosità del condilo interno. Lieve obliquità della rima articolare del ginocchio, che è un po' ridotta di altezza sul lato esterno. Modica porosità del capitello tibiale e della testa del perone. Incurvamento della diafisi tibiale e peroneale verso il davanti, con osteosclerosi della parte anteriore della corticale della tibia stessa.

Decalcificazione ossea si nota invece all'estremo inferiore della tibia ed a carico di tutte le ossa del tarso (cfr. fig. 33).

Tabella 3

	Misure Arto Superiore			Misure Arto Inferiore	
	Acromion-gomito	Gomito-polso	Lunghezza Mano	Inguine-marg. sup. rotula	Margine inf. rotula-collo p.
D	cm. 22	cm. 14	cm. 13,5	cm. 19	cm. 24
S	cm. 23	cm. 15	cm. 14,5	cm. 32	cm. 27,5

Diagnosi clinica: 3 casi di nanismo disarmonico da osteogenesis imperfecta tarda.

Diagnosi gemellologica: lo studio sistematico dei caratteri ereditari somatici secondo i principi e la tecnica della diagnosi di rassomiglianza di Siemens-v. Verschuer, intorno al quale studio per economia di spazio non ci intratteniamo, dimostra un tale grado di concordanza da rendere indubbia la diagnosi di coppia gemellare monozigotica. Inoltre depongono in questo senso la cospicua concordanza nel fenotipo della malattia presso le due gemelle ed i caratteri a disposizione speculare che si riscontrano in alcuni segmenti degli arti come nella lunghezza delle mani le quali presentano asimmetria controlaterale nella singola gemella e concordanza speculare intrageminale assoluta; altrove la concordanza speculare è relativa come nella lunghezza degli arti inferiori dove le misure non sono identiche, ma egualmente significative (maggiore lunghezza dell'arto inferiore D di Giovanna e dell'arto inferiore S di Ippolita).

Dal punto di vista psicologico si nota una notevole diversità caratteriologica sottolineata da un diverso grado di iniziativa per cui tanto nei rapporti intrageminali, quanto nei rapporti esterni l'iniziativa, il comando e la rappresentanza appartengono ad Ippolita (gemello-guida).

Anche la calligrafia presenta delle cospicue differenze intrageminali (cfr. figg. 3 e 4), ma bisogna tener conto del fatto che Ippolita scrive con la sinistra a motivo dell'impegnanza funzionale dell'arto superiore D conseguente a fratture, come sopra si è detto.

4. Discussione

La diagnosi della malattia di cui soffrono le nostre tre candidate non appare ardua dal punto di vista differenziale ma piuttosto interessante per ulteriori considerazioni riguardanti la malattia, di cui diremo.

Nella discussione diagnostica della osteogenesis imperfecta si parte di solito dal sintomo della fragilità ossea (Grunert, Eliason, Seedorff) prendendo in considerazione la fragilità dovuta a modificazioni locali (neoplasmii, malattie infettive croniche e necrosi ossea asettica), oppure a malattie sistemiche neurogene, ematiche, metaboliche, professionali, ereditarie). Quando, come nei nostri casi, trattasi di un'afezione sistematizzata, la discriminante diagnostica fondamentale riguarda il carattere ereditario o non ereditario della malattia. Se il carattere ereditario è dimostrato, cadono le discussioni relative alle malattie neurogene (tabe dorsale, siringomielia, paralisi), alle malattie del sangue (linfogramulomatosi maligna, morbo di Gaucher), alle malattie metaboliche (osteomalacia, osteoporosi senile, atrofia post-traumatica da inattività, sindrome di Milkmann, avitaminosi, malattia di Recklinghausen, morbo di Paget), alle malattie professionali (avvelenamento da mesotorio, acido pirogallico, malattia dei lavoratori dei fiammiferi e delle perle) e rimangono in discussione solo le malattie ereditarie costituzionali del sistema osseo e cioè, praticamente, l'osteogenesis imperfecta di fronte all'osteosclerosi di Albers-Schönberg.

Siccome la dimostrazione dell'ereditarietà della malattia di cui trattiamo non potrebbe essere più manifesta, sia per il rapporto genealogico (madre-figlie), sia per la condizione gemellare (concordanza in gemelle MZ), non ci rimarrebbe che il compito di discutere la diagnosi differenziale nei confronti dell'osteosclerosi.

Nel caso nostro ai noti motivi che impongono la diagnosi differenziale fra l'osteogenesis imperfecta e il morbo di Albers-Schönberg (essere le due malattie ereditarie e caratterizzate da facilità alle fratture) se ne aggiunge un altro e cioè la constatazione che nello scheletro delle nostre AA. esistono delle zone di addensamento che presentano opacità ai raggi aumentata, così da poter essere considerate come zone di osteosclerosi (cfr. radio S, ulna S, tibia D, perone D, tibia S, in entrambe le gemelle).

