

# Retinoblastoma in due Sorelle Mononate e in due Gemelle MZ appartenenti alla medesima Fratria

L. Gedda, A. Alfieri

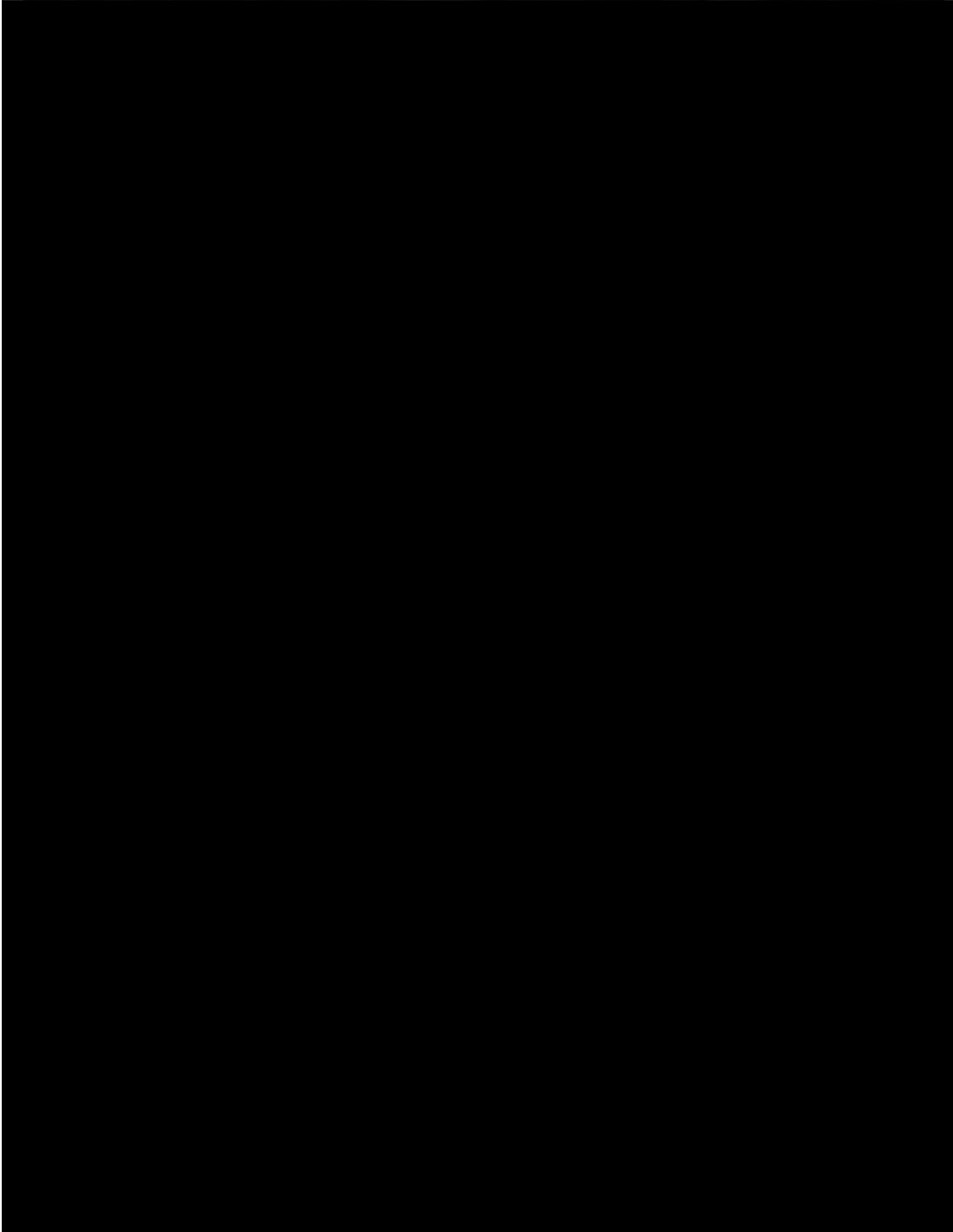
## 1. Introduzione

Il retinoblastoma, o glioma della retina, è una affezione molto rara, segnalata dai vari ricercatori con una frequenza variabile da 1 su 20.700 nascite a 1 su 34.000 nascite (Falls e Neel, 1951; Macklin, 1959; Ogyu, 1959; Vogel, 1954; Griffith e Sorsby, 1944; Hemmes, 1931; Weller, 1941), che si manifesta entro i primi due anni di vita; mostra una lieve prevalenza nel sesso maschile (Klein, Nirankari *et al.*, 1962), è per lo più bilaterale (60% dei casi; Klein, 1962) ed è nella grandissima maggioranza dei casi sporadica (96% dei casi secondo François, 1962, Klein, 1962 ed altri). Sol tanto nel 4% dei casi di retinoblastoma si trova un'incidenza familiare e quindi solo in questi casi, che sono per lo più a localizzazione bilaterale (Sorsby, 1964), si può mettere in evidenza la natura ereditaria dell'affezione. Dai rilievi clinico-statistici sulle famiglie di retinoblastomatosi risulta che quando si verifica per la prima volta un caso di retinoblastoma, si ha un rischio variabile dal 2 al 7% che nasca un altro fratello colpito (Dollfus e Auvert, 1953; Reese, 1954; Falls e Neel, 1951; Macklin, 1959; Sorsby, 1964; François, 1962). Tale rischio viene segnalato come molto più grave da altri AA. (fino al 40% secondo Tucker *et al.*, 1957).

Nei gemelli il retinoblastoma è stato osservato da vari AA.: nella letteratura si trovano riportate finora sei coppie di gemelli MZ colpite con concordanza (in tre di esse il monozigotismo non era accertato con sicurezza; François, 1962) e otto coppie di gemelli DZ con discordanza. Sono segnalati però due casi di gemelli MZ con discordanza (Walker, 1950; Kanter, 1964).

## 2. Nostra casistica

Nei mesi scorsi abbiamo studiato nel nostro Istituto una fratria composta di quattro sorelle, di cui due gemelle MZ, tutte affette da retinoblastoma (Figg. 1, 2, 3, 4 e 5). Una delle sorelle mononate fu da noi studiata anamnesticamente, essendo essa già deceduta; le altre tre, studiate obiettivamente assieme ai genitori, vennero seguite anche a domicilio e furono oggetto di una lezione del nostro corso universitario.



A. PRIMOGENITA: ANTONELLA I. (Fig. 1)

Nata il 25.IX.1957; deceduta il 3.III.1961, all'età di 3 anni e mezzo.

