

Contributo allo studio dell'ereditarietà della S. di Marfan

Descrizione di un albero genealogico di quattro generazioni
con un matrimonio fra consanguinei affetti

Dr. L. Capotorti, Dr. R. Gaddini De Benedetti, Dr. P. Rizzo

La « sindrome di Marfan » è oggi un'entità morbosa molto più complessa di quella che Marfan stesso descrisse per la prima volta nel 1896 come una strana deformazione congenita degli arti, che presentavano ossa allungate e sottili, particolarmente evidenti alle dita delle mani e dei piedi. A questa condizione egli dette il nome di « dolicoctenomelia », e descrisse come « à pattes d'araignée » le mani della sua paziente, in cui l'accrescimento dei tendini, non avendo seguito di pari passo quello delle ossa, determinava un atteggiamento coatto di flessione delle seconde e terze falangi sulle prime.

Achard, descrivendo un secondo caso nel 1902, introdusse il termine meno esatto ma più fortunato di « aracnodattilia », a designare la semplice deformazione delle ossa.

Salle (1912) mise per la prima volta in evidenza, in un suo caso giunto al tavolo anatomico dopo solo 2 anni di vita, una malformazione cardiaca (pervietà del setto interatriale); e successivamente, in due casi descritti da Boerger e in uno da Pfaundler nello stesso anno (1914) furono osservate per la prima volta tipiche lesioni oculari (sublussazione bilaterale del cristallino, iridodonesi ecc.).

Sulla falsariga di queste prime osservazioni, il quadro si andava arricchendo di sempre nuovi particolari: a carico dello scheletro, oltre alle modificazioni delle estremità venivano descritte alterazioni di forma del cranio (dolicocefalia, prognatismo, palato ogivale, etc.), deformità del torace (petto carenato o ad imbuto, asimmetrie toraciche) della colonna vertebrale (scoliosi, cifosi spesso assai marcate) e degli arti (genu recurvatum, piede piatto o « pes cavus », sperone calcaneare, dita a martello, artrogripposi). Queste deformità sono spiegabili in parte con l'eccessivo accrescimento in lunghezza delle ossa lunghe, che conferisce per lo più a questi soggetti una statura nettamente superiore alla norma, ed in parte con una lassità generalizzata dei legamenti e con l'ipotonia muscolare, responsabile pure della frequente presenza

di ernie multiple e talora di lussazioni spontanee. Di frequente osservazione è pure una scarsità del pannicolo adiposo, che contribuisce all'aspetto di individui « tutti gambe e braccia » presentato dai casi più tipici.

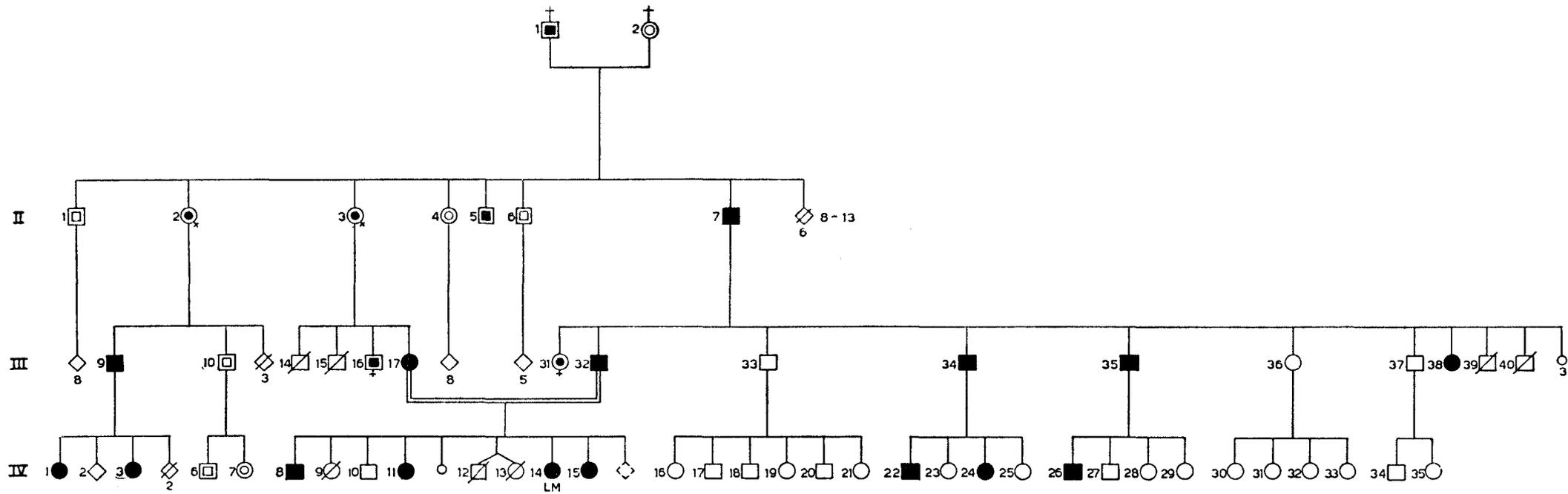
Una particolare importanza assumevano i sintomi oculari, dopo che Ormond e Williams (1924) avevano richiamato su di essi l'attenzione degli oculisti. Si può dire che furono proprio gli aspetti oftalmologici a determinare un rifiorire di studi sulla sindrome, che da allora si incontra con una certa frequenza nella letteratura oftalmologica con accurate descrizioni dei vari sintomi a carico dell'occhio, per cui rimaniamo al lavoro riassuntivo di Rados (1942).

Più recente è l'interesse per gli aspetti cardiovascolari della s. di Marfan benchè anche in passato, dopo la prima osservazione di Salle, siano state incontrate in questi malati malformazioni congenite consistenti in pervietà dei setti intracardiaci e del dotto di Botallo (v. Piper ed Irving-Jones, 1926). Una parola nuova su questo argomento è venuta con il lavoro di Baer, Taussig ed Oppenheimer (1943), che segnalavano le alterazioni a carico dell'aorta (dilatazione aneurismatica del tratto ascendente, con estesa degenerazione della tunica elastica) in un giovane negro affetto da s. di Marfan. Osservazioni del genere si son fatte sempre più frequenti, specialmente nella letteratura americana, tanto che Mc Kusick, autore di un recente studio sulle manifestazioni cardiovascolari della s. di Marfan (1955), afferma che la maggioranza dei casi di aneurisma dissecante dell'aorta in soggetti di età inferiore ai 40 anni vada oggi inquadrata nella suddetta sindrome. Meno frequente è l'interessamento, istologicamente affine, dell'arteria polmonare.

Questi fatti valgono a darci un'idea dell'interesse che la s. di Marfan, un tempo considerata come una rarità scientifica e come una affezione letale nella giovane età, ha oggi assunto per l'internista. Che essa non costituisca più una rarità ce lo conferma del resto il moltiplicarsi della casistica. Dagli 84 casi raccolti nella letteratura da Weve nel 1931 (di cui 23 di osservazione personale), si arriva ai 204 elencati da Rados nel 1942 ed ai 325 riportati dalla Ross nel 1949. Mc Kusick (1955) in soli tre anni studiava 50 famiglie con più di 100 casi affetti, fornitigli in massima parte dal solo Istituto Oftalmologico del Johns Hopkins Hospital di Baltimora. Anche nella più recente letteratura, sia italiana che straniera, vengono continuamente descritti dei nuovi casi.

Conseguenza dell'estendersi della casistica sulla s. di Marfan è stato l'accertamento sempre più frequente del suo carattere familiare ed ereditario. Il primo accenno si trova già in Achard, la cui paziente, il secondo caso della letteratura, aveva una sorella minore con manifestazioni più sfumate sempre a carico degli arti. Seguirono sporadiche osservazioni ad opera di Dubois (1913), di Frontali (1929) — prima descrizione di quattro casi in una stessa famiglia — e di Young (1929), che riportava i primi casi di trasmissione diretta, dalla madre a due dei suoi quattro figli, non solo dell'« habitus » particolare, ma anche dell'ectopia del cristallino.

La conoscenza degli aspetti oculistici della sindrome si rivelava presto essenziale per un più accurato studio della sua trasmissione ereditaria, così che nel 1931 si poteva giungere al fondamentale lavoro di Weve, in cui venivano raccolti ben 23 nuovi casi



- ● VISITATI, AFFETTI
- ▣ ● NON VISITATI, PRESUMIBILMENTE AFFETTI
- ○ VISITATI, SANI
- ▣ ○ NON VISITATI, PRESUMIBILMENTE SANI
- ▧ ▨ DECEDUTI NELLA I INFANZIA
- ◇ NOTIZIE INSUFFICIENTI, ◇ OTTO SOGGETTI
- ◇ GRAVIDANZA IN CORSO 8

appartenenti a 6 ceppi familiari. Descrizioni di alberi genealogici più o meno estesi apparvero successivamente nei lavori di King (1934), Viallefont e Temple (1934), Becker (1935), Lloyd (1935 e 1937), Bueeklers (1935) Burch (1936), Mathis (1940), Harrison e Klainer (1939), Sironi (1942), Jequier (1943), Pasachoff, Madonick e Drayer (1944), Bietti (1945), Kahrs (1945), Cassady e Mc Farland (1947), Lutman e Neel (1949), Mc Kusick (1955), Bellavia (1955), Black e Landay (1955), Wilson (1957), François (1958) etc.

Il caso venuto sotto la nostra osservazione riguarda una bambina di due anni affetta da segni scheletrici ed oculari della s. di Marfan, in cui l'anamnesi familiare dimostrava la presenza dell'affezione in numerosi membri della famiglia. Ciò ci ha indotti ad estendere a tutto il ceppo familiare la nostra ricerca.

Ne è risultato un albero genealogico di particolare interesse: in primo luogo per il gran numero di individui affetti in ben 4 generazioni, che ne fa la documentazione più estesa sinora pubblicata sulla trasmissione ereditaria della s. di Marfan, ed in secondo luogo per il dato, anch'esso unico nella letteratura, del matrimonio fra consanguinei entrambi colpiti dall'affezione. Questo fatto comporta teoricamente, secondo le leggi di Mendel, la presenza del gene allo stato omozigote in un quarto dei loro figli.

DESCRIZIONE DEI CASI

Per brevità nella descrizione dei nostri casi ci limiteremo a quei dati che possono avere importanza ai fini della presente ricerca

I GENERAZIONE

I L. G. ♂.

L'origine prima, a quel che ci è stato possibile accertare risale al bisnonno della proposita.

Morto all'età di 73 anni per affezione cardiaca, circa 25 anni addietro. Da giovane lavorava in un pastificio; in seguito, a causa della diminuzione del visus e dell'insorgenza di asma cardiaca, fu costretto ad abbandonare quel lavoro ed intraprendere il mestiere di musicante.

Dalle notizie fornite dal figlio (II, 7) risulta che il soggetto aveva un visus ridotto in oo sin da bambino e che in seguito ad un debole trauma subì la perdita totale della vista in un occhio. Il figlio non ricorda se il padre presentasse delle alterazioni scheletriche.

Coniugato con donna apparentemente sana ha avuto 13 figli.

II GENERAZIONE

I L. F. ♂.