Bisogna però dire subito che nei nostri casi per un lato manca la sistematizzazione del processo osteosclerotico caratteristica del morbo di Albers-Schönberg, mentre predomina l'osteoporosi e l'osteomalacia del tessuto. Anche nella malattia di Albers-Schönberg l'osteoporosi può essere presente ma sotto quella forma detta «vello di zebra» e cioè a striscie alternate di zone sclerotiche e di zone porotiche, che nei nostri casi non si verifica. Quanto alle deformazioni osteomalaciche, essendo queste sconosciute nell'osteosclerosi ereditaria mentre sono di grossolana evidenza nelle nostre tre ammalate, rappresentano il sintomo che, di primo acchito, permette di scartare l'ipotesi del morbo di Albers-Schönberg dispensandoci dal discuterne i sintomi minori.

Detto questo circa l'osteosclerosi ereditaria, è doveroso osservare che nei nostri casi il sintomo osteopsatiroto, e cioè la fragilità ossea, pur esistendo è meno evidente del sintomo osteomalacico della deformabilità e perciò ci sembra opportuno mettere in confronto i nostri casi con le altre condizioni osteomalaciche, non certo a deroga ma in

aggiunta al criterio fondamentale dell'eredità che negli altri casi di osteomalacia o di osteoporosi non è presente.

Sotto questo profilo ci sembra che sia opportuno accennare alla diagnosi differenziale, in sede di esame obiettivo, nei confronti dell'osteomalacia e del rachitismo.

Osteomalacia. A parte le considerazioni relative alla sostanziale differenza patogenetica per cui nell'osteomalacia si tratta di una decalcificazione di tessuto osseo già precedentemente costruito come di norma, mentre nell'osteogenesis imperfecta si tratta di una costruzione difettosa dell'osso, resta il fatto che nei due casi si può riscontrare un aumento di plasticità delle ossa, con tutte le conseguenze relative, fra cui la diminuzione dell'altezza. Financo una certa colorazione bluastra delle sclerotiche può essere talora presente nell'osteomalacia. Perciò i criteri di discriminazione, oltre a quello fondamentale dell'ereditarietà, sono dati dalla conformazione del cranio a grondaia caratteristica dell'osteogenesis imperfecta e presente nelle nostre due gemelle, dai criteri radiografici di un buon rilievo della struttura ossea quale si riscontra nei nostri radiogrammi e che è caratteristico dell'osteogenesis imperfecta, (mentre nell'osteomalacia è peculiare il risalto dei contorni essendo ultimo il *cortex* a perdere il suo contenuto in calcio), e dalle zone di addensamento osseo che non sono presenti nell'osteomalacia:

Ancora, l'osteomalacia può produrre delle fenocopie analoghe alle malformazioni che abbiamo riscontrato nel torace e nel bacino delle nostre ammalate, ma ordinariamente rispetta gli arti superiori e inferiori che qui sono notevolmente e grossolanamente interessati.

Infine i nostri casi non presentano dati anamnestici o sintomi che possano far pensare a un'osteomalacia achilica, epatica, acidotica, tireotica, renale, gravidica o puerperale, senile, ecc. nè hanno reagito favorevolmente alla terapia causale (calcio e vitamina D).

Rachitismo. Per quanto riguarda la diagnosi differenziale nei confronti della *rachitis tarda* vale specialmente il reperto clinico del mancato ingrossamento della epifisi e l'assenza del reperto radiografico caratteristico dato dalle linee epifisarie allargate e irregolari, dalle metafisi concave e slabbrate. Inoltre anche qui la terapia specifica non ha condotto a risultati di sorta.

Giunti in questo modo, per esclusione, alla diagnosi di osteogenesis imperfecta tarda nei tre casi che abbiamo descritto, dobbiamo fermarci a discutere i sintomi cardinali e secondari della malattia, come si presentano nelle nostre ammalate.

Criterio di fondamentale importanza per stabilire una diagnosi di osteogenesis imperfecta, come si è accennato, è quello del processo ereditario dell'affezione il quale, nella nostra casistica, gode di una particolare evidenza dimostrativa.

Già nel gruppo familiare che abbiamo direttamente studiato appare eloquente la concordanza dell'affezione nella madre e nelle figlie e non solo per il fatto del rapporto generativo fra la prima e le seconde, ma anche per il fatto che queste seconde non sono figlie mononate, ma gemelle MZ concordanti, come appunto di solito si verifica per le malattie ereditarie che colpiscono lo zigote gemello genetico e che sono dotate di una sufficiente penetranza.

Se poi passiamo dal caratteristico gruppo familiare immediato delle tre persone

da noi esaminate, agli altri gruppi famigliari e stipiti di derivazione dell'intero albero genealogico, quale fu possibile ricostruire, emergono altri dati di notevole interesse.