Non ha presentato alterazioni riguardo all'accrescimento ed all'alimentazione. Fu posta diagnosi di retinoblastoma verso i 12 mesi di età, dopo che i genitori avevano notato una tumefazione dell'occhio sinistro con arrossamento e alterazione del visus. L'occhio sinistro fu enucleato verso i 14 mesi; l'esame istologico confermò la diagnosi di retinoblastoma. La bambina è stata bene per un anno senza alcun trattamento ulteriore. Dopo un anno fu notata attraverso la pupilla la comparsa all'occhio destro di una massa biancastra. Furono praticate applicazioni di cobalto che provocarono emorragie endoculari finchè fu praticata enucleazione profonda. Dopo poco tempo la bambina ha presentato i segni di una riproduzione endocranica del tumore con cefalea, vomito, attacchi convulsivi, ed è venuta a morte.

B. SECONDOGENITA: ANTONELLA II (Figg. 2 e 3).

*Anamnesi personale*

Nata il 21.6.1962; deceduta il 16.4.1966. Ricoverata all'Istituto Mendel il 5.2.1966, all'età di 3 anni e mezzo.

Nata a termine da parto eutocico, dalla seconda gravidanza decorsa regolarmente. Allattamento materno. Accrescimento e sviluppo regolari. Varicella ad un anno e mezzo.

Verso i 9 mesi di età è stato notato dai genitori uno strabismo convergente dell'occhio sinistro. Intorno ai due anni essi hanno notato una macchia biancastra che traspariva attraverso la pupilla e si sono accorti che la bambina non vedeva bene. In tale epoca fu diagnosticato retinoblastoma bilaterale, più esteso a sinistra. Fu praticata enucleazione dell'occhio sinistro a tre anni; l'esame biotico dell'occhio asportato avrebbe dimostrato che il retinoblastoma era limitato all'occhio stesso e non infiltrava il nervo ottico. Dopo l'intervento furono fatte applicazioni di radium (5,5 mg  $\times$  10 gg). In tale epoca in OD la lesione era ancora iniziale. Dopo circa 4 mesi si è notata una recidiva locale con tumefazione della regione orbitaria e ingrossamento di un linfonodo preauricolare sinistro. È stata praticata escissione del linfonodo, rontgenterapia profonda e terapia con leukeran per due mesi con regressione locale discreta, ma, al momento del ricovero in Istituto, si notò di nuovo tumefazione palpebrale e della radice del naso verso sinistra e ingrossamento di un linfonodo preauricolare sinistro, nella sede della escissione praticata. Inoltre è comparsa epistassi dalla narice sinistra.