Dalle notizie riferite sembra non presentasse i segni della s. di Marfan. Coniugato con donna apparentemente sana ha avuto otto figli, tutti viventi di cui 4 emigrati in America. Gli altri 4 non risultano affetti dalla malattia. Non è stato possibile visitare nessun componente la famiglia.

2 L. C. ♀.

Morta 5 anni addietro all'età di circa 70 anni per occlusione intestinale (?). Le notizie fornite dai familiari riferiscono che vedeva poco fin da ragazza e che visitata da uno specialista fu riscontrata affetta «dalla stessa malattia del padre e dei fratelli».

Coniugata con uomo apparentemente sano ha avuto 5 figli di cui due viventi e gli altri tre deceduti in tenera età.

3 L. M. ♀.

Deceduta 10 anni fa per tumore. Vedeva poco sin da ragazza; cieca dall'età di 45 anni. Non risulta presentasse alterazioni scheletriche o cardio-vascolari.

4 L. G. ♀.

Coniugata con uomo apparentemente sano ha avuto 7 femmine ed 1 maschio. Tutta la famiglia è emigrata in America. I parenti riferiscono che nessuno dei componenti la famiglia presentasse alterazione di sorta.

5 L. S. ♂.

Le notizie fornite dal fratello (II, 7) ci informano che il paziente ha sempre visto poco; visitato da specialisti gli fu riscontrata «la stessa malattia del padre». Non coniugato, non prole. Non è stato visitato.

6 L. A. ♂.

Da notizie riferite non risulta affetto dalla malattia; ha fatto 8 anni di servizio militare. Coniugato con donna apparentemente sana ha avuto 5 figli (3 maschi e 2 femmine) di cui 2 maschi sono emigrati in America. Anche questa famiglia non è stata da noi visitata.

7 L. D. ♂ anni 65, suonatore ambulante (fig. 1).

Da giovane ha lavorato prima nei cassoni e poi ha fatto lo scaricatore. Ha sempre visto poco sin da ragazzo. La notevole riduzione del visus lo ha costretto a cambiare ripetutamente mestiere.

E. O. generale: soggetto di statura superiore alla media (m. 1.82) ad abitus picnico, mani e piedi lunghi (scarpe n. 44) con dita affusolate, non tipica aracnodattilia. Facies: espressione triste del viso. Apparato cardio-vascolare: I tono parafonico sul focolaio mitralico, II tono vibrato sul focolaio aortico. Non si notano pulsazioni al giugulo nè ai primi spazi intercostali. Presenza di evidenti varici superficiali agli arti inferiori. Ernia inguinale destra ed ernia ombelicale non operate.

Apparato oculare: visus ridotto in OO alla conta delle dita. All'E. O. si nota in OD: camera anteriore profonda, iride miotica, cristallino non in situ, fondo non esplorabile. In OS: vasto leucoma corneale, iridectomia (eseguita a scopo ottico), cristallino non in situ, fondo non esplorabile.

Coniugato con donna apparentemente sana, ha avuto 13 figli (vedi III generazione).

8-13: Tre maschi e due femmine deceduti in tenera età per cause imprecisate.

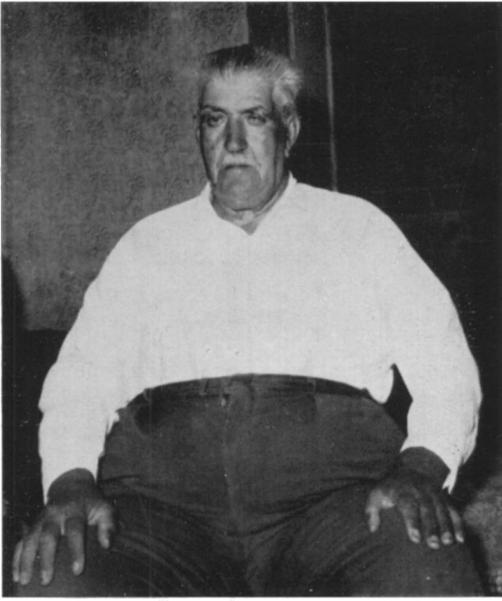
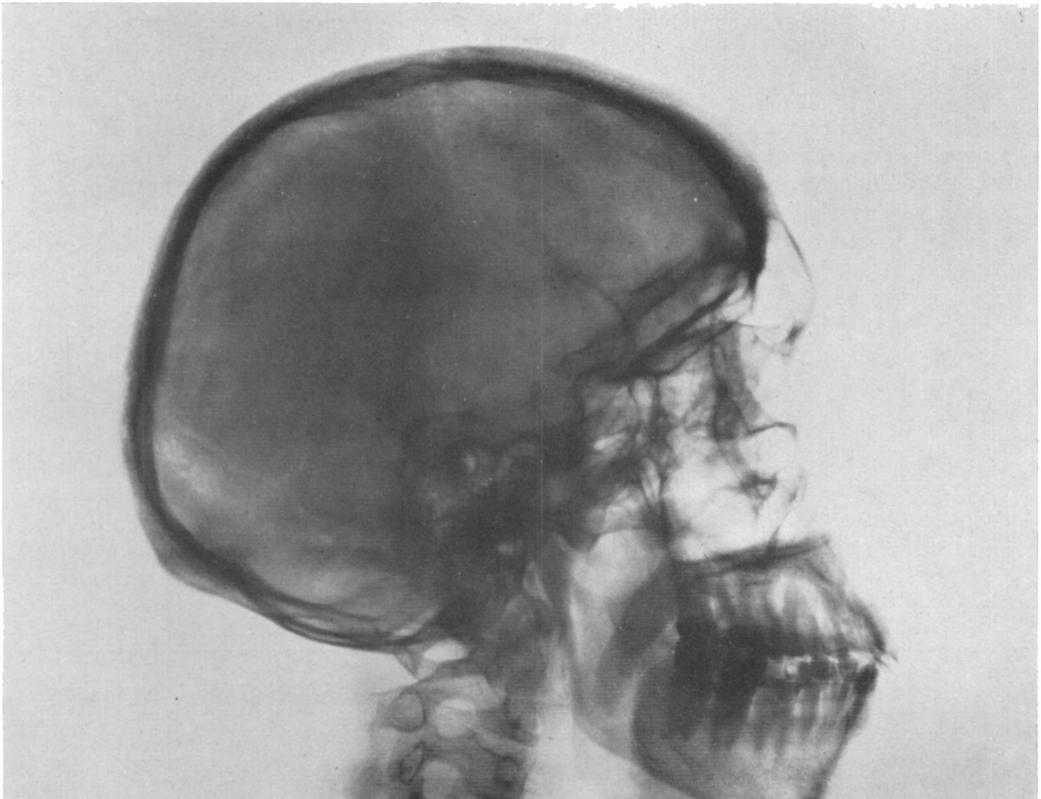


Fig. 1



Fig. 2

Fig. 3



III GENERAZIONE

9 B. G. ♂ anni 47, agricoltore.¹

Ha sempre avuto un visus ridotto.

E. O generale: soggetto di tipo longilineo (statura 1.78), con dolicoostenomelia ed aracnodattilia di discreta entità. Scarso sviluppo muscolare e del pannicolo adiposo:

E. O. oculare: visus OO = 3/50 scarsi; con — 10 sf. = 2/10.

In OO si nota: camera anteriore irregolarmente ridotta di profondità, iride subatrofica con pupille rotonde e scarsamente reagenti alla luce, all'accomodazione ed ai midriatici. Il cristallino, in situ, si presenta sublussato con qualche opacità equatoriale. Al fondo chiazze pigmentate di distrofia corio-retinica.

10 B. A. ♂.

I familiari riferiscono che il soggetto è sano; coniugato con donna apparentemente sana ha avuto 2 figli anch'essi normali.

14-15: Maschi morti uno all'età di 9 mesi e l'altro a 3 anni. I familiari non sanno riferire se i soggetti erano normali o meno.

16 D'A. G. ♂.

Morto circa 10 anni fa.

I familiari riferiscono che il p. soffriva di un'affezione cardiaca non meglio precisata e che morì all'età di 39 anni in istato di anasarca. Il p. ha sempre avuto il visus basso in OO.

17 D'A. P. ♀ anni 42, casalinga (vedi fig. 2).

Sin da ragazza ha avuto visus ridotto in OO; durante la guerra in seguito a trauma contusivo in OS perse completamente la vista da quest'occhio. Soffre di cardiopalmo e leggera dispnea da sforzo. Nell'ultima nostra visita, eseguita a distanza di otto mesi dalla prima, la p. presentava una nona gravidanza al 4° mese di gestazione!

E. O. generale: soggetto longilineo con dorso curvo, facies dalla caratteristica espressione malinconica, occhi infossati, note di prognatismo, aracnodattilia di modico grado alle mani ed ai piedi. Apparato cardio vascolare: I tono parafonico, II tono sdoppiato sul focolaio della polmonare. Evidenti varici agli arti inferiori. Ptosi gastrica. L'esame X grafico del cranio mette in evidenza una sporgenza in avanti della parte anteriore di entrambe le arcate dentarie (fig. 3).

E. O. oculare: visus OD = 1/10, non migliora con lenti; OS = spento. In OS si nota bulbo subatrofico con vasta degenerazione corneale tipo jalino; camera anteriore profonda al centro, assente alla periferia per sinecchie irido-corneali, sub-atrofia iridea con parziale occlusione pupillare; cristallino non in situ. Tensione oculare < 4 mmHg. OD: camera anteriore profonda, iridodonesi, pupilla miotica puntiforme, scarsamente reagente all'atropina, cristallino non in situ, fondo non ben esplorabile. Tensione oculare = 10 mmHg.

31 L. C. ♀.

Morta all'età di 20 anni, circa 21 anni fa per affezione cardiaca (non meglio precisata) che durava da 5 anni. Aveva sempre avuto, sin da ragazza un visus basso. Il padre riferisce che l'oculista che visitò la p. parlò « della stessa malattia dei suoi familiari ».

¹ Questo caso assieme al IV 1 e IV 3 sono stati anche descritti nella pubblicazione di Bellavia, da cui abbiamo attinto dei dati.

32 L. G. ♂ anni 40, suonatore ambulante.

Dall'età di 7 anni cominciò a soffrire in OS di un affezione che non sa precisare. Il visus è stato sempre ridotto in OO. Da ragazzo è stato operato in OD di estrazione di cristallino opaco che si presentava sublussato. L'affezione di cui soffriva in OS gli ha determinato in seguito dei continui attacchi di glaucoma che cessavano dopo pochi giorni con terapia medica. 16 anni fa, in seguito ad attacco di glaucoma non dominato più con terapia medica, nè operato, il soggetto subì una notevole riduzione del visus che in seguito si è andato sempre più abbassando.

E. O. generale: soggetto di costituzione longilinea astenica, braccia e gambe lunghe e sottili, aracnodattilia alle mani ed ai piedi. Nulla all'apparato cardio-vascolare. Il paziente presenta inoltre dolicocefalia, prognatismo, piede piatto, sperone calcaneare. L'esame radiologico delle mani conferma il reperto obiettivo di una modica aracnodattilia. L'esame del cranio metteva in evidenza in corrispondenza del seno frontale di destra una immagine radiopaca della grandezza di una grossa noce a densità ossea riferibile ad un osteoma (fig. 4).