La paucità delle notizie riguardanti lo stipite paterno delle gemelle è alquanto confortata dall'assenza di tare significative presso gli zii ed i nonni paterni, ma soprattutto dal fatto che lo stipite materno presenta invece un'abbondante messe di rilievi. In questo stipite, infatti, si possono sorprendere dei fenomeni patologia di valore fondamentale che riguardano:

- a) il gruppo famigliare della madre;
- b) lo stipite famigliare della nonna materna;
- c) la famiglia del nonno materno.

Nel commentare l'albero genealogico consideriamo « probande » le due gemelle e non terremo conto, nell'applicare la terminologia al parentado, della madre Maria quale probanda.

a) *Nel gruppo famigliare della madre.* Per cominciare da un fenomeno a significato non patologico, osserviamo la presenza di due cugini di primo grado gemelli (IV 9 e 10) morti in tenera età, per cui non sappiamo se MZ o DZ, ma sufficienti per supporre che l'eredità del fattore G (o fattore gemellogenetico) sia provenuto allo zigote delle nostre gemelle da parte materna.

Dal punto di vista patologico, nel gruppo famigliare della madre osserviamo, oltre alla presenza della medesima (III 14) per la quale abbiamo precisato obiettivamente la diagnosi di osteogenesis imperfecta, la presenza di una sorella della madre (III 13) anche essa « deforme, con arti corti, vissuta pochi anni » dietro alla quale descrizione può celarsi un altro caso di osteogenesis imperfecta.

b) *Nello stipite famigliare della nonna materna.* Abbiamo accertato che fra la famiglia della nonna materna (II 3) e quella del nonno materno (II 13) non esistono rapporti di consanguineità. Ciò premesso, osserviamo che nella famiglia della nonna materna delle gemelle troviamo un complesso padre-figlio di cui l'anamnesi dice a proposito del padre (II 6) « con deformità agli arti superiore e inferiore D » ed a proposito del figlio (III 9) « deforme, morto a 5 anni ». Di un altro figlio del medesimo genitore (III 10) viene riferito « con un piede difettoso »; inoltre fra i discendenti della medesima famiglia si trova « un mostro » (IV 4) del quale non viene indicato neppure il sesso, e una femmina (V 2) « con arti deformi ». Dunque quattro soggetti per i quali si può sospettare la presenza di un processo di osteogenesis imperfecta congenita o tarda.

c) *Nello stipite famigliare del nonno materno.* Nella famiglia del nonno materno, e precisamente fra i discendenti di un secondo matrimonio del medesimo nonno, notiamo la presenza di 6 individui caratterizzati dalle seguenti note anamnestiche: femmina « muta e deforme » (IV 32); « mostro » (IV 33); maschio « deforme » (IV 36); femmina « deforme » (IV 37); maschio « deforme » (IV 40); maschio « deforme » (IV 41). Anche per questi sei casi può essere sospettata la presenza di un processo di osteogenesis imperfecta o, quanto meno, di un processo osteopatico.

Constatato l'accumulo nello stipite materno delle gemelle di numerosi casi dove talvolta certamente (come nella madre), e talvolta eventualmente, trattasi di osteogenesis

imperfecta, cerchiamo di precisare il meccanismo attraverso il quale tali osteopatie possono essersi trasmesse.

Nelle osservazioni dei paragrafi *a*) e *b*) che riguardano il gruppo familiare della madre e lo stipite familiare della nonna materna assistiamo due volte ad un fenomeno di trasmissione diretta di tipo dominante dalla madre alle due figlie gemelle (III 14, IV 12 e 13) e dal padre al figlio (II 6, III 9), ma altrove il meccanismo di trasmissione non è facilmente interpretabile (IV 4, V 2).

Nelle osservazioni del paragrafo *c*) che riguardano lo stipite familiare del nonno materno i sei casi di deformità non presentano dei precedenti nell'ascendenza e la natura ereditaria viene sospettata soltanto per l'accumulo dei casi nella generazione. Certo è che se le deformità dei soggetti IV 32, IV 33, IV 36, IV 37, IV 40, IV 41 si devono ad un processo di osteogenesis imperfecta, e non già ad un processo di altra natura (per es. a rachitismo) sarebbe necessario ammettere che la madre delle nostre gemelle può aver ricevuto una doppia eredità morbosa riguardante il sistema scheletrico, da due *phylum* non legati fra loro da vincoli di consanguineità.

Lasciando le altre considerazioni nel rango delle ipotesi, ci sembra di poter affermare che il processo di osteogenesis imperfecta di cui soffrono i nostri tre soggetti è di natura ereditaria a tipo dominante nell'ambito della nostra osservazione obiettiva, e forse a tipo irregolarmente dominante quando si tenga conto degli ascendenti e dei collaterali materni.