*Esame oculistico obiettivo* (5.2.1966)

O.D. Motilità oculare estrinseca: normale presenza di nistagmo per assenza di fissazione. Motilità oculare intrinseca: pupilla in media midriasi, torpidamente rea-

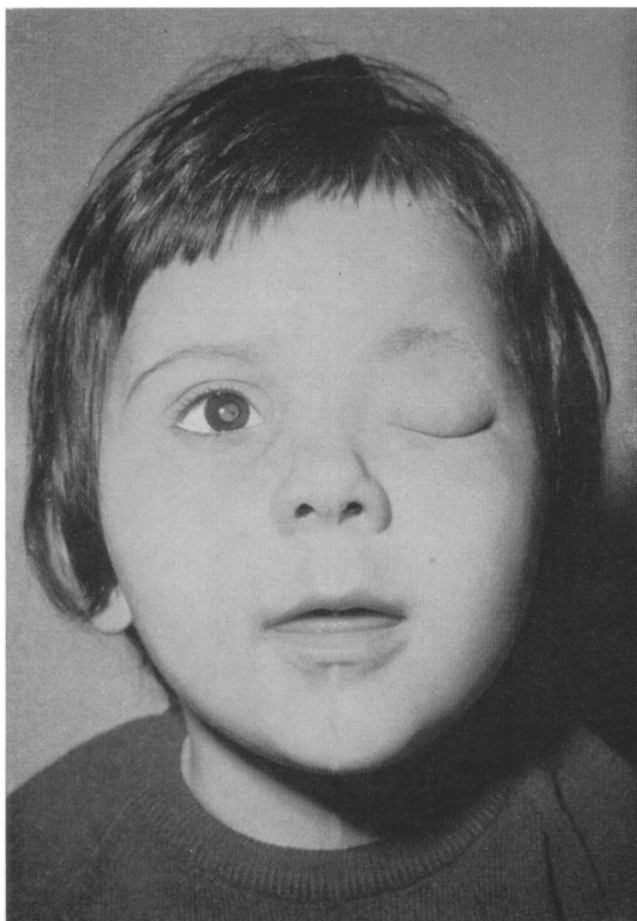


Fig. 3. Antonella II

gente alla luce. Annessi oculari normali. Mezzi diottrici: cornea levigata, trasparente; camera anteriore diminuita di profondità, otticamente neutra; cristallino trasparente; camera vitrea occupata da una massa biancastra; presenza di riflesso bianco in campo pupillare, iride di colore bruno, non si osservano stomi iridei.

*Esame in midriasi medicamentosa:* la cavità vitrea è occupata da una massa bianco-grigiasta trilobata, percorsa da grossi vasi; presenta zone di emorragia.

*Esame oculistico funzionale*

O.D.: visus ridotto alla percezione della luce. Tensione oculare: digitalmente normale.

---

O.S.: presenza di cavità anoftalmica. Tumefazione delle palpebre e della radice del naso con cute di colorito cianotico. Alla palpazione, consistenza duro-elastica.

Presenza di cicatrice lineare preauricolare; palpabili in tale sede due linfonodi duro-elastici poco mobili sui piani profondi, delle dimensioni di una nocciola.

Il decorso ulteriore della malattia è stato sempre seguito, anche a domicilio, da noi direttamente. Dopo circa un mese dal ricovero nell'Istituto Mendel, la bambina ha mostrato un ulteriore progressivo aumento della tumefazione a carico delle palpebre e della regione orbitaria di sinistra, con interessamento anche della radice del naso ed epistassi ripetute dalla narice sinistra. Inoltre, si è osservato un rapido e tumultuoso aumento di volume di linfonodi preauricolari di sinistra, in rapporto a metastasi linfoghiandolari. È poi comparsa una sindrome di irritazione meningea con cefalea violenta, vomito ripetuto, febbre elevata e crisi convulsive. La bambina è venuta a morte il 16.4.1966, all'età di 3 anni e 10 mesi circa.

