

**Sulla ereditologia delle mesenchimopatie reattive  
(cosidette malattie del collagene)**

**IV - RICERCHE SULLA PREDISPOSIZIONE GENETICA  
ALLA TROMBOENDOANGIOITE OBLITERANTE**

di

*G. G. Neri Serneri e V. Bartoli*

Gli studi più recenti hanno sufficientemente chiarito il quadro clinico e anatomicopatologico della tromboendoangiite obliterante (T.O.), dimostrando essere questa una affezione sistematica di tutto l'apparato vascolare, non limitandosi il processo morboso ai soli vasi delle estremità, come appariva dalle prime descrizioni di Winwarter e di Bürger, ma potendo interessare qualsiasi distretto vascolare, spesso con invasione progressiva. Oscuri tuttavia ne rimangono i momenti etiopatogenetici e, di volta in volta, vengono invocati l'infezione (Horton e Dorsey), gli spasmi vascolari (Spielmeyer, Sternberg, Nordmann), l'orientamento endocrino (Oppel, Bahl, Bastai, Loewe e Lencke), il sistema nervoso (Saunders-Plasmann), i traumi (Wagner e Nenner; Riedel), i fattori ematici « trombofilici » (Bielschowsky) e infine il tabagismo (Silbert, Barker) quali possibili agenti etiologici della T.O. Nessuno di questi, tuttavia, si è dimostrato essere la causa prima della T.O., sebbene possa, nel singolo caso, rivestire il ruolo di cofattore favorente, scatenante o aggravante.

Poichè sono ignoti i momenti etiologici della T.O., appare utile indagare su tutti quei fattori che possono avere importanza nell'instaurarsi della malattia. Uno dei principali, se non il principale, è il substrato organico reattivo, cioè la « costituzione » individuale. L'importanza di una particolare disposizione nell'instaurarsi della T.O. è stata da molti AA. sentita fin dalle prime ricerche sulla etiopatogenesi della malattia. Sebbene sia ormai completamente caduta l'opinione che la T.O. sia legata ad un fattore razziale, tuttavia l'esistenza di un fattore individuale di disposizione è ammesso dalla grande maggioranza degli studiosi (Llaverò, Plath, Spatz, Straussler, Friedmann e Scheinker, Santucci e Bianchi, Schörcher, v. Verschuer etc.). Tale disposizione è stata tuttavia variamente intesa dai diversi AA.: come una meopragia mesenchimale e ipoplasia vascolare (la « Mesenchymsschwäche » di Sternberg), come una congenita mancanza di resistenza della parete vasale (angeborene Wiederstandslösingkeit der Gefässwand di Esterichi), come un aumento congenito della

irritabilità vascolare (Steigerung der Erregbarkeit di Neuberger, e di Assmann) o infine come una costituzionale labilità del sistema vascolare (Santucci e Bianchi).

Le numerose osservazioni di casi multipli famigliari di T.O. stanno a sostegno della esistenza di un fattore genetico di predisposizione alla malattia.

La prima descrizione di T.O. in due fratelli è quella di Goldflam del 1835 alla quale sono seguite, sempre nello stesso anno quelle di Weiss e di Sternberg. Dopo di queste, numerose altre comunicazioni sono note. Ricordiamo le famiglie di Borchart, di Idelsen, di Rechtmann, di Samuels, di Straussler, di Parkes Weber e di Parkes Weber e Huber, di Wilensky e Collens, di Higier, di Friedmann e di Friedmann e Scheinker, di Lange e Spatz, di Neimeyer, di Pässler, di Lian, Puech e Vian, di Brown, di Meyer, di Martorell e di Biddlestone e Lefevre, tutte con due casi di T.O.

Famiglie con tre casi sono quelle descritte da v. Zoëge Manteuffel, da Samuels (due famiglie) e da Meyer.