Passiamo ora a considerare il dato morboso più importante che colpisce all'ispezione e che domina gli accertamenti clinici ulteriori nello studio di Maria F. e delle sue due figlie gemelle Giovanna e Ippolita, rappresentato dalla notevole compromissione e della conseguente profonda anomalia dell'apparato scheletrico.

Bisogna anzitutto tener conto del carattere sistematico dell'osteopatia la quale colpisce vastamente ed irregolarmente la diafisi delle ossa lunghe, ma anche altre ossa ed altre parti dei segmenti ossei, come appare dall'esame delle radiografie del cranio, del rachide, del bacino, ecc.

Il processo osteopatico nel momento attuale appare stabilizzato con esiti di notevole deformità e non è facile stabilirne l'inizio nè il periodo di massima floridezza, anche perchè nei nostri casi la componente « fragilità ossea » è presente in misura limitata, mentre appare preponderante la componente « deformabilità ossea ». Le deformazioni sono meno improvvise delle fratture e quindi non lasciano nell'anamnesi tracce altrettanto cospicue. Una storia di fratture esiste indubbiamente sia nell'anamnestico della madre (due fratture del femore), quanto della gemella Giovanna (frattura del femore), e della gemella Ippolita (frattura dell'omero D) Oltre a questi avvenimenti denunciati dall'anamnesi, si possono trovare all'esame radiografico i segni di altre fratture, come quella della tibia e perone D nella madre Maria, di deformazioni articolari come quella del gomito D nella gemella Giovanna e dell'articolazione coxofemorale D nella gemella Ippolita.

Perciò il carattere osteopsirotico è presente, benchè si debba osservare che il rapporto fra evento traumatizzante ed effetto traumatico risente di quella sproporzione di modico grado descritta da Seedorff per il tipo III, e non di quella sproporzione assolutamente paradossale che distingue l'osteogenesis imperfecta di tipo I e II.

D'altra parte, che l'avvenimento osteoclasico non sia da mettersi soltanto in rapporto con la causa occasionale ma soprattutto con il processo osteopatico in atto risulta, per esempio, dall'esame delle due fratture che interessano l'omero D di Ippolita anche per le evidenti deficienze del callo osseo.

Inoltre si può osservare con certezza che la fragilità ossea delle nostre tre ammalate nel periodo florido della malattia non toccava quell'alto grado che meritò alla malattia il nome di « osteopsatirosi » formulato da Lobstein e tanto meno quello di « ossa di vetro » formulato da Apert.

Il sintomo osteopatico che domina il quadro è invece quello della « deformabilità » la quale interessa soprattutto la diafisi delle ossa lunghe, in tutti e tre i casi, ma non soltanto queste ossa come appare dallo studio del cranio delle gemelle dove i diametri trasversi sono concordemente aumentati ed il profilo del cranio nelle proiezioni ortogonali riproduce con evidenza l'immagine « a grondaia » caratteristica dell'osteogenesis imperfecta. Questo sintomo è meno evidente nel cranio della madre Maria F. Ancora nel cranio delle gemelle si nota concordemente svasamento della sella turcica con *introitus* ampio e pavimento pochissimo approfondito. Anche le radiografie del bacino della madre e delle figlie rivelano delle profonde anomalie che denunciano un notevole grado di malacia del tessuto osseo.

Dal punto di vista della struttura, il tessuto osseo colpito dall'affezione rivela due processi di trasformazione ben distinti per quanto presenti in diversa misura. Anzitutto e soprattutto un vasto processo di osteoporosi a grosse maglie che colpisce specialmente i capi articolari (epifisi); in secondo luogo si nota quà e là un processo di addensamento del tessuto osseo, per es. nelle ossa lunghe degli arti inferiori della gemella Giovanna.

Concludiamo le osservazioni riguardanti il sistema scheletrico notando come le molteplici alterazioni osteoclasiche, osteomalaciche ed osteoporotiche, sommandosi ed accentuandosi, abbiano contribuito a quel processo di nanizzazione delle nostre aa., e cioè di progressiva diminuzione staturale e ponderale che è stato descritto nei confronti dell'osteogenesis imperfecta e che produce un nanismo secondario e disarmonico.

Per quanto riguarda gli altri sintomi dell'osteogenesis imperfecta notiamo la presenza di sclere blu nelle due figlie gemelle e di sclere grigio-blu nella madre.

Questo reperto nella madre può essere interpretato in base all'osservazione di qualche AA. che, con il procedere dell'età, il colorito blu delle sclere può diminuire, talora persistere sotto forma di sfumature grigiastre od anche scomparire del tutto. Ad ogni modo la presenza delle sclere blu ha un'importanza clinica in quanto corrisponde ad un carattere molto importante della malattia, ed anche un'importanza patogenetica perchè si collega all'interpretazione di Bauer dell'inferiorità mesenchimale, nell'osteogenesis imperfecta. Sclere e tessuto osseo derivano dal medesimo foglietto embrionario e sotto questo aspetto viene giustificata la simpatia morbosa dei due, così differenti, organi. L'altro sintomo di mesenchimosi consistente in anomalie del tessuto cicatriziale (Scott e Stiris) non ha potuto essere messo in evidenza nei nostri casi per assenza di cicatrici.