#### C. TERZOGENITE: CRISTIANA E PAOLA D. (Figg. 2, 4 e 5)

Nate il 27.6.1964, a termine da parto eutocico. Primi atti fisiologici normali. Peso alla nascita, rispettivamente: Kg. 2.700 e Kg. 2.550. Allattamento materno. Accrescimento sempre regolare. Non disturbi alimentari di rilievo. Prima dentizione iniziata a 6 mesi, deambulazione a 12 mesi.

Le gemelle furono visitate a cinque mesi dalla nascita dall'oculista per controllo (data la presenza di retinoblastoma nelle due sorelle maggiori) e, già alla prima visita, Paola risultò affetta da un sospetto glioma della retina a destra, e Cristiana, da un glioma bilaterale più esteso a sinistra. Da allora, le gemelle non hanno praticato alcuna cura; sono però state seguite periodicamente da oculisti. Attualmente, Cristiana avrebbe un visus notevolmente compromesso a sinistra e pressochè normale a destra; Paola, un visus abolito a destra e normale a sinistra. Ricoverate presso l'Istituto Mendel il 5.2.1966, mostravano obiettivamente un peso ed un'altezza normali, in rapporto all'età; dentizione in ordine, condizioni generali buone. L'esame obiettivo dei vari organi ed apparati non indicava alterazioni di rilievo.

Gruppi sanguigni: O N Rh<sub>2</sub> rh.

Cariotipo: 44A + XX

#### I NATA: CRISTIANA (Figg. 2 e 4)

*Esame oculistico obiettivo* (5.2.1966)

O.D.: motilità oculare estrinseca: normale. Motilità oculare intrinseca: pupilla in media midriasi, torpidamente reagente alla luce; annessi oculari normali. Mezzi diottrici: cornea levigata, trasparente, camera anteriore diminuita di profondità, otticamente neutra; cristallino trasparente; la camera vitrea è in parte otticamente

---



Fig. 5. Paola



Fig. 4. Cristiana

neutra; presenza di riflesso bianco in campo pupillare. Iride di colore bruno; non si osservano stomi iridei.

*Esame in midriasi medicamentosa:* l'esame del fondo oculare mette in evidenza una papilla di aspetto soffusamente pallido; nel settore temporale superiore si osserva una massa bianco-grigiastra sporgente nel vitreo, percorsa da grossi vasi; nel settore retinico inferiore è presente una dispersione di pigmento.

O.S.: motilità oculare estrinseca: normale. In posizione ortoforica si osserva presenza di strabismo convergente. Motilità oculare intrinseca: pupilla in media midriasi, torpidamente reagente alla luce; annessi oculari normali. Mezzi diottrici: cornea levigata, trasparente; camera anteriore diminuita di profondità, otticamente neutra, cristallino trasparente; camera vitrea occupata da una massa biancastra; presenza di riflesso bianco in campo pupillare. Iride di colore bruno; non si osservano stomi iridei.

*Esame in midriasi medicamentosa:* la cavità vitrea è occupata da una grossa massa bianco-grigiastra percorsa da vasi; presenza di emorragia recente sulla superficie inferiore.

#### *Esame oculistico funzionale*

O.D.: Visus conservato. Non possibile determinarlo con esattezza per la giovane età della paziente.

O.S.: Visus: forse conservata la percezione alla luce. Tensione oculare: digitalmente normale.

Il 31.5.66 è stata eseguita enucleazione dell'O.S. e il referto istopatologico ha confermato la diagnosi del retinoblastoma.

#### II NATA: PAOLA (Figg. 2 e 5)

##### *Esame oculistico obiettivo (5.2.1966)*

O.D.: aumentato in toto (buphalmo). Motilità oculare estrinseca: normale. Motilità oculare intrinseca: pupilla in midriasi, non reagente alla luce. Annessi oculari: intensa iperemia congiuntivale diffusa. Mezzi diottrici: cornea aumentata nei suoi diametri, diffusamente opaca, edematosa; camera anteriore assente, iride atrofica.

O.S.: Motilità estrinseca: normale. Motilità intrinseca: indeterminabile per irrequietezza della bambina. Annessi oculari: normali. Mezzi diottrici: cornea levigata, trasparente; camera anteriore di profondità normale; cristallino trasparente; camera vitrea otticamente neutra. Iride bruna.