Infine ricordiamo le famiglie di Meszaros e di Fugazzola, nella prima delle quali erano affetti da T.O. sei fratelli, la madre e un fratello della madre, mentre niente si rilevava a carico della linea paterna; nella seconda cinque fratelli e una sorella su nove figli erano colpiti da T.O. Degno di rilievo è il fatto che i genitori, sani, erano cugini primi.

Le osservazioni gemellari sono quanto mai scarse: ci consta di una sola coppia di gemelli MZ con concordanza di malattia, descritta da Meulengracht e Ollgaard, mentre v. Hasselbach osserva discordanza in una coppia di gemelli di sesso maschile, tuttavia l'A. non specifica se trattasi di una coppia MZ o DZ.

Benchè sia comunemente ammessa dalla maggioranza degli AA. l'esistenza di un fattore di predisposizione alla malattia di Bürger, non ci sono note, almeno in Italia, ricerche genetiche sistematiche rivolte ad accertare l'esistenza di un tale fattore diatesico, a definirne le caratteristiche e a delimitarne i rapporti con le altre predisposizioni note, quali la diatesi allergica (disreattiva edematopomfoide) e la diatesi mesenchimosa.

Abbiamo pertanto voluto condurre questo studio sperando di poter recare un modesto contributo ad una maggior conoscenza dei fattori patogenetici della trombo-endoangiote obliterante.

#### Raccolta del materiale

1. *Probandi con T.O.* La presente ricerca è stata condotta su 25 famiglie ottenute partendo da 36 soggetti con T.O., ricoverati nell'Istituto di Patologia Medica di Firenze dal 1951 al marzo 1955. Dei rimanenti nove probandi e delle loro rispettive famiglie non è stato tenuto conto, poichè, per motivi diversi (cambiamento di domicilio, morte del paziente, scarsa collaborazione da parte del paziente e dei suoi famigliari, genitori ignoti) non fu possibile procedere ad una accurata indagine.

Tutte le famiglie esaminate risiedevano in Firenze e nella provincia. L'indagine si è svolta dal novembre 1954 al giugno 1955. In questo studio venivano esaminati il probando, i suoi figli, fratelli, genitori, e, nei limiti del possibile, i fratelli dei genitori e i nonni sia paterni che materni.

Il primo contatto con la famiglia in esame era stabilito dalle Assistenti Sociali, che intervistavano il paziente e i vari membri della famiglia illustrando lo scopo della ricerca, al fine di ottenere il consenso alla nostra successiva visita a domicilio.























Questa consisteva nella raccolta di una accurata anamnesi famigliare, e nell'esame clinico dei famigliari presenti. La diagnosi del probando risultava dalla cartella clinica riferentesi al ricovero in Istituto, quella dei fratelli e dei genitori viventi era posta in seguito al nostro esame clinico o dopo aver sottoposto questi soggetti ad ulteriori esami nel nostro Istituto. Per i parenti deceduti o per quelli che non fu possibile esaminare, la diagnosi era formulata sulla base di una sicura anamnesi, molte volte interrogando anche il medico del luogo o, per quelli che erano stati ricoverati in ambiente ospedaliero, ottenendo informazioni dai medici curanti. Se in alcuni casi, in special modo per i nonni e per i collaterali ascendenti, non si poteva giungere ad una raccolta esauriente dei dati, l'individuo o gli individui in esame non venivano considerati.

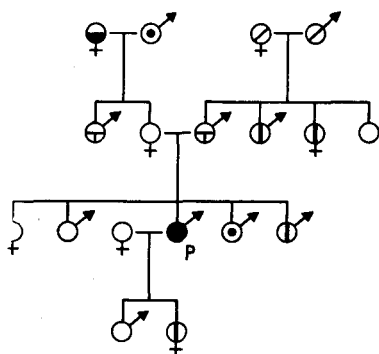
Nell'indagine famigliare anamnestica e nell'esame clinico veniva ricercata la presenza di T.O. e di eventuali altri disturbi vascolari, di apoplessia cerebrale (ictus e trombosi cerebrale) di malattie reumatiche (reumatismo acuto primario, reumatismo cronico primario), di malattie allergiche (asma, orticaria, rinite vasomotoria e edema di Quincke), di manifestazioni mesenchimosiche (artrosi, varici, ernie, epistassi giovanile, ecchimosi spontanee etc.).