Il sintomo dell'otosclerosi è assente nei tre casi di nostra osservazione e questo coincide con l'osservazione di parecchi AA. circa la relativa assenza di questo carattere.

Vero è che, almeno per le gemelle, non può del tutto escludersi che l'otosclerosi appaia in più tarda età.

Presente l'iperlassabilità dei legamenti articolari specie alle mani delle due gemelle.

La diagnosi clinica converge dunque, come la differenziale, sull'osteogenesis imperfecta tarda.

Se vogliamo attenerci alla classificazione di Seedorff possiamo aggiungere che si tratta di una forma di tipo III in quanto insorta ad una certa distanza dalla nascita, con

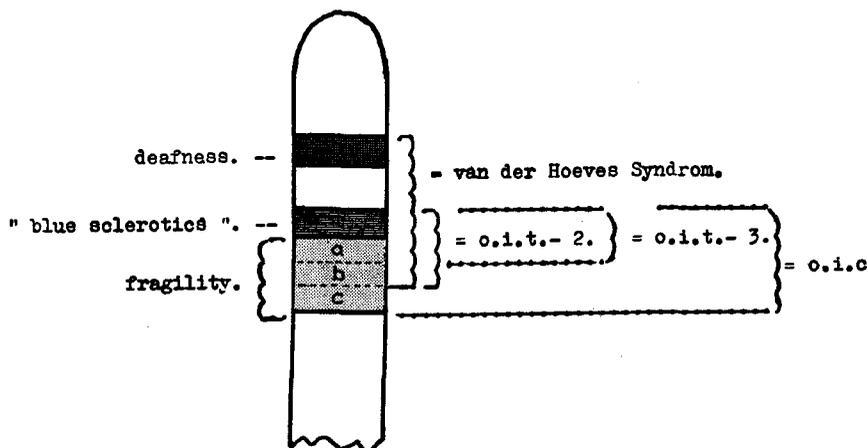


Fig. 34.

modica sintomatologia osteoclasica, e per il fatto che non ha escluso la madre dalla vita sociale avendo essa avuto persino dei figli.

Sotto il profilo tipologico ci sembra interessante riportare la rappresentazione grafica che Seedorff ha costruito per sviluppare la sua concezione teorica intorno al grado di mutazione riguardante le varie forme dell'osteogenesis imperfecta (cfr. fig. 34). Egli ha raffigurato un cromosoma tarato mappando in esso i geni responsabili dei sintomi cardinali i quali vengono indicati a sinistra guardando, mentre a destra vengono precisate le varie sindromi dell'osteogenesis imperfecta.

Circa i sintomi si noti che la fragilità viene concepita come comprendente 3 geni « essendo ognuno importante per il normale sviluppo del tessuto osseo (a, b, c) ma nulla di certo può essere affermato intorno alle proprietà specifiche che ognuno rappresenta ». Altri geni furono disegnati per le sclerotiche blu e per la sordità (deafness).

Circa le sindromi abbiamo già esposto che cosa Seedorff intenda con i tipi I, II e III; dobbiamo aggiungere che egli enuclea dalla osteogenesis imperfecta tarda di III tipo la cosiddetta sindrome di van der Hoeve (fragilità ossea + sordità + sclere blu + eredità) perchè spesso accade di riscontrare casi di osteogenesis imperfecta tarda di III tipo senza sordità, e questo appunto si verifica nei nostri casi.

Passando ad alcune considerazioni nosologiche, osserviamo che lo studio di questi

casi ci ha confermato nella convinzione che l'inserimento dell'osteopsirosi di Lobstein, delle forme affini e di transizione, in un quadro più ampio come quello dell'osteogenesis imperfecta amplificata rispetto alla primitiva concezione della osteogenesis imperfecta letale di Vrolik, ci appare giustificato perchè il quadro morboso presenta un'espressività così proteiforme che appare illogico fissarne qualche più frequente aspetto come malattia per sè stante, mentre appare logico abbracciare queste diverse forme in un quadro unico riportandone l'origine al motivo patogenetico fondamentale e cioè alla difettosa formazione del tessuto osseo, se non addirittura al difetto ereditario che colpisce un determinato foglietto embrionario.

Che ci siano delle cospicue varietà di fenotipizzazione del fondamentale disturbo osteogenetico viene dimostrato anche dai nostri casi perchè in tutte e tre le nostre ammalate il carattere « fragilità » è nettamente superato dal carattere « deformabilità ».