*Esame in midriasi medicamentosa:* (l'esame oculistico dettagliato del fondo oculare non è stato possibile eseguirlo per l'irrequietezza della paziente) si osserva pallore diffuso della papilla; il calibro e il decorso dei vasi retinici non sembrano alterati;

la retina appare diffusamente pallida; si osserva dispersione di pigmento al polo posteriore. Non sembra di osservare masse neoformate.

*Esame oculistico funzionale*

O.D.: Visus spento. Tensione oculare digitalmente aumentata.

O.S.: Visus apparentemente normale. Non è possibile determinarlo con esattezza per la irrequietezza e per la giovane età della paziente. Tensione oculare digitalmente normale.

Il 31.5.66 è stata praticata enucleazione dell'O.D. L'esame istopatologico ha confermato la diagnosi di retinoblastoma.

D. REPERTO FAMILIARE

Il padre e la madre delle probande non sono consanguinei. Il luogo di origine della famiglia paterna (Cittaducale) è diverso da quello della famiglia materna (Roma).

Dei numerosi fratelli e sorelle dei genitori delle probande nessuno presenta malattie del sistema nervoso o neoplasie; è risultato soltanto, fra i numerosi cugini delle pro-

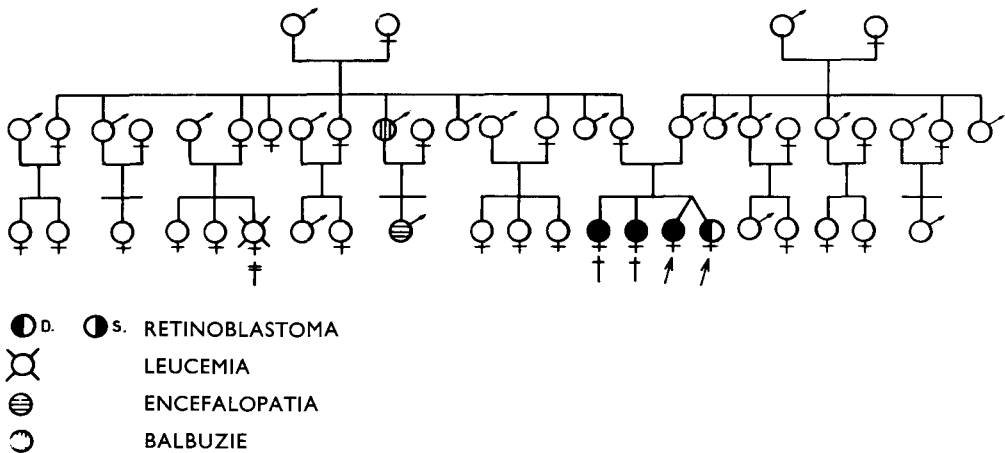


Fig. 6

bande, che una cugina è stata affetta da leucemia acuta, insorta nella prima infanzia, ed è deceduta a 19 mesi; mentre un cugino (figlio di un fratello della madre) presenta encefalopatia congenita, con ritardo mentale e accessi convulsivi.

A detta del padre delle probande, non risulta alcunchè di patologico nella famiglia paterna, nè in quella materna, risalendo con l'indagine per un notevole numero di anni (circa 250 anni).



L'esame neurologico e oculistico del padre è del tutto normale.

Nella madre, è presente una miopia elevata (— 20) solo in O.D. con degenerazioni corio-retiniche del fondo di tipo miopico. O.S. emmetrope.

In entrambi i genitori è stato eseguito il cariotipo su coltura di sangue periferico e si sono ottenuti reperti normali; 44A + XX nella madre e 44A + XY nel padre.

### 3. Discussione

Data l'assoluta prevalenza dei casi sporadici di retinoblastoma, sorge innanzi tutto il problema se l'affezione, sia o meno, ereditaria.

Le ricerche sulla trasmissibilità della malattia si sono potute effettuare in modo più completo solo negli ultimi anni in quanto nel passato l'affezione era sempre letale, mentre di recente, con i progressi della terapia antimitotica, radiante e specialmente con l'enucleazione precoce si è raggiunto un tasso di sopravvivenza del 65-75%. Si è così potuta meglio studiare la ereditarietà della malattia ed i caratteri di trasmissibilità nella prole di soggetti guariti e sopravvissuti.