2. *Soggetti di controllo.* Contemporaneamente veniva condotta una analoga indagine su alcune famiglie di controllo. Queste erano costituite da due gruppi di famiglie: un primo formato da 25 famiglie ottenute partendo da altrettanti probandi ricoverati nell'Istituto di Patologia medica perchè colpiti da arteriosclerosi obliterante delle estremità, e un secondo gruppo costituito da 300 famiglie usando come probandi un gruppo di ricoverati per malattie infettive acute (principalmente salmonellosi, brucellosi, virosi, sepsi, polmoniti, meningiti), croniche (malaria, lue) e per psiconevrosi.

L'indagine è stata condotta seguendo gli stessi criteri che ci hanno guidato nella raccolta dei dati sui famigliari dei soggetti con tromboendoangiite obliterante.

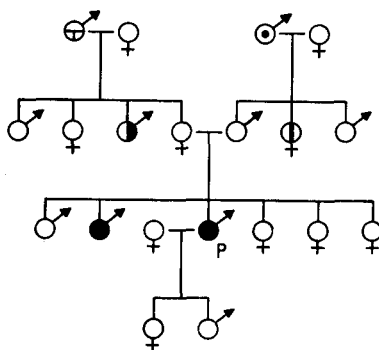
#### SIMBOLI USATI

- |   |   |   |
|---|---|---|
|   |   | Tromboendoangiite obliterante.                          |
|  |  | Reumatismo acuto primario.                              |
|  |  | Reumatismo cronico primario.                            |
|  |  | Apoplessia cerebrale in età inferiore ai 55 anni.       |
|  |  | Apoplessia cerebrale in età superiore ai 55 anni.       |
|  |  | Manifestazioni allergiche.                              |
|  |  | Cardiopatia valvolare di non sicura origine reumatica.  |
|  |  | Claudicatione intermittente di etiologia non accertata. |
|  |  | M. di Raynaud.  |
|  |  | Manifestazioni mesenchimosiche.                         |
|  |  | Nulla si sa rispetto ai caratteri in esame.             |



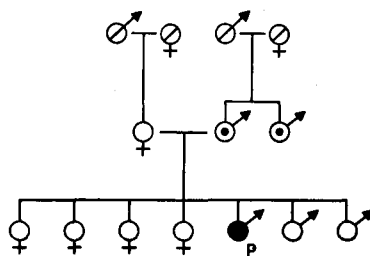
Albero n. 1 - Fam. G.

- P = Giulio G. di 34 a. Tromboendoangiote obliterante iniziata a 32 a. Nell'infanzia ha sofferto di epistassi giovanile recidivante.
- 1/I = Ernesta R. in T. Affetta da reumatismo cronico primario insorto sui 30 a.
- 2/I = Piero T. Deceduto per apoplezia cerebrale a 54 a.
- 1/II = Marco T. Deceduto per apoplezia cerebrale a 62 a. Iperteso.
- 3/II = Antonio C. Deceduto per apoplezia cerebrale a 60 a.
- 4/II = Mario G. Portatore di ernia inguinale bilaterale.
- 5/II = Giovanna G. Affetta da varici agli arti inferiori.
- 2/III = Giuseppe G. Affetto da ulcera duodenale.
- 5/III = Luigi G. Affetto da ulcera gastroduodenale. Deceduto per apoplezia cerebrale a 49 a. Varici agli arti inferiori.
- 6/III = Giacomo G. Sofferente di epistassi giovanile recidivante.
- 2/IV = Anna G. Sofferente di lomboartrite con sciatalgia.