Si può pensare che la fase delle deformazioni della malattia sia nettamente isolabile dalla fase delle fratture, non solo perchè nel caso nostro essa appare prevalente, ma perchè da un punto di vista meccanico la plasticità male si accorda con la frattura secondo l'antico proverbio « frangar non flectar » che, nel caso nostro, potrebbe essere rovesciato così: « flectar non frangar ». In ogni caso un'osteogenesi difettosa può essere responsabile tanto della mancante elasticità e della struttura che predispone alle fratture, quanto della malacia ossea che predispone alla deformazione di determinati segmenti scheletrici. Che prevalga l'una forma o l'altra, oppure che esse vadano alternandosi nel tempo, può dipendere da varietà famigliari del genotipo morboso dell'osteogenesis imperfecta.

Nello stesso senso può essere commentata l'assenza dell'otoscherosi nelle nostre tre ammalate.

Ancor più sulle generali, si può confermare quanto osserva Cocchi sulla buona prognosi « quoad vitam » dell'osteogenesis imperfecta tarda poichè nelle nostre tre ammalate il processo, pur fissato in esiti gravemente deformanti, appare clinicamente spento e compatibile con un proseguimento della vita.

Infine dobbiamo considerare il nostro riscontro gemellare nel quadro della casistica omogenea che abbiamo dettagliatamente esposto, per quanto ci fu possibile rilevare dai testi spesso lacunosi, nel capitolo della bibliografia.

Nella tabella 4 riassumiamo questa casistica la quale, salvo errori od omissioni, comprende 9 coppie gemellari interessate dall'osteogenesis imperfecta di cui 2 casi (di Müller, Welz e Libermann) sono di osteogenesis imperfecta congenita, e 7 casi (Hess, Sisk, Faxén, Knutsson, Seedorff (a), Seedorff (b), Gedda e Gentile) sono di osteogenesis imperfecta tarda.

Nel primo gruppo l'antica coppia bisesso di Müller è sicuramente DZ e discordante, mentre quella delle gemelle negre di Welz e Liebermann è sicuramente MZ e concordante.

Nel secondo gruppo la coppia femminile di Sisk è MZ e concordante, la coppia maschile di Knutsson è MZ e concordante, la coppia femminile di Gedda e Gentile è MZ e concordante; invece la coppia di Hess, la coppia bifemminile di Seedorff (a) e la coppia bimaschile di Seedorff (b) sono a zigotismo ignoto e tutte discordanti. In

realtà Seedorff rappresenta la coppia (b) con il simbolo delle coppie identiche, ma non fornisce elementi di giudizio. Scorrendo i protocolli di Hess e di Seedorff si ritrae l'impressione che si tratti di coppie DZ, ma questa non è altro che un'impressione. Certo è che nei due gruppi non conosciamo nessuna coppia sicuramente MZ che sia discordante.

Per quanto la casistica delle coppie MZ sia così ristretta (una coppia per l'osteogenesis imperfecta congenita e tre coppie per l'osteogenesis imperfecta tarda) sulla base di questo materiale si può affacciare l'ipotesi che l'osteogenesis imperfecta posseda una penetranza di alto grado. Osservazioni ulteriori potranno confermare questa ipotesi. Dal punto di vista dell'espressività della malattia non è possibile pronunciarsi sulla base dei reperti gemellari in quanto, pur mancando coppie gemellari con sindrome frustanea o con microforme, conosciamo assai bene dalla casistica della malattia in soggetti mononati la possibilità di forme abortive e perciò riteniamo che la casistica gemellare non permetta finora di giungere ad affacciare un'ipotesi attendibile.

Ad ogni modo i nostri casi non solo portano nuove conferme al carattere ereditario dell'osteogenesis imperfecta, ma indicano che anche determinati particolari della sindrome, come il prevalente sviluppo della malacia nei confronti della fragilità, dipendono dal genotipo e cioè sono ereditariamente e familiarmente condizionati.

Dal punto di vista gemellologico si deve anche rilevare che le zone di addensamento osseo riscontrabili nelle radiografie le quali possono essere considerate come zone di osteosclerosi localizzata secondaria al processo dell'osteogenesis imperfecta, presentano una collocazione esattamente corrispondente nello scheletro delle due gemelle e con ciò inducono a pensare che alla base di questi fenomeni sclerotici vi siano delle componenti regolate dal genotipo.