In alcune famiglie la malattia si manifesta con ereditarietà di tipo autosomico dominante ed il rischio di trasmissione teorico (50%) si dimostra esatto: considerando infatti tutte le famiglie di retinoblastomatosi guariti con almeno due figli, dei quali uno colpito, François (1962) in 30 fratrie così individuate ha rilevato 37 soggetti colpiti e 31 sani e fa notare come in tal caso la malattia si manifesta in un tasso maggiore di quello previsto (50%) presumibilmente per una limitazione volontaria delle nascite attuata nelle famiglie colpite.

Sono inoltre riportati dei casi familiari con trasmissione diretta della malattia alla prima e seconda generazione (Griffith e Sorsby, 1944).

Nè si può dubitare della dominanza dell'affezione, se si esaminano i casi di Townsend (1939: una donna ha avuto due figli colpiti, da due mariti successivi), di Lukens (1908: due fratelli sposati con due donne non consanguinee hanno avuto ciascuno un figlio colpito), di Coggi (1947: un uomo ha avuto dalla prima moglie tre figli colpiti e dalla seconda tre figli sani) e di Bassow (1934: una donna ha avuto tre figli sani dai primi due mariti e due figli colpiti e uno sano dal terzo marito).

Da questi dati risulterebbe dimostrata la eredità del retinoblastoma con carattere dominante. Vi sono però da considerare altri rilievi che depongono diversamente.

Innanzitutto alcuni malati con retinoblastoma, guariti e sopravvissuti, hanno avuto numerosi figli sani: si ritrovano nella letteratura 56 casi di gliomatosi con una figliolanza di 131 bambini, tutti sani (François, 1962).

Inoltre in alcune casistiche la prole dei gliomatosi guariti risulta colpita con un tasso di incidenza del 18-20%: sempre il François considera la figliolanza di 86 soggetti colpiti in modo sporadico dal retinoblastoma (senza peraltro distinguere se colpiti da forma mono o bilaterale) nei quali il rischio di trasmissione è risultato del 26% (23 figli colpiti) e la prole è stata colpita in ragione del 18% (23 casi su un totale di 175 figli).

Valori molto simili riportano anche Wieneer, Reese e Hyman (1963), i quali hanno osservato, nei gliomatosi sopravvissuti, il 20% dei figli colpiti.

Data, quindi, la discordanza nella percentuale di trammissibilità della malattia osservata dai vari AA. nelle diverse casistiche, alcuni (Falls e Neel, 1951; Manchester, 1961) sono portati ad ammettere al riguardo della ereditarietà due tipi di ereditarietà del retinoblastoma: un tipo con carattere ereditario autosomico dominante tipico, come si rileva nei casi con alta familiarità e con discendenza colpita nel 50% e in una piccola percentuale (10-20%) dei casi sporadici unilaterali con prole, colpita nel 40-50% e da considerare come mutazioni dominanti (Vogel, 1957; Klein 1962); e un tipo sporadico costituito per lo più da casi unilaterali isolati.

Può essere avanzata l'ipotesi di una dominanza irregolare, con penetranza incompleta e variabile (François, 1962), nell'ambito della quale la bilateralità o unilateralità dell'affezione giocherebbero un ruolo molto importante nella percentuale di trasmissione e di espressività. D'altro lato, che esistano vari gradi di espressività del gene della malattia si desume dal fatto che da genitori sani (ma genotipicamente tarati) nascono vari figli colpiti e dagli studi sulla mono o bilateralità della localizzazione morbosa. La bilateralità è presente nel 49% (François, 1962) o nel 60% (Vogel, 1957) dei casi familiari e nel 22% dei casi sporadici (Dollfuss e Auvert, 1953; Kaelin, 1955); essa è molto più frequente nelle famiglie colpite in più membri e si accentua notevolmente col succedersi delle generazioni (33% nei casi di I generazione, 62% nei casi di II generazione, 75% nei casi di III generazione) (François, 1962).

Lo studio di eventuali alterazioni cromosomiche nelle famiglie e nei soggetti con retinoblastoma effettuato nei leucociti circolanti sia nelle forme sporadiche sia in quelle con familiarità, non ha dimostrato variazioni nel numero o nella morfologia (17 casi studiati da Wiener, Reese e Hyman nel 1963). È stato di recente segnalato un caso di retinoblastoma verificatosi in una bambina con sindrome di Down con cariotipo XXX e trisomia 21, da R. W. Day *et al.* (1964).