E. O. oculare: OD visus = 1/10, non migliora con lenti; tensione oculare = 12 mmHg. Camera anteriore profonda, iridodonesi, pupilla miotica, a fessura, scarsamente reagente ai midriatici. In campo pupillare si notano dei residui capsulo-lenticolari (afachia chirurgica) mobili nel vitreo. Il fondo s'illumina ma non si riesce ad esplorare. OS = visus spento; sulla cornea si notano delle aree di opacamento, in alcuni punti costituite da zone di degenerazione jalina, in altri da zone di concrezioni calcaree che appaiono sollevate sul piano circostante. Camera anteriore profonda, iride subatrofica, pupilla puntiforme ed ectopica, non reagente; per quel che si riesce ad intravedere il cristallino non appare in situ (fig. 5).

Coniugato con una prima cugina (III 17), anch'essa affetta da s. di Marfan. La discendenza sarà descritta nella IV generazione.

33 L. G. ♂ anni 35, suonatore.

Ha prestato servizio militare. È stato operato d'ernia inguinale nel 1957.

E. O. obiettivo: soggetto di sana e robusta costituzione con apparato scheletrico normale. Non segni obiettivi e soggettivi a carico dell'apparato cardio-vascolare ed oculare.

34 L. V. ♂ anni 33, venditore ambulante.

Ha avuto la vista bassa sin da ragazzo.

E. O. generale: soggetto di costituzione longilinea, astenica, con braccia e gambe lunghe e sottili; lieve aracnodattilia alle mani ed ai piedi. Presenza di ernia inguinale destra, non operata.

E. O. oculare: visus OD = 2/10, OS 1/50; non migliora con lenti.

Lievi degenerazioni corneali tipo jalino solo in OD. In OO si nota camera anteriore profonda, sinecchie irido-corneali, iridodonesi, pupilla miotica puntiforme, cristallino non in situ. Tono oculare digitalmente normale.

35 L. F. ♂ anni 31, suonatore.

Fin da ragazzo accusava saltuariamente forti dolori in entrambi gli occhi che cessavano quando assumeva la posizione supina (un oculista della città, di cui abbiamo potuto consultare il registro, diagnosticò lussazione totale del cristallino ed attacchi di glaucoma secondario). La vista si è sempre mantenuta bassa.

E. O. generale: soggetto di statura media, di complessione normale; alle mani ed ai piedi

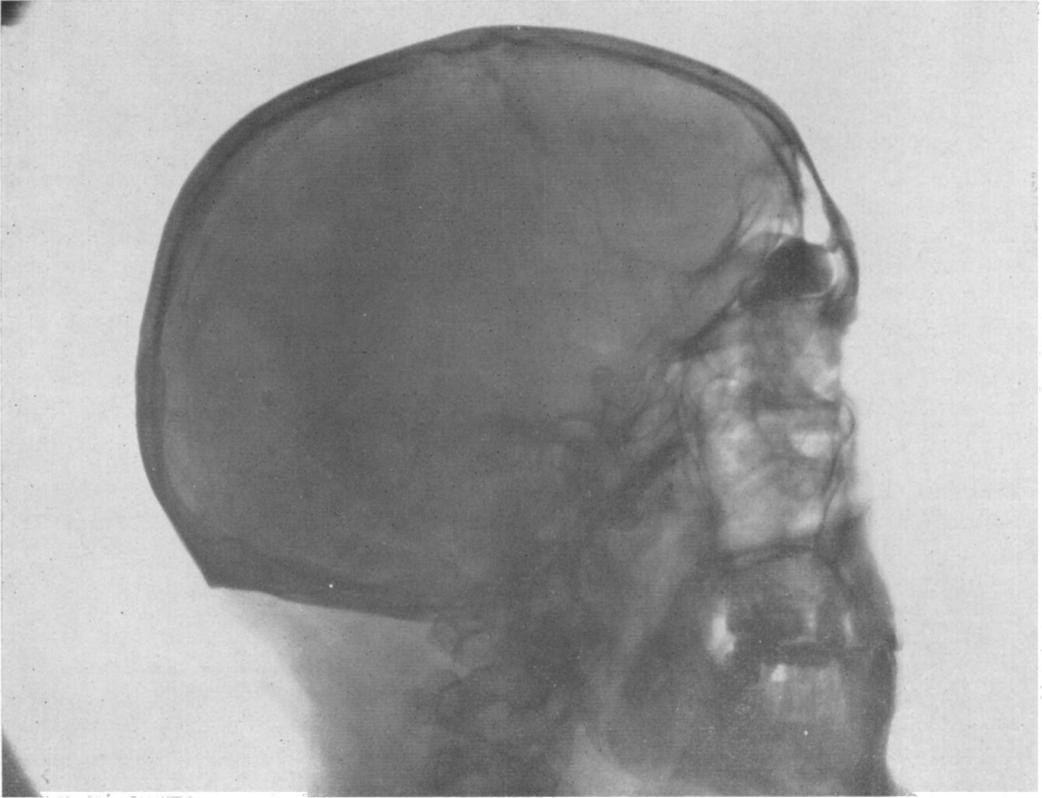


Fig. 4

Fig. 5



si nota una lieve aracnodattilia. Nulla di obiettivo e soggettivo a carico dell'apparato cardio-vascolare. Presenza di ernia inguinale sinistra.

E. O. oculare: visus in OO = 2/10, non migliora con lenti.

In OD si nota: camera anteriore profonda, iridodonesi, pupilla in media miosi, reagente; cristallino non in situ. OS: camera anteriore profonda, iridodonesi, pupilla puntiforme non reagente; assenza del cristallino.

36 L. F. ♀ anni 25, casalinga.

Soggetto di media statura, normotipo. E. O. negativo riguardo agli apparati scheletrico, cardio-vascolare ed oculare.

Coniugata con uomo apparentemente sano ha avuto quattro figli esenti anch'essi da sintomi inquadabili nella s. di Marfan.

37 L. S. ♂ anni 23, pescivendolo.

Anamnesi personale negativa.

E. O. generale: soggetto di media statura e robusta complessione. Nulla di obiettivo e soggettivo dal lato generale ed oculare.

Coniugato con donna apparentemente sana, ha avuto 2 figli che non presentano manifestazioni patologiche.

38 L. C. ♀ anni 18, nubile, casalinga.

Ha sempre visto poco sin dall'infanzia.

E. O. generale: soggetto di tipo longilineo astenico con arti lunghi ed evidente aracnodattilia alle mani ed ai piedi (vedi foto n. 7). Non segni subiettivi all'apparato cardio-vascolare; obiettivamente al cuore si nota: I tono impuro, quasi soffiante; II tono normale.

E. O. oculare: visus OD = 1/10, con correzione 2/10; visus OS = 4/50, con correzione 1/10.

In OO si nota camera anteriore profonda, iridodonesi, pupilla miotica, cristallino non in situ.

39 L. G. Morto ad un anno circa nella pandemia influenzale del 1918.

40 L. G. Morto a otto mesi circa per causa imprecisata.

V GENERAZIONE

1 B. C. ♀ anni 21, casalinga.

Ha sempre visto poco sin da ragazza.

E. O. generale: soggetto longilineo di gracile costituzione. È presente un'evidente aracnodattilia alle mani ed ai piedi.

E. O. oculare: visus OO = 2/50 scarsi; con correzione 2/10.

In OO si nota lievissima atrofia iridea, pupilla normale, scarsamente reagente ai midriatici, cristallino sublussato, fondo normale.

2 B ♂. Soggetto non visitato, presumibilmente sano.

3 B. M. ♀ anni 13.

E. O. generale: soggetto gracile con struttura scheletrica tipo longilineo con scarso sviluppo del tessuto muscolare ed adiposo.

E. O. oculare: nel primo esame eseguito nel 1951 si rilevavano gli stessi sintomi della sorella precedentemente descritta (IV 1). Una ulteriore visita eseguita nel 1955 ha messo in evidenza in OD una degenerazione jalina della cornea, camera anteriore notevolmente ridotta, seclusione pupillare da masse di essudato organizzato. Ricoverato in una clinica per le cure del caso durante la degenza si è verificato in OS una lussazione spontanea del cristallino in camera anteriore con conseguente glaucoma secondario. In seguito a dislocamento spontaneo della lente nel vitreo il tono si è normalizzato in sette giorni.

6-7: Soggetti non visitati presumibilmente sani.

8 L. D. ♂ anni 11, figlio di II 17 e di III 32 primi cugini (fig. 6).

Vedeva male sin da ragazzo; dall'età di 8 anni è completamente cieco. È stato varie volte ricoverato in reparti oculistici di alcune città d'Italia; attualmente trovasi in un Istituto per ciechi.

E. O. generale: soggetto longilineo, tipo astenico con allungamento degli arti superiori ed inferiori e con aracnodattilia alle mani ed ai piedi. Evidente deformità cifoscoliotica della colonna vertebrale.

All'apparato cardio-vascolare si nota: cuore nei limiti, I tono mitralico rinforzato-vibrato, II toni normali. Il reperto acustico farebbe pensare ad una lieve stenosi mitralica. L'esplorazione radiologica del torace risulta negativa per lesioni della pleura e del polmone. Normale il profilo ed i diametri cardiaci.

E. O. oculare: OD = visus spento; il bulbo appare lievemente buftalmico, la cornea è di grandezza normale con lieve opacità, la sclera è di colorito lievemente bluastro. Inoltre si nota: camera anteriore bassa, iridodonesi, pupilla miotica, assenza del cristallino, assenza del riflesso del fondo che non è esplorabile. OS = visus spento, bulbo ridotto ad un moncone atrofico.

9 L. ♀ sorella del precedente morta a 17 mesi per tossicosi (?); la madre non ha notato alcun segno particolare a carico dell'apparato oculare e scheletrico.

10 L. V. ♂ anni 8.

E. O. generale: soggetto di sana e robusta costituzione, di normale sviluppo corporeo ed intellettuale, di temperamento molto vivace.

Nulla di obiettivo e soggettivo all'apparato cardio-vascolare ed oculare (visus 10/10 in OO).

Nell'ultima visita, eseguita nel luglio 1958 il soggetto, in seguito ad una caduta da diversi metri di altezza, che gli ha determinato la frattura della mandibola, trovavasi con apparecchio gessato. Il cristallino è tuttora in situ.

11 L. P. P. ♀ anni 5, sorella del precedente.

La madre riferisce che la piccola ha sempre avuto un visus ridotto ed è andata incontro a diverse cadute.

E. O. generale: soggetto di normale statura corporea, accenno ad aracnodattilia alle mani e ai piedi. Nulla di obiettivo all'apparato cardiovascolare.

All'apparato oculare si nota: exotropia concomitante di 40 d. p. circa. In OO: camera anteriore profonda, iridodonesi, pupilla miotica, scarsamente reagente all'atropina, cristallino sublussato. Tono oculare OO = 17 mmHg.

12-13: Gemelli morti a due mesi per broncopolmonite (?).