Tabella 4

	Autore	Anno	Sesso	Età	Diagnosi gemell.	Diagnosi clinica	∞ ×
1	Müller	1893	♀ (♂)*	5 settimane	DZ	o.i.c.	×
2	Hess	1917	♀ (?)	21 mesi	?	o.i.t.	×
3	Welz e Liebermann	1927	♀♀	1 ^a -2 ^a giornata	MZ	o.i.c.	∞
4	Sisk	1931	♀♀	4 anni	MZ	o.i.t.	∞
5	Faxén	1932	♀♀	9 mesi	MZ	o.i.t.**	∞
6	Knutsson	1938	♂♂	9 anni	MZ	o.i.t.	∞
7	Seedorff (a)	1949	♀ (♀)*	27 anni	?	o.i.t.	×
8	Seedorff (b)	1949	♂♂ (♂♂)*	6 anni	?	o.i.t.	×
9	Gedda e Gentile	1953	♀♀	20 anni	MZ	o.i.t.	∞

* Fra parentesi il sesso del gemello non ammalato.

** Seedorff considera il caso di Faxén come o.i.c.

5. Riassunto

Gli AA. riferiscono dettagliatamente intorno ad una rara osservazione familiare dell'osteogenesis imperfecta tarda, la quale interessa una donna cinquantenne e le sue due figlie gemelle MZ di vent'anni. Il nuovo apporto casistico conferma la natura ereditaria della malattia ed il suo meccanismo dominante; inoltre depone per un'alta penetranza e per la possibilità di un'impronta familiare che potrebbe consistere, come in questo caso, in un prevalente sviluppo della plasticità sulla fragilità ossea e nell'assenza dell'otosclerosi.

Nello scheletro delle gemelle, inoltre, a differenza della madre, notansi zone di addensamento osseo (osteosclerosi localizzata secondaria) in posizioni analoghe, il che fa pensare ad un condizionamento genotipico anche di questo sintomo non consueto.

6. Bibliografia

- BAUER, K. H.: Ueber Osteogenesis imperfecta. *Dtsch. Zschr. Chir.* 154: pp. 166-211 (1920).
— Ueber Identität und Wesen der sogenannten Osteopsathyrosis idiopathica und Osteogenesis imperfecta. *Dtsch. Zschr. Chir.* 160: pp. 289-351 (1920).
— Erbkonstitutionelle « Systemerkrankungen » und Mesenchym. *Klin. Wschr.* Jg. 2: pp. 624-626 (1923).
BELL, J.: Blue Sclerotics and Fragility of Bone. *Treasury of Human Inheritance*. Vol. II, Part III, University of London, Cambridge University Press, Cambridge and London, 1928.
CARRIÈRE, G., E. DELANNOY et M. HURIEZ: A propos de 5 familles dont 34 membres sur 86 sont atteints de Maladie de Lobstein. *Presse Méd.* 55: 1023 (1937).
CASUCCIO C.: *Osteopatie rare*. Edizioni Scientifiche Istituto Rizzoli, 1949.
COCCHI, U.: Malattie ereditarie con alterazione delle ossa; in Schinz: *Trattato di Roentgendiagnostica*, Roma, Abruzzini, 1952.
EDDOWES, A.: Dark sclerotics and fragilitas ossium. *Brit. med. J.* 1900 (II) p. 222.
FRERKING, H. W. and O. C. ZINK: A case of osteogenesis imperfecta diagnosed in utero. *American J. Roentgenology*, 67: 1, pp. 103-105, 1952.
FUSS, H.: Die erbliche Osteopsathyrosis. *Dtsch. Zschr. Chir.* 245-279, 1935.
GAUTIER, P., GUINARD-DONIOL, J.: Un syndrome nouveau: La maladie de Lobstein associée à la thrombasthénie familiale et héréditaire de Glanzmann. *Journal Suisse de Médecine* 82: 15,407 (1952).
GEDDA, LUIGI: La carcinosi osteoplastica. *Archivio Italiano di Anatomia e Istologia patologica*, Anno II, n. 3 (maggio-giugno 1931).
— Semeiotica e diagnostica dell'apparato locomotore; in Sisto P., *Semeiotica e Diagnostica Medica*. Torino, Minerva Medica, 1939.
— Studio dei gemelli, Roma, Orizzonte Medico, 1951.
GLANZMANN, EDUARD: Familiäre Osteogenesis imperfecta (Typus Vrolik) und ihre Behandlung mit Vitamin D - Stoss. *Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften* 1: 3 (1945).
HANHART, E.: Ueber eine neue Form von Osteopsathyrosis congenita mit einfach-rezessivem, sowie 4 neue Lippen mit dominantem Erbgang und die Frage der Vererbung der sog. Osteogenesis imperfecta. *Archiv der Julius Klaus Stiftung* 26: 3/4, pp. 426-437 (1951).
HESS, JULIUS H.: Osteogenesis imperfecta; *The Archives of Internal Medicine* 19: 2, pp. 163-93 (1917).
HOEVE, J. (van der) & A. DE KLEYN: Blaue Sclerae, Knochenbrüchigkeit und Schwerhörigkeit. *Arch. f. Ophthalm* 95: pp. 81-93 (1918).
HOLCOMB, D. Y.: A fragile-boned family. Hereditary Fragilitas Ossium. *Journal of Heredity* 22: 3, pp. 104-115 (1931).
-