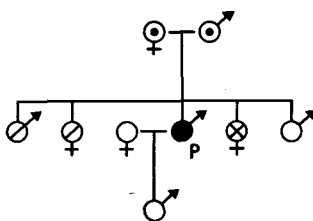
Albero n. 2 - Fam. M.

- P = Fernando M. di 39 a. Tromboendoangiote obliterante dell'arto inferiore sinistro iniziatosi a 38 a.
- 1/I = Pietro P. Deceduto per apoplezia cerebrale a 69 a.
- 3/I = Fernando M. Deceduto per apoplezia cerebrale a 54 a.
- 3/II = Aldo P. Reumatismo acuto primario a 8 a.
- 5/II = Luigi M. Deceduto all'età di 49 a. per embolia polmonare in corso di tromboflebite della gamba sinistra.
- 6/II = Piera M. Affetta da varici agli arti inferiori.
- 2/III = Enrico M. Affetto da tromboendoangiote obliterante agli arti inferiori iniziata a 37 a.



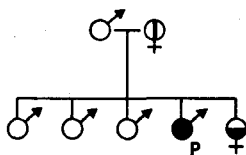
Albero n. 3 - Fam. T.

- P = Alfredo T. di 47 a. Tromboendoarteriosclerosi obliterante diffusa, iniziata a 41 a. con primitivo impegno dei vasi cerebrali e successivamente degli arti. Emiplegia destra e monoplegia sinistra. Periartrite della spalla. Ulcera gastroduodenale.  
 2/II = Mario T. Deceduto a 46 a. per apoplezia cerebrale.  
 3/II = Libero T. Deceduto a 40 a. per apoplezia cerebrale.



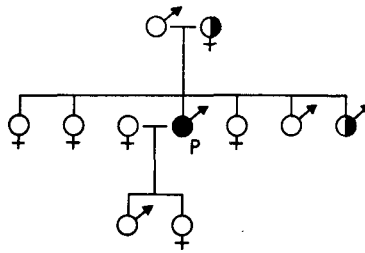
Albero n. 4 - Fam. M.

- P = Mario M. di 35 a. Tromboendoarteriosclerosi obliterante dell'arto inferiore destro iniziata a 34 a.  
 1/I = Gina A. Deceduta per apoplezia cerebrale a 55 a.  
 2/I = Amedeo M. Deceduto per apoplezia cerebrale a 48 a.  
 5/II = Ida M. Sofferente di asma bronchiale.



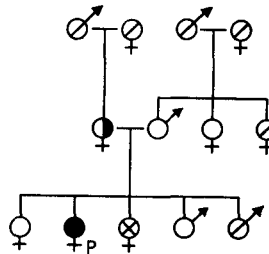
Albero n. 5 - Fam. C.

- P = Luigi C. di 41 a. Tromboendoarteriosclerosi obliterante iniziata a 39 a.  
 2/I = Virginia T. in C. Affetta da varici agli arti inferiori.  
 5/II = Paola C. Affetta da reumatismo cronico primario dall'età di 32 a.



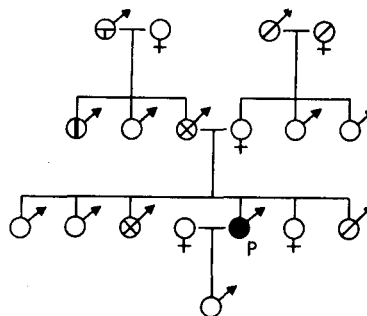
Albero n. 6 - Fam. M.

- P = Amos M. di 47 a. Tromboendoangiite obliterante degli arti inferiori e superiori iniziata a 37 a.  
 2/I = Maria T. in M. Reumatismo acuto primario a 12 a. Cardiopatia mitralica.  
 7/II = Carlo M. Reumatismo acuto primario a 9 a. Cardiopatia mitralica.