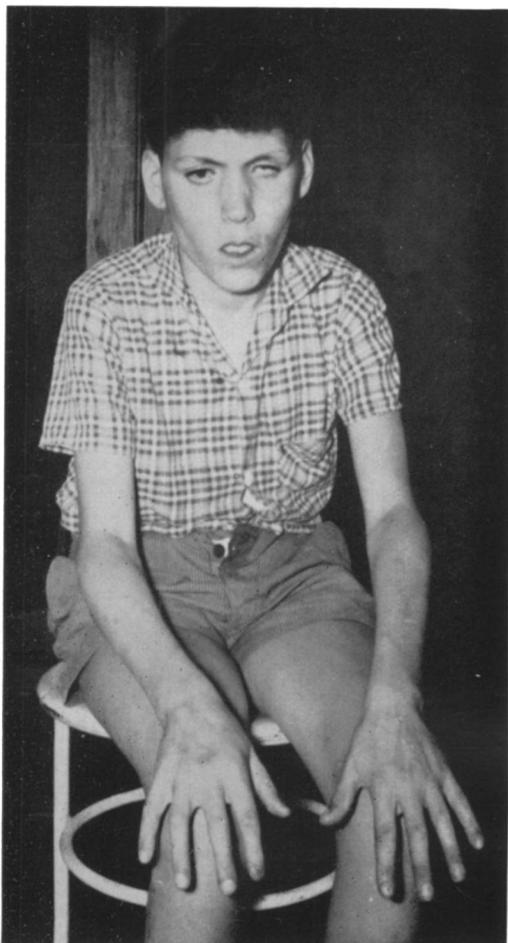


Fig. 6

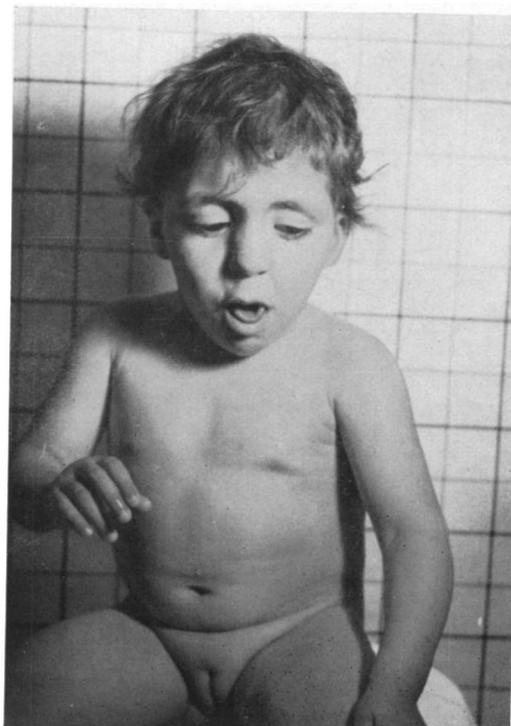
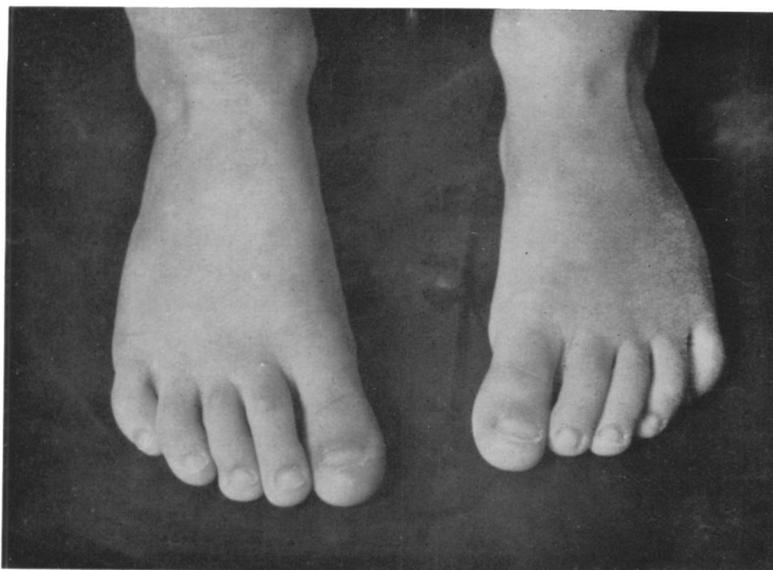


Fig. 7

Fig. 8



14 L. M. ♀ anni 2, caso per primo venuto sotto la nostra osservazione (fig. 7).

Le acquisizioni motorie e psichiche sono state normali per epoca di comparsa. La bambina è andata incontro a frequenti cadute. All'età di 20 mesi i genitori notavano per la prima volta frequente ammiccamento e rotazione dello sguardo verso l'alto. Venne ricoverata tempo fa, in un reparto pediatrico dove fu sospettata pregressa emorragia endocranica.

L'E. O. generale mostra un soggetto in discrete condizioni di nutrizione con sottocutaneo e muscoli ben rappresentati. Cranio trigonocefalo con bozze parietali molto sporgenti e carenatura in corrispondenza della sutura metopica. La colonna vertebrale presenta modica cifoscoliosi del tratto dorsale ed assenza della normale lordosi lombare. Le dita delle mani e dei piedi sono particolarmente lunghe e sottili. Gli alluci hanno un aspetto « a clava » per la sottigliezza delle falangi prossimali e lo slargamento di quelle distali (figg. 8-9). La faccia presenta la caratteristica espressione melanconica; palato ogivale, impianto basso dei padiglioni auricolari che sono piccoli (microzia) con accartocciamento dell'elice (fig. 10). L'aia cardiaca si presenta modicamente ingrandita (limite destro 1 cm. all'esterno della margino-sternale) ed all'ascoltazione si avverte un primo tono prolungato sui focolai della base. All'esame X grafico si nota una alterazione di forma del cuore che presenta un atrio destro sporgente ed un aumento del diametro trasverso (fig. 11). L'esame E. C. G. rivela un allungamento della sistole elettrica.

Misure antropometriche: altezza assoluta cm. 83, misura superiore (sinfisi-vertice) cm. 44.5, misura inferiore (sinfisi-piedi) cm. 38.5; rapporto misura superiore-misura inferiore = 1.15 (normale per l'età di 2 anni 1.42). Grande apertura cm. 86.5 (normale per l'età di 2 anni cm. 81.5).

All'apparato oculare si nota: lieve ingrandimento di entrambi i bulbi con modesta megalocornea. La sclera presenta un lieve colorito bluastro. OD camera anteriore profonda, iridodonesi, pupilla scarsamente reagente all'atropina, assenza del cristallino. Il tono oculare digitalmente sembra poco al di sopra della norma ($T + 1$); in anestesia generale misurato il giorno successivo è di 22 mmHg. OS camera anteriore profonda, iridodonesi, pupilla miotica, scarsamente reagente all'atropina; sublussazione del cristallino, tono normale.

15 L. C. ♀ mesi 6 sorella della precedente.

L'E. O. generale: rivela un soggetto in buone condizioni di nutrizione, di costituzione assai simile a quella della sorella (IV 14, v. caso precedente) con dita affusolate; nulla di particolare all'apparato cardio vascolare.

All'apparato oculare si nota in OO: bulbi lievemente ingranditi con cornea pure lievemente più grande che di norma; camera anteriore praticamente normale di profondità, pupille miotiche, puntiformi, scarsamente reagenti all'atropina; il cristallino sembra in situ, ma dopo midriasi, da noi determinata, si riesce ad osservare una sub-lussazione di questo. Tono digitalmente normale.

16-21: Questo ceppo familiare da noi visitato non ha mostrato alcun carattere della s. di Marfan.

22 L. D. ♂ anni 5.

Vede male sin da piccolo ed ha sofferto di attacchi acuti di ipertensione oculare che è stato possibile domare con terapia medica. I familiari riferiscono che il bambino ha avuto numerose cadute.

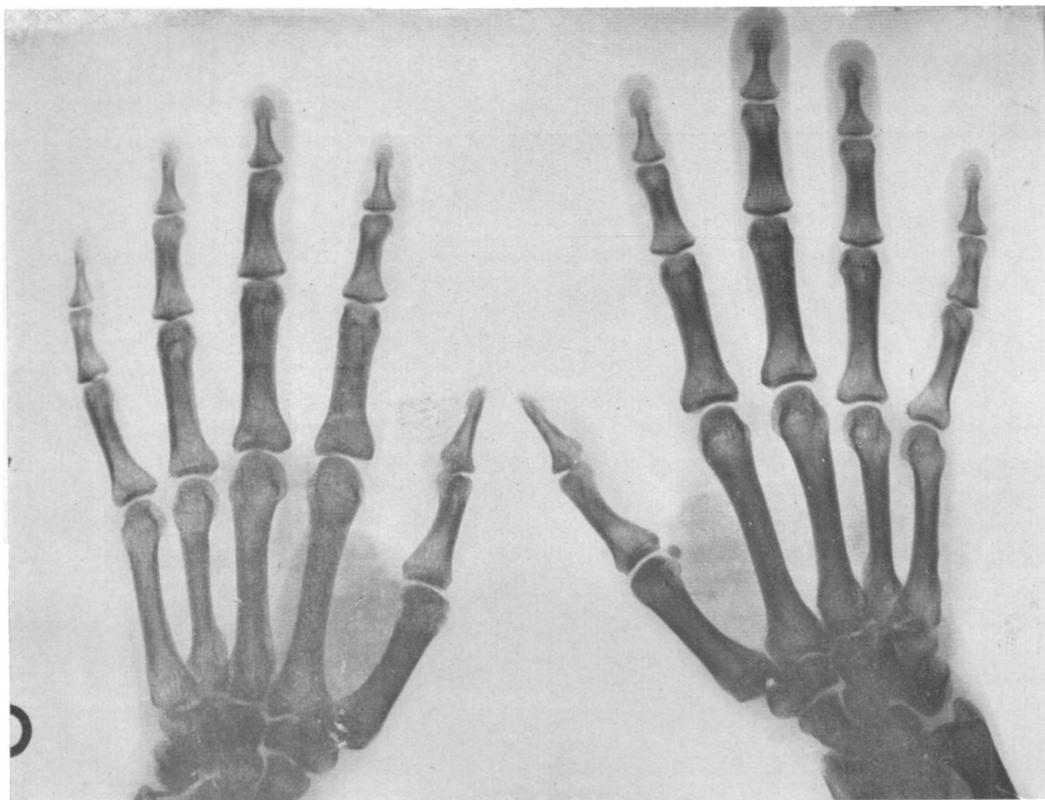


Fig. 9

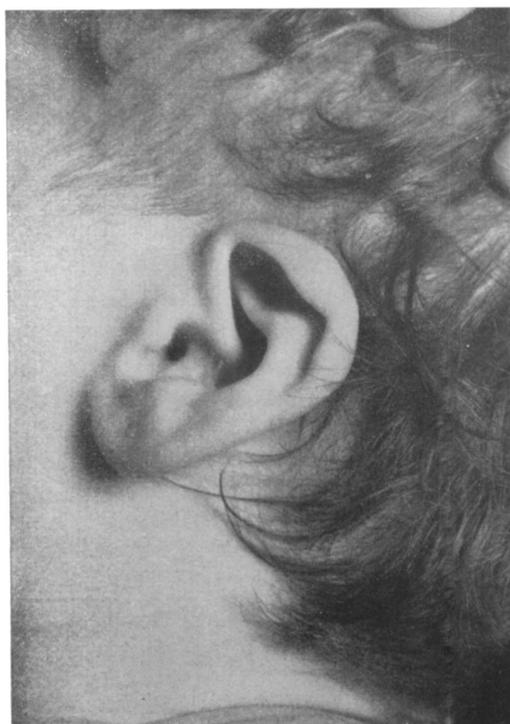


Fig. 10



Fig. 11

E. O. generale: nulla all'apparato cardio vascolare. È presente una aracnodattilia alle mani ed ai piedi.

E. O. oculare: visus OO conta le dita a un metro e mezzo, con + 10 sf. = 3/10. Camera anteriore profonda, iridodonesi, pupilla in media miosi, cristallino non in situ. In seguito alla midriasi da noi provocata il cristallino, portatosi in camera anteriore, è apparso trasparente ed ha provocato un notevole innalzamento della tensione oculare con dolore.