- KEY, J. A.: Brittle Bones and Blue Sclerae. *Arch. Surg.* 13: pp. 523-567 (1926).
- KNUTSSON, F.: Intervento dopo la comunicazione di Zander G.: Fall av osteogenesis imperfecta tarda med ovaniiga kotkroppsförändringar alla Svenska Fören. Med. Radiol. Forhdl. (3. XII. 1938). *Nord. Med.* 1: p. 802 (1939).
- LOBSTEIN: Lehrb. d. pathol. Anat. 2, 179, 1834.
- LOOSER: Zur Kenntnis der Osteogenesis imperfecta congenita und tarda, *Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir.* 1905, 15, 161. Ueber Osteogenesis imperfecta tarda, *Verhandl. d. deutsch. path. Gesellsch.*, 1905, p. 239.
- MASTROMARINO, A.: Osteogenesi imperfetta congenita precoce e tardiva. *Archivio ortop.*, 53, 729-805 (1937).
- MÜLLER, SIGFRID: Periostale Aplasie mit Osteopsathyrosis unter dem Bilde der sogenannten fötalen Rhachitis. *Münchener medizinische Abhandlungen*, 1893.
- SCHMIDT, JULIUS: Angeborene Knochenbrüchigkeit bei einem neugeborenen Kinde. *Mschr. Geburtsk. u. Frauenkr.* 14: 426-436 (1859).
- SCOTT DAG and STIRIS GABRIEL: Osteogenesis imperfecta tarda. *Acta Medica Scandinavica*. Vol. CXLV Fas. IV, p. 237 (1953).
- SEEDORFF, KNUD STAKEMANN: Osteogenesis imperfecta *Universitetsforlaget*, Arhus 1949.
- SIRK, J. NEWTON: Fragilitas Ossium in Twins; Case Report. *The Wisconsin Medical Journal* 30: 272-273 (1931).
- VOEGELIN, MARGARETHA.: Zur pathologischen Anatomie der Osteogenesis imperfecta Typus Lobstein. *Radiologia Clinica*, Vol. XII (1943).
- VROLIK, W.: Tabul. ad illustrandam embryogenesis hominis et mammalium, Amstelodami, 1845, Tab. 91.

RÉSUMÉ

Les auteurs réfèrent en détail relativement à une rare observation familiale de l'osteogenesis imperfecta tardive concernant une femme âgée d'une cinquantaine d'années et ses deux filles jumelles MZ âgées de vingt ans. Cette étude confirme la nature héréditaire de la maladie et son mécanisme dominant; elle dépose en outre en faveur d'une haute pénétration et de la possibilité d'une empreinte familiale qui pourrait consister, comme dans ce cas, dans un prépondérant développement de la plasticité sur la fragilité osseuse et dans l'absence de l'otosclérose.

En outre, à l'encontre de ce que l'on peut constater chez la mère, on note dans le squelette des jumelles des zones de condensation osseuse (osteosclérose localisée secondaire) dans des positions analogues, ce qui fait songer à un conditionnement génotypique même de ce symptôme non habituel.

SUMMARY

Die Verfasser berichten ausführlich über einen seltenen Familienbefund einer osteogenesis imperfecta tarda bei einer fünfzigjährigen Frau und ihren beiden Zwillingstöchtern, MZ, im Alter von zwanzig Jahren. Dieser neue veröffentlichte Fall bestätigt die Erblichkeit der Krankheit und ihren dominanten Charakter; ausserdem zeugt er von einem hohen Durchdringungsvermögen und der Möglichkeit eines Familienmerkmals, welches — wie im vorliegenden Falle — in einem Vorwiegen der Plastizität über die Zerbrechlichkeit der Knochen und in fehlender Otosklerose besteht.

Beim Skelett der Zwillinge bemerkt man ausserdem — im Gegensatz zur Mutter — Zonen von Knochenverdichtung (lokalisierte, sekundäre Osteosklerose); und zwar an ähnlichen Stellen, was darauf schliessen lässt, dass sie genotypisch bedingt sind, obwohl dieses ein ungewöhnliches Symptom ist.

ZUSAMMENFASSUNG

The Authors give a detailed description of a rare familial observation of osteogenesis imperfecta tarda in a fifty year old woman and in her two MZ twin daughters twenty years of age. Further cases confirmed the hereditary nature of the disease and its dominant mechanism; moreover, a high degree of penetration and the possibility of familial transmission is suggested, this possibility consisting, such as in this case, in a greater development of the plasticity and a lesser one of the fragility of the bony tissue, and in the absence of otosclerosis.

The skeleton of each twin, unlike that of the mother, shows bony protuberances (secondary localised osteosclerosis) at similar points, which makes one think of a genotypical conditioning even in this uncommon symptom.