Su sei casi recentemente studiati da Lele, Penrose e Stallard (1963), solo in uno è stata osservata una costante alterazione cromosomica consistente in delezione delle braccia più lunghe di un grosso acrocentrico (classificabile come cromosoma 15) presente nelle colture di leucociti, di tessuto congiuntivale, di fibroblasti e di cellule tumorali prelevate con l'intervento.

Interessante anche l'osservazione di Bosch (1958), che descrive un caso di retinoblastoma riportabile ad effetto mutageno dei raggi X.

Si può pensare che la malattia sia dovuta alla mutazione di un gene avvenuta nel malato stesso o in uno dei genitori apparentemente sano e che può trasmetterlo alla prole.

Non è dato ancora di conoscere sotto quale forma si trasmetta la tara ereditaria stessa (alterazione molecolare, enzimatica, malformativa) e certamente questa conoscenza faciliterebbe l'interpretazione dell'espressività della malattia anche in rapporto a fattori ambientali (infezioni, traumi ostetrici, ecc).

La fratria da noi osservata, così gravemente colpita con insorgenza precoce nel

primo anno di vita e con localizzazione bilaterale in tre sorelle su quattro sta a dimostrare la ereditarietà e la penetranza della malattia. Uno dei due genitori, entrambi clinicamente sani, è sicuramente portatore della tara morbosa; difficile è stabilire chi dei due sia il portatore perchè mancano altri rilievi familiari nell'albero genealogico. Va tenuto forse in conto che la madre ha una grave miopia monolaterale con conseguenti degenerazioni corio-retiniche spiccate. Non abbiamo riscontrato alterazioni cromosomiche nel cariotipo delle gemelle e dei genitori.

Di grande rilievo è anche il fatto che la fratria osservata comprende due gemelle nelle quali la diagnosi di monozigotismo è stata sicuramente accertata e quindi la nostra casistica va ad accrescere il numero dei casi di retinoblastoma concordante in gemelli MZ e nello stesso tempo vale a dimostrare la diversa espressività dell'affezione stessa in quanto in una delle due gemelle la lesione è manifesta monolateralmente.

Non è possibile spiegare come mai la fratria da noi considerata risulti colpita nel 100% e non nel 50% come dovrebbe essere se uno dei genitori fosse portatore di una mutazione dominante. Si potrebbe ritenere che casualmente ancora non si sia manifestata la percentuale di figliolanza sana oppure che entrambi i genitori siano portatori della tara morbosa.

### Riassunto

Gli AA. riportano il caso di una fratria comprendente 4 bambine, delle quali due gemelle MZ, tutte affette da retinoblastoma (tre con lesione bilaterale e una con lesione monolaterale).

Vengono considerati i dati riportati nella letteratura sulla ereditarietà della malattia, che non si manifesta secondo gli schemi di una dominanza regolare, e viene discussa l'interpretazione genetica nella fratria osservata.

### Bibliografia

- BASSOW L. (1934). Contribution à l'étude de l'histogenèse des tumeurs rétinienne. Thèse, Strasbourg.  
BOSCH (1958). *cit.* François 1962.  
BRINDLEY B. I., COLLINS J. D. (1962). Bilateral retinoblastoma in identical twins. *Arch. Ophthalm.*, **65**: 37.  
COGGI U. (1947). *Arch. Klaus. Stift. Vererbungsforsch.*, **22**: 123. *cit.* François 1962.  
DAY R. W. *et al.* (1964). XXX, 21 trisomy and retinoblastoma. *Lancet*, **2**: 154.  
DOLLFUS M. A., AUVERT B. (1953). Le Gliome de la Rétine et les Pseudogliomes. *Masson Ed.*, Paris.  
DREWS R. C. (1962). Transmission of retinoblastoma by non affected members of a family. *Arch Ophthalm.*, **68**: 329.  
FALLS H. S., NEEL J. V. (1951). Genetics of retinoblastoma. *Arch. Ophthalm.*, **46**: 367.  
FRANÇOIS J. (1958). L'Hérédité en Ophtalmologie. *Masson Ed.*, Paris.  
— (1962). Tumori Oculari Maligni. In L. Gedda: De Genetica Medica, VI, 224, *Ed. Ist. Mendel*, Roma.  
GRIFFITH A. H., SORSBY A. (1944). The genetics of retinoblastoma. *Brit. J. Ophthalm.*, **28**: 279.  
HEMMES G. D. (1931). *Klin. Mbl. Augenheilk.*, **86**: 331. *cit.* François 1962.  
— *et al.* (1964). The possibility of development of retinoblastoma in children from families in which this disease has occurred. *Nederl. T. Geneesk.*, **108**: 1906.
-