23 L. C. ♀ anni 3.

E. O. generale: soggetto notevolmente obeso (Kg. 20). Nulla di patologico dal lato generale e oculare.

24 L. G. ♀ anni 2.

I genitori riferiscono che la bambina non vede molto bene.

E. O. generale: nulla di obiettivo all'apparato cardio-vascolare. È presente aracnodattilia.

E. O. oculare: in OO si nota camera anteriore bassa con pupilla miotica; in seguito ad installazione di midriatici si nota sublussazione del cristallino in OO.

25 L. C. ♀ mesi 5.

Bambina di normale struttura corporea con dita delle mani affusolate. Nulla di particolare all'apparato cardio-vascolare.

E. O. oculare: bulbo lievemente buftalmico con sclera di colorito bluastrò; il tono è digitalmente normale. Dopo instillazione di midriatici (atropina), si ottiene una media midriasi, il cristallino appare in situ e non sembra sublussato.

I sintomi presentati da questa p. autorizzano il sospetto che si tratti di S. di Marfan; peraltro data la sua tenera età essi non sono sufficientemente evidenti. Nel dubbio è stata da noi considerata come un soggetto normale.

26 L. D. ♂ anni 6.

Il p. lamenta una diminuzione del visus; è andato incontro facilmente a cadute.

Nulla di obiettivo all'apparato cardio-vascolare e scheletrico. *E. O. oculare* OO: camera anteriore poco più profonda, lieve iridodonesi, pupilla miotica scarsamente reagente ai midriatici. Il cristallino, in situ, dopo lieve midriasi, appare sublussato.

27 L. N. ♂ anni 5.

Nulla di patologico all'apparato scheletrico, cardio-vascolare ed oculare.

28 L. C. ♀ anni 3.

la bambina va frequentemente incontro a cadute.

Le dita delle mani sono affusolate ed iperestensibili sino ad oltre 90° rispetto al dorso della mano stessa. Non è stato possibile eseguire un accurato esame oculare data la scarsa collaborazione della bambina. Il cristallino, in situ, non sembra sublussato.

Anche questo caso nel dubbio è stato da noi considerato come normale.

29 L. M. ♀ anni 1.

E. O. generale: struttura corporea normale; dita affusolate. Nulla di patologico all'apparato cardio-vascolare ed oculare.

30-33: Quattro sorelle rispettivamente di anni 7, 4½, 18 mesi e 2 mesi, apparentemente sane.

34-35: Due bambini, rispettivamente di anni 2 e di 6 mesi, apparentemente sani.

DISCUSSIONE

L'albero genealogico da noi descritto comprende 90 individui distribuiti in 4 generazioni di cui 37 sono stati sottoposti a visita generale ed oculistica. Almeno 22 persone di questa famiglia risultano colpiti da una malattia oculare (da essi indicata concisamente come « la malattia »), che ha loro procurato una diminuzione più o meno grave del visus e in alcuni casi li ha condotti alla cecità. Dei 22 soggetti affetti 16 sono stati visitati; degli altri abbiamo notizia solo attraverso la descrizione fattaci dai loro familiari.

Non è escluso che altri componenti presentino la medesima affezione in quanto non è stato possibile avere di tutti precise notizie anamnestiche essendo parte di essi emigrati in America o deceduti in tenera età.

Nei soggetti affetti l'esame oculistico ha rivelato la presenza di alterazioni caratteristiche quali la lussazione e sublussazione del cristallino, con iridodonesi, intensa miosi pupillare scarsamente reagente all'atropina e tutto un corredo di altri sintomi che sono appannaggio della forma morbosa e per la cui descrizione dettagliata rimaniamo ai singoli casi.

Ricordiamo come i tre sintomi principali sopra detti, si sono trovati presenti in tutti i 16 soggetti visitati. Saltuariamente invece fu riscontrato atrofia o subatrofia bulbi (III 17, IV 8), lieve ingrandimento del bulbo (IV 8, IV 14), sclera blu (IV 8, IV 14), lieve ingrandimento della cornea (IV 14, IV 15), leucomi (II 7, III 32, IV 8), degenerazioni corneali tipo jalino (III 17, III 32, IV 3), concrezioni corneali calcaree (III 32), modificazioni della CA. in quasi tutti i soggetti, alterazioni a carico dell'iride: atrofia, subatrofia (III 7, III 17, III 32, IV 3) seclusione pupillare (IV 3) sinecche anteriori e posteriori (III 17, III 34) opacità della lente (III 9).

Nei casi ove il cristallino non è stato per nulla repertato potrebbe porsi il dubbio se trattasi di una lussazione totale o di essenza congenita. L'episodio a cui noi stessi abbiamo assistito, comparsa del cristallino in CA. in seguito a midriasi, in uno dei nostri pazienti (IV 22) può venirci in aiuto nell'interpretazione di questo aspetto clinico e nell'avvalorare quanto riferito dai familiari a proposito degli attacchi dolorosi di glaucoma cui andavano soggetti alcuni pazienti.

Riteniamo quindi che i casi ove non è possibile repertare il cristallino, — sono note le difficoltà, a volte impossibilità, di eseguire una perfetta esplorazione del fondo — debbano egualmente inquadrarsi nella sintomatologia della s. di Marfan, rappresentando, la lussazione totale della lente uno stadio avanzato del sintomo « ectopia lentis ».

In 14 casi alle alterazioni oculari si accompagnavano manifestazioni a carico dello scheletro, consistenti in dita lunghe ed affusolate, anomalie di forma del cranio (dolicocefalia, trigonocefalia, prognatismo, pneumatocele dei seni frontali, palato ogivale), deformità della colonna vertebrale (cifoscoliosi, scomparsa della normale lordosi lombare). In un caso (il padre della proposita, III 32) l'esame radiografico ha rivelato la presenza di un'opacità quadrangolare in sede frontale, probabilmente riferibile ad un osteoma. In nessun caso da noi osservato le alterazioni scheletriche furono presenti senza sintomi oculari. Più raramente sono state da noi riscontrate, nei membri di questa famiglia, alterazioni a carico del cuore e dei grossi vasi. Infatti, oltre al dato riferito di due componenti della famiglia (III 16, III 31) deceduti per malattia di cuore, sintomi cardiaci furono presenti solo in 4 soggetti da noi visitati e non andarono al di là di lievi impurità dei toni (II 7, III 17, III 38, IV 14) accompagnati in un caso (IV 14) da alterazione di forma del cuore e modica alterazione dell'E.C.G. e in un altro caso (III 17) da sensazione soggettiva di cardiopalmo. Dobbiamo peraltro far osservare che nella maggioranza dei casi le visite furono eseguite a domicilio dei pazienti, e spesso in condizioni particolarmente disagiate, senza

possibilità di completare i dati forniti dall'esame obiettivo con esami strumentali.

La descrizione dei nostri casi si completa con il rilievo di altre interessanti anomalie che potremmo sporadicamente osservare nei nostri pazienti; malformazioni auricolari (IV 14), ernie inguinali (II 7, III 33, III 34) ed ombellicali (II 7), vene varicose (II 7, III 17) lassità articolari (IV 28).

Per quel che riguarda i 6 soggetti che noi abbiamo considerato come affetti ma di cui non è stato eseguito l'esame obiettivo, l'attenzione dei familiari fu richiamata soprattutto dai sintomi oculari. Ciò non esclude che anche sintomi scheletrici o cardio-vascolari della s. di Marfan potessero coesistere in questi casi. È più facile infatti per dei profani porre attenzione ad una diminuzione della vista che non a sintomi circolatori o scheletrici non molto accentuati. Potrebbe sorgere il dubbio se l'abbassamento del visus fosse veramente dovuto ad una ectopia lentis o ad altra affezione. Oltre al criterio delle probabilità abbiamo avuto conferma che in almeno 3 di questi casi (II 3, III 16, III 31) si trattasse di una « ectopia lentis », grazie a una comunicazione personale da parte dell'oculista che da circa un trentennio ha avuto in cura questa famiglia.

Inoltre a carico di due di questi p.p. (III 16, III 31) abbiamo il dato anamnestico di affezioni cardiache, che furono cause di decesso e potrebbero rientrare anch'esse nella sindrome di Marfan.

Da quanto abbiamo detto fin qui risulta chiaramente che nella famiglia L. i sintomi oculari furono prevalenti, per gravità e per frequenza, sugli altri segni, scheletrici e cardiaci, componenti il caratteristico tripode sintomatico della s. di Marfan. Dobbiamo quindi risolvere in primo luogo il quesito se si tratti nei nostri casi di una vera s. di Marfan, o di qualche altra anomalia ereditaria che possa fingerne gli aspetti caratteristici.

È noto che la semplice « ectopia lentis », cioè il difetto costantemente riscontrato nei nostri casi, può essere trasmesso come malformazione ereditaria. Essa si trasmette generalmente come carattere dominante (Kredbovò, Falls e Cottermann), più raramente come carattere recessivo (Usher, Hanhart) e associata ad « ectopia pupillae » Franceschetti). All'infuori della s. di Marfan essa può associarsi con altre malformazioni generali (Weill), fra le quali è particolarmente interessante la possibile associazione con nanismo (Weill, Mc Kusick) o con la sindrome di Marchesani (brachidattilia con sferofachia).

Ciò può darci un'idea di come siano varie le possibili associazioni fra « l'ectopia lentis » e le malformazioni generali. Peraltro secondo Mc Kusick circa il 70% dei casi di « ectopia lentis » rientrano nella s. di Marfan.

Nella quasi totalità dei casi da noi descritti l'« ectopia lentis » andava associata a sintomi scheletrici inquadrabili nella s. di Marfan. L'espressività di questi sintomi scheletrici è stata assai variabile: da alcuni casi in cui era presente in maniera conclamata lo « habitus » caratteristico (v. ad es. la proposita IV 14, ed il suo fratello maggiore IV 8) si va ad altri in cui le manifestazioni sono più sfumate, limitandosi

alla presenza di dita lunghe ed affusolate, di modificazioni di forma del cranio (v. ad es. la madre della proposita, III 17), di abnorme lunghezza dei piedi e degli arti superiori (III 38). Nè sono mancati dei casi che, in contrasto con l'immagine più caratteristica della dolicoostenomelia, si presentavano, anzichè magri ed ipotonici, di taglia particolarmente robusta o addirittura tendente all'obesità (II 7, in cui era presente lussazione bilaterale del cristallino, e IV 23, una bambina di tre anni e del peso di 20 Kg. indenne dal punto di vista oculare e scheletrico, mentre il padre, un fratello ed una sorella presentavano la sindrome completa).

Questa variabilità di espressione delle manifestazioni scheletriche della s. di Marfan non costituisce peraltro una novità. La presenza di « forme fruste » (Weve, Apert) accanto a quelle più tipiche è stata sempre più spesso dimostrata da che si è andato estendendo lo studio genetico della sindrome. Anche la presenza di soggetti obesi in famiglie affette da s. di Marfan è stata già descritta da Lutman e Neel e da Mc Kusick. L'attuale orientamento della letteratura, come già abbiamo rilevato nella introduzione al presente lavoro, è per una concezione più vasta della s. di Marfan che rende un po' anacronistici i vecchi termini di dolicoostenomelia e di aracnodattilia, focalizzando piuttosto l'attenzione su altri sintomi, più rilevanti per l'economia generale dell'organismo come le deformità toraciche, le alterazioni oculari e cardiovascolari. Indicativo è in questo senso il concetto espresso da Mc Kusick, che la semplice associazione di « ectopia lentis » con malformazioni cardiovascolari, oppure di « pectus excavatum » e malformazioni cardiovascolari, debba far nascere il legittimo sospetto di una s. di Marfan anche in assenza di tipiche alterazioni delle estremità.

È anche noto che il modello di espressione della s. di Marfan varia di famiglia in famiglia, potendosi osservare interi ceppi familiari in cui le tipiche alterazioni scheletriche non si accompagnano ad alterazioni oculari (v. ad es. i casi di Frontali, Harrison e Klainer, alcuni casi di Mac Kusick di Lloyd e di Sironi e la famiglia descritta da Wilson, con malformazioni scheletriche associate ad aneurisma dell'aorta); e viceversa altri ceppi in cui prevale la sintomatologia oculare (v. casi di Young, di Weill alcuni di quelli descritti dal Montanelli, Becker, Mac Graw, Lloyd, Bellavia ecc.).

Posta quindi nei nostri casi la diagnosi di s. di Marfan, essi ci offrono l'opportunità di studiare in un ceppo familiare particolarmente ricco la genetica di questa affezione. Non è casuale che ad un albero genealogico così esteso corrisponda una forma relativamente lieve della malattia. Come giustamente osservano Lutman e Neel, corrisponde ad una legge generale della genetica che i casi sporadici siano i più gravi, e quelli con una storia positiva familiare siano invece i più lievi, avendo solo questi la possibilità di moltiplicarsi. Dobbiamo anzi dire che nella famiglia oggetto del nostro studio questa possibilità è stata sfruttata con insolita larghezza, a dispetto di ogni buon consiglio di eugenetica, ed anzi con l'ulteriore danno apportato dal matrimonio fra due cugini entrambi affetti. Le tristi esperienze passate non hanno impedito alla madre della proposita di avere in corso una nona gravidanza, con le probabilità che vedremo di mettere al mondo un soggetto malato. Ciò può dare una dimostrazione sufficientemente indicativa di quale importanza anche sociale

abbia una esatta conoscenza delle leggi ereditarie di questa non più rara affezione.

Non di tutti i membri della famiglia L. ci è stato purtroppo possibile ottenere precise notizie anamnestiche, essendo, come si è detto, alcuni di essi deceduti in tenera età ed altri emigrati in America. Ma i restanti soggetti, che abbiamo potuto direttamente visitare o di cui abbiamo potuto attingere notizie dai familiari, sono in numero sufficiente (in tutto 50) per dare un'evidente dimostrazione del tipo di ereditarietà di questa affezione. Di questi 50 individui, 22 (il 44%) risultano malati. Ed una proporzione ugualmente aggirantesi attorno al 50% fu presente nei figli nati dall'unione di un soggetto malato e da uno sano. Non potemmo mai riscontrare la presenza della sindrome in soggetti nati da due persone fenotipicamente sane. Nessuna prevalenza fu presente in un sesso rispetto all'altro: 11 delle 22 persone affette appartenevano al sesso maschile ed 11 al sesso femminile.

Questi dati ci forniscono la dimostrazione più esauriente che si sia finora avuta della trasmissione ereditaria della s. di Marfan come carattere autosomico dominante. Ciò corrisponde a quanto nei loro alberi genealogici avevano già messo in evidenza Young, Weve, Viallefont e Temple, Lloyd, Becker, Buecklers, Sironi, Waardenburg, Burch, Lutman e Neel, Mc Kusick ecc. Non si può peraltro escludere che la s. di Marfan possa talora trasmettersi come carattere recessivo, come recentemente sostenuto da Waardenburg e da Hanhart. Del resto lo stesso carattere di dominanza e di recessività non è oggi più inteso in maniera così rigida come un tempo, essendo ormai nel linguaggio comune della scienza genetica i termini di dominanza incompleta, di « salto di generazione », di espressività e di penetranza di un gene. Farebbe anzi parte della normale evoluzione di un gene recante un carattere patologico di comportarsi come dominante al suo primo apparire in seguito ad una mutazione e poi di modificare progressivamente la sua espressività per azione dei così detti « geni modificanti » cioè di altri geni che influenzano lo stesso carattere e ne rendono possibile la sopravvivenza e la trasmissione in successive generazioni. Punto terminale di questa evoluzione sarebbe la completa recessività del carattere, cioè la capacità di manifestarsi fenotipicamente solo allo stato omozigote (Sorsby). Questa potrebbe essere una spiegazione della comparsa di casi sporadici di s. di Marfan, oggi certo non più frequenti come una volta — quando una conoscenza più incompleta della sintomatologia faceva sfuggire all'osservazione la presenza di « forme fruste » fra i familiari del soggetto malato — ma ancora presente in una percentuale che il Mc Kusick calcola del 15%, ma che è molto più alta per altri AA.

In questi casi potrebbe trattarsi o di trasmissione recessiva del carattere, o, secondo l'ipotesi di Bauer, del suo primo apparire come una mutazione nel senso di De Vries. L'ipotesi della mutazione darebbe ragione anche della comparsa di s. di Marfan in associazione ad altre malformazioni a carattere ereditario come osteopsatiroso, cataratta congenita, morbo di Friedreich, distrofia muscolare progressiva (caso di Stegagno e Coletta). Si tratterebbe in questi casi di mutazioni multiple, fenomeno noto a naturalisti ed allevatori ed indicato come « linee mutanti » (Apert).

Dobbiamo ora dedicare qualche commento a quello che riteniamo essere forse

l'aspetto più interessante dell'albero da noi riportato, cioè il matrimonio fra due cugini affetti dalla s. di Marfan. Esso viene a colmare una lacuna già rilevata da Mc Kusick nelle nostre conoscenze sulla s. di Marfan. A quanto egli afferma, « non vi è stata mai l'opportunità di osservare l'effetto del gene allo stato omozigotico: cioè l'unione di due persone affette non è stata mai descritta ». Unioni fra consanguinei sono già state descritte in qualche caso come origine di famiglie affette da s. di Marfan (Frontali, Baer, Jequier, Kahrs, Paez). In altri casi soggetti con s. di Marfan nacquero da unioni incestuose (casi di Schrader e di Hanhart), ma in nessuno di questi casi entrambi i genitori presentavano la sindrome.

L'unione di due persone recanti un carattere ereditario dominante dovrebbe dar luogo secondo le leggi mendeliane ad una figliuolanza composta per la metà di eterozigoti affetti, per un quarto di omozigoti affetti e per un quarto di omozigoti sani. Il nostro caso III 17 prima cugina di suo marito III 32 e come lui affetta da « ectopia lentis » e da malformazioni scheletriche della s. di Marfan, ha avuto 8 gravidanze (la nona è in corso) di cui la quinta abortiva al terzo mese e la sesta gemellare. Degli otto figli nati vivi (IV 9, 12, 13) 3 sono deceduti, il primo a 17 mesi per tossicosi e gli altri due, i gemelli, a due mesi, a detta della madre per broncopolmonite. Degli altri 5 tuttora viventi, 4 (IV 8, 11, 14 e 15) sono malati ed uno è sano (IV 10). Se quindi solo in una metà dei figli c'è stato possibile dimostrare l'affezione, altri tre sono scomparsi in età troppo giovane perchè i genitori potessero accorgersi della presenza di disturbi visivi o di alterazioni di forma delle estremità. Non è escluso che proprio in qualcuno di questi, ed anche in quello morto prima del termine, fosse presente il gene patogeno allo stato omozigotico, se è vero che lo stato omozigotico di un carattere patologico dominante si manifesta spesso come carattere letale (Sorsby). E non può non colpirci l'elevata mortalità infantile e nati-mortalità presente in questa famiglia (4 figli su 9 concepiti). Dobbiamo anche sottolineare che almeno due dei 4 figli affetti, e precisamente IV 8 e IV 14, presentavano la sindrome in maniera più grave che non tutti gli altri membri della famiglia. Il primo a 11 anni è completamente cieco e presenta notevole aracnodattilia e deformità toraciche evidenti; la seconda è la nostra proposita e a due anni presenta sublussazione bilaterale del cristallino, evidente aracnodattilia, alterazioni radiologiche ed E.C.G. a carico del cuore, deformità della colonna vertebrale. Naturalmente non è possibile una conclusione su quali siano in questa famiglia i figli eterozigoti e quali quelli omozigoti affetti (se ve ne sono). Il caso IV 10 che a 8 anni presenta una normale struttura scheletrica e, a differenza dei suoi fratelli, non presenta sublussazione del cristallino, potrebbe essere un omozigote sano. Neanche un forte traumatismo, da lui subito recentemente, gli ha procurato alcun danno all'apparato sospensore del cristallino.

Sarà ora istruttivo conoscere la sorte del nono figlio nascituro!

Un'altra importante deduzione teorica che si può trarre dallo studio della trasmissione della s. di Marfan della famiglia L. è che il verificarsi con esattezza pressochè matematica delle proporzioni mendeliane fra soggetti sani e soggetti malati, avvalorata l'ipotesi che ci si trovi in questi casi di fronte all'azione patogena di un unico fattore genetico.

La questione dell'origine uni o poligenica della s. di Marfan è stata accesamente dibattuta nella letteratura. La molteplicità delle manifestazioni di questa sindrome ed il loro diverso associarsi nei vari individui, ha suggerito ad alcuni AA. l'ipotesi che esse non siano determinate da un unico gene affetto, ma da più geni disposti in prossimità l'uno dell'altro nello stesso cromosoma e quindi soggetti ad essere interessati da un'unica « noxa » (teoria dell'origine poligenica). Autorevole sostenitore di questa teoria è stato fra gli altri Rados, che porta a suo favore i seguenti argomenti: a) l'ipotesi dell'origine poligenica spiegherebbe assai bene come, con il meccanismo del « crossing-over » (o coniugazione dei cromosomi), caratteri che si presentano associati in un dato individuo (ad esempio sottigliezza dell'estremità ed « ectopia lentis ») possono invece comparire separati nella sua discendenza: tali casi sono numerosi nella letteratura, e qualche esempio se ne ha anche nell'albero genealogico da noi riportato (III 35 e IV 26); b) se tutti i caratteri della sindrome completa fossero dovuti ad un unico fattore genetico non si spiegherebbe come la loro combinazione possa essere presente in alcuni casi ed assente in altri; c) la possibilità teorica della combinazione tra i sintomi oculari e cardiovascolari della s. di Marfan con manifestazioni scheletriche opposte a quelle dell'aracnodattilia cioè conformazione brevilinea ed estremità corte e tozze (vedi casi di Weill già citati e sindrome di Marchesani) darebbe ulteriore sostegno all'ipotesi che il danno cromosomico risultante nella s. di Marfan riguarda più geni, indipendenti l'uno dall'altro e capaci di variare separatamente in maniera tanto evidente.