- KAELIN A. (1955). *Arch. Klaus. Stift. Vererbungsforsch.*, **30**: 263.  
KANTER Y. C. (1964). Retinoblastoma occurring in one pair of identical twins. *Arch. Ophthalm.*, **72**: 783.  
KLEIN D. (1958). The genetic questionnaire. *J. Genet. Hum.*, **6**: 245.  
— (1962) *J. Genet. Hum.*, **11**: 72.  
LAURENT C. (1960). Genetics of retinoblastoma. *Bull. Soc. Ophthal. Franc.*, **2**: 82.  
LELE K. P. *et al.* (1963). Chromosome deletion in a case of retinoblastoma. *Ann. Hum. Genet.*, **27**: 171.  
LUKENS C. (1908). *J. Ophthal. Otolaryng.*, **3**: 1.  
MACKLIN M. T. (1959). Inheritance of retinoblastoma. *Arch. Ophthalm.*, **62**: 842.  
— (1960). *Amer. J. Hum. Genet.*, **12**: 1.  
MANCHESTER P. T. (1961). Retinoblastoma among offspring of adult survivors. *Arch. Ophthalm.*, **65**: 546.  
NIRANKARI M. S. *et al.* (1962). Retinoblastoma. Genetics and report of a family. *Amer. J. Ophthalm.*, **53**: 523.  
NEEL J. V., FALLS H. F. (1951). *Science*, **114**: 419.  
OGYU H. (1959). *Acta Soc. Ophthal. Jap.*, **63**: 2702. *cit.* François 1962.  
REESE A. B. (1954). Frequency of retinoblastoma in progeny of parents who have survived the disease. *Arch. Ophthalm.*, **52**: 815.  
SMITH S. M., SORSBY A. (1958). Retinoblastoma: some genetic aspects. *Ann. Hum. Genet.*, **23**: 50.  
SORSBY A. (1964). Hereditary affections of the retina and choroid. *A. Ge. Me. Ge.*, **XIII**: 20.  
STALLARD H. B. (1936). *Brit. Med. J.*, **2**: 962.  
TOTSUKA K. *et al.* (1964). Occurrence of bilateral retinoblastoma in 3 siblings. *J. Clin. Ophthalm.*, **18**: 134.  
TOWNSEND J. F. (1939). *Scot. Med. J.*, **32**: 75.  
TUCKER D. P. *et al.* (1957). *Arch. Ophthalm.*, **57**: 532.  
VOGEL F. (1954). Über Genetik und mutations-rate des Retinoblastoms. *Z. Mensch. Vererb. Konstitutionsl.*, **32**: 308.  
— (1957). Neue untersuchungen zur Genetik des Retinoblastoms. *Z. Mensch. Vererb. Konstitutionsl.*, **34**: 205.  
WIENER S. *et al.* (1963). Chromosome studies in retinoblastoma. *Arch. Ophthalm.*, **69**: 311.  
WELLER C. V. (1941). *Cancer Res.*, **1**: 517. *cit.* François 1962.

## SUMMARY

A sibship is reported, including four female children, two of which MZ twins, all affected by retinoblastoma (the lesion being bilateral in three of them, and unilateral in a fourth one). The literature on the heredity of the condition is considered; the latter does not appear to be inherited as a regular dominant. Finally its genetic interpretation in the observed sibship is considered.

## RÉSUMÉ

Les AA. rapportent le cas d'une fratrie comprenant quatre filles, dont deux jumelles MZ, toutes atteintes de rétinoblastome (la lésion étant bilatérale en trois cas, et monolatérale dans un quatrième). Les AA. considèrent la bibliographie sur l'hérité de la maladie, qui ne paraît pas se transmettre suivant une dominance régulière, et en discutent l'interprétation génétique dans la fratrie observée.

## ZUSAMMENFASSUNG

Verf. bringen den Fall einer Sippe, in der 4 Mädchen, darunter ein EZ-Paar, an einem Retinoblastom leiden (die Läsion war in drei Fällen bilateral, in einem Falle monolateral). Es folgt eine Betrachtung der in der Literatur angeführten Daten über die Vererbung der Krankheit, die nicht den Schemen der regelmässigen Dominanz folgend auftritt, weshalb die genetische Ausdeutung der Sippenbeobachtung zu erörtern bleibt.