Questi argomenti condussero il Rados a supporre che, ad esempio il gene per la dolicostenomelia fosse collocato fra il gene per la lussazione del cristallino da un lato ed il gene per le malformazioni cardiovascolari dall'altro lato. « Un'analisi quasi matematica permetterebbe di determinare, dalla frequenza di un singolo sintomo e delle combinazioni dei sintomi, la posizione dei loro rappresentanti, o geni, nel cromosoma ».

Alla teoria plurigenica si oppongono invece altri AA., come Lutman e Neel e, recentemente, Mc Kusick. Gli argomenti portati da Lutman e Neel sono i seguenti: a) la moderna genetica sperimentale ha dimostrato con ricerche condotte specialmente su *Drosophila* e sul topo, come sia piuttosto la regola che l'eccezione che un singolo fattore genico abbia effetti svariati sui più diversi organi ed apparati (effetto pleiotropico); b) se l'ipotesi plurigenica spiega bene come da un genitore portatore della sindrome completa possano nascere figli con solo alcuni sintomi, essa non spiega affatto il caso contrario, cioè come da un genitore che presenti solo parte della sindrome e che quindi abbia presumibilmente un solo gene affetto possano nascere figli che presentano l'intera gamma delle manifestazioni. Casi del genere sono citati dallo stesso Rados e compaiono negli alberi genealogici riportati da Lutman e Neel da Sironi ecc. e nel nostro (II 7 e III 32, 31, 35 e 38); c) l'ipotesi di singoli fattori patogeni responsabili di ciascun componente del quadro morboso renderebbe assai probabile il raggrupparsi dei casi in due o tre modelli nettamente distinti l'uno dall'altro, mentre invece gli alberi genealogici più estesi mostrano tutta una gamma di passaggi dalle forme fruste a quelle più conclamate della malattia. Lutman e Neel concludono

quindi per l'origine della s. di Marfan da un unico fattore pleiotropico, e spiegano la variabilità dei suoi effetti con l'azione nei singoli individui di « modificatori genetici od ambientali ». L'importanza del « milieu » genetico ed eventualmente le altre cause estranee al plasma germinale agenti nelle prime fasi dello sviluppo, nel modificare l'espressione fenotipica di un gene patogeno, viene da questi AA. sottolineata sulla base delle esperienze fornite dalla genetica sperimentale.

L'albero genealogico da noi riportato ci sembra confermare la teoria di un unico gene ad effetto pleiotropico: sia per la comparsa della sindrome completa tra i discendenti di soggetti affetti dai soli sintomi oculari (II 7) sia per la vasta gamma di sfumature esistenti fra le manifestazioni estreme e sia infine per il fatto che l'azione combinata di più geni in un soggetto affetto avrebbe potuto dissociarsi nei singoli elementi nella sua discendenza, dando luogo a proporzioni diverse da quelle assai semplici ed univoche da noi trovate. Che del resto un solo fattore possa essere responsabile di alterazioni patologiche in organi così lontani come l'occhio, il sistema scheletrico e l'apparato cardiovascolare ci è confermato dall'osservazione di non poche affezioni sia genetiche che embriopatiche. Fra le prime sono note (Ida Mann) le combinazioni di poli e sindattilia con varie anomalie oculari: coloboma della macula, microftalmo (Ciotola, Rizzo, etc.), anoftalmo, retinite pigmentosa o atrofia ottica (vedi s. di Laurence-Moon-Bardet-Biedl) la sindrome di brachidattilia con sferofachia (s. di Marchesani), le varie disostosi craniche e cranio-facciali, associate a manifestazioni non tutte secondarie a carico dell'occhio (vedi in proposito Bietti, 1945). Fra le embriopatie è ormai di dominio comune che la rosolia contratta dalla madre nei primi tre mesi di gravidanza può dar luogo sia a cataratta congenita che a malformazioni cardiache nel prodotto del concepimento (Gregs). Meno noto è che questa ed altre affezioni virali materne possono dar luogo a malformazioni scheletriche che ricordino in tutto l'aracnodattilia (Ganther, Mc Kusick). Uguali effetti sullo sviluppo scheletrico, sul cuore e sull'occhio può avere l'esposizione ai raggi X in gravidanza (Stettner) e secondo qualche autore anche la incompatibilità materno-fetale da fattore Rh (Mc Kusick). Tutti questi dati ci dimostrano come siano diversi i rapporti fra i vari organi nei diversi stadi dell'ontogenesi, e come possa essere falso postulare la presenza di più cause per spiegare alterazioni di organi solo apparentemente lontani.

La ricerca di una origine comune a manifestazioni così polimorfe è stata l'oggetto di molte speculazioni sulla patogenesi della s. di Marfan. La grande maggioranza degli AA. accetta oggi l'origine genetica della sindrome, pur non mancando voci discordi che, come Magni, ritengono di origine genetica le forme con trasmissione ereditaria dimostrabile, e di origine embriopatica le forme sporadiche, benchè fenotipicamente del tutto simili alle prime. Tale ipotesi non può essere scartata « a priori », e potrebbe rappresentare, al pari della ipotesi delle « mutazioni » e dell'altra di forme recessive della sindrome, la spiegazione per almeno alcune delle forme sporadiche, in cui anche dallo studio di più generazioni successive non risulti la comparsa di altri casi.

Comunque, quale che sia l'origine prima, genica o embriopatica, della malattia,

rimane da spiegare il meccanismo attraverso cui dal danno primitivo si giunge alle sue polimorfe manifestazioni. Il « *trait d'union* » fra l'uno e le altre è stato ricercato in lesioni che colpiscono primitivamente sistemi regolatori della crescita e del trofismo dei tessuti, come il sistema nervoso o quello endocrino, oppure foglietti embrionari, come il mesoderma, o infine tessuti ubiquitari, come il mesenchima o il tessuto elastico.

L'ipotesi di una lesione del sistema nervoso, con danno trofico secondario dei tessuti, fu affacciata per primo dallo stesso Marfan.

Ad una origine neurotrofica riconduce anche l'ipotesi di Passow, che vide nella s. di Marfan una manifestazione dello « *status dysraphicus* » descritto da Bremer, cioè di un difetto di chiusura del tubo neurale simile a quello che si avrebbe nella siringomielia. Tale « *status dysraphicus* » si manifesterebbe tra l'altro con alterazioni trofiche a carico dello scheletro e dell'occhio, dovute queste ultime a lesioni dei centri cervicali troforegolatori del simpatico. Va peraltro notato che l'ipotesi di Passow manca di una concreta base anatomopatologica e che manifestazioni fra le più tipiche dello « *status dysraphicus* » (come spina bifida e sintomi neurologici) non si incontrano se non raramente nella s. di Marfan.

Fra le teorie endocrine, diversi sostenitori ha avuto l'ipotesi di una origine ipofisaria della s. di Marfan suggerita dall'alta statura e dal rapido accrescimento di questi soggetti, che fece pensare ad una forma di gigantismo ipofisario ad origine molto precoce nella vita intrauterina. Anche a questa ipotesi, sostenuta per primo da Salle e successivamente da vari altri AA., fra i quali Viallefont e Temple, e, del tutto recentemente, da Hambresin, manca il conforto di dimostrativi reperti anatomopatologici e di prove funzionali indicative di una iperfunzione dell'ipofisi. Essa inoltre non ci dà nessuna spiegazione delle malformazioni oculari e cardiache, che oltre tutto sembrano comparire in uno stadio dello sviluppo embrionario in cui la ipofisi non è ancora funzionante, raggiungendo questa ghiandola il suo completo sviluppo solo alla II settimana. Lo stesso François, che era stato fra i sostenitori della origine ipofisaria della s. di Marfan, ha modificato la sua precedente opinione nel recente congresso della Soc. Oftalmologica Francese (1957), aderendo alla ipotesi della « *dystrophia mesodermalis congenita* » enunciata da Weve.

Questa ipotesi ha il pregio di riunire in modo più soddisfacente l'interessamento di organi disparati come lo scheletro, il sistema muscolare e tendineo, il grasso sottocutaneo, l'apparato cardiovascolare. Una difficoltà che si oppone ad essa sta nell'origine ectodermica sia del cristallino che del suo apparato sospensore, cosicchè per spiegare l'« *ectopia lentis* » Weve deve ricorrere all'ipotesi di alterazioni distrofiche della « *tunica vasculosa lentis* », di origine mesodermica, che indurrebbero malformazioni secondarie della lente stessa (più piccola e più sferica che di norma), che la predisporrebbero alla lussazione. Patogeneticamente affine viene oggi considerata, dai sostenitori della teoria mesodermica, la sindrome di Marchesani, che rappresenterebbe la variante verso il brachimorfismo della stessa lesione embrionale (François, Magni ecc.).

È evidente che tanto questa ipotesi, come quella della « *degenerazione mesen-*

chimale » di Brock, o quella più recente di una lesione primitiva, su base genetica, del tessuto elastico esposta da Mc Kusick, per quanto suggestive, non possono essere dimostrate. Riportiamo, perchè ci sembra interessante, la spiegazione che Mc Kusick dà sulla base di una lesione degenerativa del tessuto elastico, non solo delle lesioni aneurismatiche dell'aorta, ma anche dell'esagerato accrescimento in lunghezza delle ossa: questo sarebbe dovuto ad un difetto strutturale del periostio (formazione di natura elastico-membranosa), che perderebbe così la capacità di opporsi allo stiramento prodotto dall'accrescimento endondrale che si svolge a livello delle cartilagini di coniugazione. In un certo senso, questa ipotesi è una nuova versione, dell'« ipercondroplasia », di cui parlano Mery e Babonneix. Ma anche questa teoria non ci dà ragione della presenza di nuclei di ossificazione soprannumerari nelle ossa lunghe delle mani e dei piedi, descritta nei suoi casi da Frontali e da Giraudi e che potrebbe essere a sua volta la causa di un aumentato accrescimento.

Come si vede non c'è teoria patogenetica che non offra il fianco alle critiche; ed il loro stesso moltiplicarsi indica la mancanza per tutte di un sicuro fondamento. Più fertile, perchè poggiante su severe basi scientifiche, ci sembra l'orientamento genetico nello studio di questa interessante affezione. Ed è appunto a questo orientamento che noi abbiamo voluto dedicare il nostro contributo.

CONCLUSIONI RIASSUNTIVE

Gli AA. hanno studiato un albero genealogico di sindrome di Marfan (aracnodattilia, « ectopia lentis » e malformazioni multiple), comprendente 90 soggetti distribuiti in 4 generazioni. Di questi 37 sono stati sottoposti a visita generale ed oculistica, e di altri 13 si sono avute informazioni sufficientemente dettagliate dai familiari. Sul totale di 50 persone di cui si hanno notizie, 22 erano affette da « ectopia lentis », 20 da malformazioni scheletriche rientranti nella s. di Marfan e 5 presentavano sintomi cardiaci (2 di questi defunti).

La percentuale complessiva dei soggetti malati rispetto a quelli sani fu del 44%, ed il tipo di trasmissione ereditaria della sindrome fu quello di carattere autosomico dominante, presumibilmente unico.

Per la prima volta nella letteratura viene riportato il caso del matrimonio fra consanguinei entrambi affetti da s. di Marfan. Dei 9 figli di questa coppia 4 presentavano la s. di Marfan (2 di essi in maniera particolarmente grave), 3 decedettero nella prima infanzia, 1 fu abortivo e solo 1 risultò sano.

Il numero sempre maggiore di casi s. di Marfan descritti nella letteratura, e l'importanza crescente da essa assunta in medicina generale, oltre che in oculistica, per le deformità scheletriche e le malformazioni del cuore e dei grossi vasi che in esso si incontrano, rende necessaria una esatta conoscenza della sua genetica, ai fini di una attiva profilassi sociale.

Bibliografia

- ACHARD M. C.: Bull. et mém. Soc. med. des hôp. de Paris, 19, 834, 1902.
APERT E.: Le Nourisson, 26, I, 1938.
BAER R. W., TAUSSIG H. B. e OPPENHEIMER E. H.: Bull. John Hopkins Hosp., 72, 309, 1943.
— Deutsche med. Wochenschrift, 53, 1116, 1927.
BECKER: Klin. Monatsbl. f. Augenh., 94, 547, 1935.
BELLAVIA M.: Giorn. It. d'Oftalm., 8, 391, 1955.
BIETTI G. B.: Boll. d'Ocul., 23, 83, 1945.
BLACK H. H. e LANDAY L. H.: Am. J. Dis. Child., 89, 414, 1955.
BOERGER F.: Monatsch. f. Kinderh., 13, 335, 1914.
BROCK J.: Monatsch. f. Kinderh., 36, 477, 1927.
BUECKLERS M.: Klin. Monatsbl. f. Augenh., 94, 109, 1935.
BURCH F. E.: Arch. Ophth. 15, 645, 1936.
CASSADY J. V. e Mc FARLAND C. B.: Am. J. Ophth. 30, 469, 1947.
CIOTOLA: Boll. d'Ocul. 17, 855, 1938.
DUBOIS M.: Zeitschr. f. Kinderh. 5, 401, 1912.
FALLS H. F. e COTTERMAN C. W.: Arch. Ophth. 30, 610, 1943.
FRANCESCHETTI A.: Klin. Monatsbl. Augenh. 78, 351, 1927.
FRANCOIS M. J.: Bull. Soc. Franç. Ophth. 70, 122, 1957.
— Bull. Soc. Belge Opht. 118, 277, 1958.
FRONTALI G.: Scritti in onore di Carlo Comba, Firenze 1929.
GANTHER R.: Ztschr. f. Kinder. 43, 724, 1927.
GIRAUDI: Radiol. Med. 21, n. 3, 1934.
GREGG: Trans. Ophth. Soc. Austral. 35, 1942.
HAMBRESIN M.: Bull. Soc. Franç. Ophth. 70, 124, 1957.
HANHART: citato da Waardenburg.
HARRISON J. e KLAINER M. J.: New England J. Med. 220, 621, 1939.
JEQUIER M.: Helv. med. acta, 10, 233, 1943.
KAHRS T.: Acta med. Scand. 121, 240, 1945.
KING: Proc. Roy; Soc. Med. 27, 198, 1934.
KREDOVÀ P.: Oftalm. Sborn. 6, 183, 1931.
LLOYD R. I.: Arch. Ophth. 13, 744, 1935.
— 17, 66, 1937.
LUTMAN F. C. NEEL J. V.: Arch. Ophth. 41, 276, 1949.
MAGNI S.: Riv. Oto-neuro-oft., 25, 73, 1950.
MANN I.: Developmental Abnormalities of the Eye, London, Cambridge Univ. Press, 1937.
MARCHESANI: Klin. Monatsbl. Augenh. 103, 392, 1939.
MARFAN M. A.: Bull. et mém. Soc. med. d. Hôp. de Paris, 13, 220, 1896.
MATHIS G.: Rass. It. d'Oftalm. 9, 392, 1940.
MC GRAW: Arch. Ophth. 33, 112, 1945.
MC KUSICK V. A.: J. Cron. Disease, 2, 609, 1955.
— Circulation, II, 321, 1955.
— Am. J. Human Genetics, 7, 187, 1955.
MERY H. e BABONNEIX L.: Bull. et mém. Soc. med. d. Hôp. de Paris, 19, 671, 190.
MONTANELLI: Giorn. It. d'Oftalm., 7, 176, 1954.
ORMOND A. W. e WILLIAMS R. G.: Guy's Hosp. Rep. 74, 385, 1924.
PAEZ A. F.: An. argent. Oftalm. 7, 81, 1946.
PASSOW A.: Arch. f. Augenh. 107, 1, 1933.
PFAUNDLER M.: Muenchn. med. Wochenschr. 61, 280, 1914.
PIPER R. K. e IRVING-JONES E.: Am. J. Dis. Child. 31, 832, 1926.
-

- PASACHOFF H. D., MADONICK M. J. e DRAYER C.: *Am. J. Dis. Child.* 67, 201, 1944.
RADOS A.: *Arch. Ophth.* 27, 477, 1942.
RIZZO P.: *Riv. Oto-neuro-oftalm.* 26, 327, 1951.
ROSS. L. J.: *Am. J. Dis. Child.* 78, 417, 1949.
SALLE V.: *Jahrb. f. Kinderh.* 75, 540, 1912.
SCHRADER E.: *Deutsche Ztschr. f. Chir.*: 226, 423, 1930.
SIRONI L.: *Boll. d'Ocul.* 21, 559, 1942.
SORSBY A.: *Genetics in Ophthalmology*, London Butterworth, 1951.
STEGAGNO G. A. e COLETTA M.: *Arch. It. Ped. e Pueric.* 17, 475, 1955.
STETTNER E.: *Monatschr. f. Kinderh.* 80, 387, 1937.
USHER C. H.: *Biometrika*, 16, 273, 1924.
VIALLEFONT H. e TEMPLE J.: *Arch. d'Ophthalmologie*, 51, 536, 1934.
WAARDENBURG: *Advances of Genetics in ophthalmology*, *Excepta Med.* 1957.
WEILL G.: *Ann. d'Ocul.* 169, 21, 1932.
WEVE H.: *Arch. f. Augenh.* 104, 1, 1931.
WILSON R.: *Am. J. Med.* 23, 434, 1957.
YOUNG M. L.: *Arch. Dis. Child.* 4, 190, 1929.

Il presente lavoro era in corso di stampa quando è apparsa sull'argomento una pubblicazione di R. C. Watzke « Marfan's Syndrome » (*Arch. Ophth.* 60, 492, 1958), in cui viene descritto un albero genealogico di 4 generazioni comprendenti 41 persone; di questi 24 presentavano manifestazioni oculari, associate in 4 ad alterazioni scheletriche ed in uno ad affezioni cardiovascolari. La trasmissione era del tipo dominante non legata al sesso.

RÉSUMÉ

Les AA. ont étudié un arbre généalogique d'une famille avec syndrome de Marfan comprenant 90 sujets répartis en quatre générations. De ceux-ci 37 ont été soumis à une visite générale et ophtalmologique, et on a pu obtenir des informations suffisamment détaillées sur 13 autres. Sur 50 personnes sur lesquelles on a des renseignements, 22 étaient affectées de « ectopia lentis », 20 de malformations squelettiques entrant dans le cadre du syndrome de Marfan, et 5 présentaient des symptômes cardiaques.

Au total le pourcentage des sujets malades par rapport aux sujets sains était de 40%, et le type de transmission héréditaire de ce syn-

drome était à caractère autosomique dominant, vraisemblablement unique.

Pour la première fois dans la littérature on rapporte un cas de mariage entre consanguins tous deux affectés de syndrome de Marfan. Sur 9 enfants de ce couple, 4 présentaient le syndrome de Marfan (dont 2 de manière particulièrement grave), 3 moururent dans la première enfance, 1 fut abortif et un seul ne présentait aucun trouble. Le nombre toujours croissant des cas de ce syndrome décrits dans la littérature, et l'importance croissante qu'il revête en médecine générale en raison des malformations squelettiques, cardiaques et vasculaires, rendent nécessaire une connaissance précise de son hérité pour permettre une prophylaxie sociale.

SUMMARY

The AA. have studied the pedigree of a family with Marfan's Syndrome (M.S.) including 90 persons of four generations. 37 subjects were examined both from a general and from an ophtalmological point of view. Furthermore reliable informations have been obtained about 13 more subjects related with them. Out of the total of 50 persons about whom the AA. have gathered sufficient evidence, 22 turned out to be affected by « ectopia lentis », 20 by various skeletal malformations, all of them included in the general picture of M.S. In 5 more cases some signs of cardiac involvement have been found. The percentage of affected subjects in the whole family was 40%, whereas the hereditary transmission of this syndrome

appeared to be typical of a presumably single autosomal dominant character.

This is the first report in the literature of a consanguineous marriage between two subjects both affected by M.S. Out of 9 children who were born from this couple, 4 presented the M.S. (2 of them in a particularly severe form), 3 died during infancy, one was a stillborn and only one was a healthy individual.

The number of cases of this syndrome described in the medical literature is in continuous increase. Furthermore the growing prominence it is assuming in general medicine, owing to the skeletal, cardiac and vascular anomalies, stimulates to a more thorough knowledge of its hereditary transmission, in the hope of achieving a useful social prophylaxis.

ZUSAMMENFASSUNG

Die AA. haben den Stammbaum einer vom Marfan Syndrom befallenen Familie studiert, indem man bis auf vier Generationen (90 Personen) zurückgriff. Von diesen wurden 37 einer allgemeinen sowie einer sorgfältigen ophtalmologischen Untersuchung unterzogen; über übrige 13 konnte man verlässliche Informationen einholen. Von 50 Personen, über welche klare Zeugnisse vorlagen, waren 22 von « ectopia lentis » befallen, 20 hatten verschiedene Missbildungen des Skeletts, die im Bereiche des Marfan Syndroms liegen und 5 zeigten Symptome von Herzfehlern.

Der Prozentsatz der kranken im Hinblick auf die gesunden Versuchspersonen betrug 40% und der Fall erblicher Uebertragung dieses Syndroms schien mit einem vermutlich einzigen

autosomisch dominierenden Charakter typisch zu sein.

Zum erstenmale wird in der Literatur der Fall einer Heirat von Blutsverwandten, beide vom Marfan Syndrom befallen, rapportiert. Von den 9 Kindern dieses Paars zeigten 4 das M.S. (wovon 2 in schwerem Ausmasse), 3 starben in frühesten Kindheit, eines war eine Fehlgeburt und nur ein einziges zeigte keine Schäden.

Die ständig wachsende Zahl der Fälle dieses in der medizinischen Literatur beschriebenen Syndroms und die wachsende Wichtigkeit, welche es in der Medizin allgemein hinsichtlich der Missbildungen des Skeletts, des Herzens und der Vascularien einnimmt, erfordern eine genaue Kenntnis seiner erblichen Uebertragung, um eine soziale Prophylaxis zu erreichen.