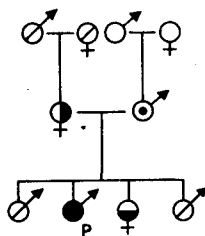
Albero n. 7 - Fam. P.

- P = Maria P. Tromboendoangiite obliterante iniziata a 34 a.  
 1/II = Laura B. in P. Reumatismo acuto primario a 12 a. Insufficienza mitralica.  
 3/III = Piera P. Sofferente di orticaria.



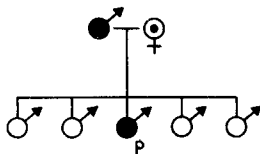
Albero n. 8 - Fam. M.

- P = Bruno M. di 28 a. Tromboendoangiite obliterante degli arti inferiori insorta all'età di 26 a., preceduta per circa un anno da reumatologie diffuse. Epistassi giovanile recidivante nell'infanzia.  
 1/I = Angelo M. Deceduto per apoplezia cerebrale a 76 a.  
 1/II = Sabatino M. Affetto da varici agli arti inferiori.  
 3/II = Gino M. Sofferente di rinite vasomotoria e asma bronchiale.  
 3/III = Luigi M. Rinite vasomotoria, orticaria, asma bronchiale.



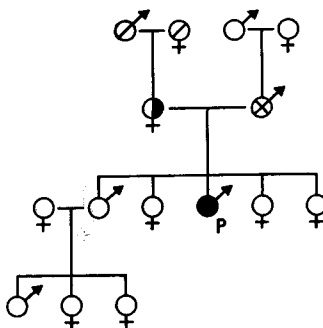
Albero n. 9 - Fam. C.

- P = Emilio C. di 38 a. Tromboendoangiote obliterante degli arti inferiori e superiori iniziata a 35 a. Eri-  
nia inguinale sinistra.  
1/II = Domenica B. in C. Reumatismo acuto primario a 11 a.  
2/II = Alberto C. Deceduto per apoplezia cerebrale a 44 a.  
3/III = Giovanna C. Reumatismo cronico primario dall'età di 33 a.



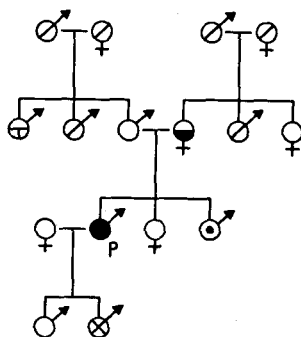
Albero n. 10 - Fam. N.

- P = Silvio N. di 42 a. Tromboendoangiote obliterante degli arti inferiori e superiori insorta a 41 a. Reu-  
matalgie diffuse per circa un anno a 37 a.  
1/I = Pietro N. Tromboendoangiote obliterante degli arti inferiori insorta a 37 a. (vedi testo).  
2/I = Anna P. in N. Deceduta per apoplezia cerebrale a 54 a. Ipertesa.



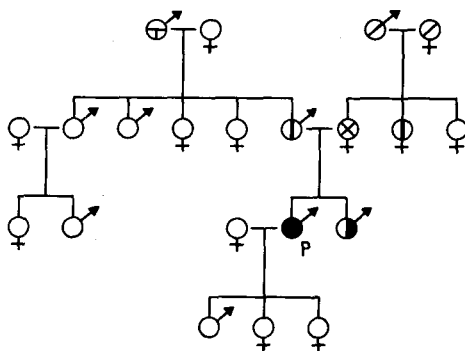
Albero n. 11 - Fam. B.

- P = Angelo B. di 43 a. Tromboendoangiote obliterante da quattro a.  
4/I = Giustina S. in B. Reumatismo cronico primario iniziato a 40 a.  
1/II = Giulia B. Reumatismo acuto primario a 14 a. Cardiopatia mitralica.  
2/II = Pietro B. Affetto da rinite vasomotoria e asma bronchiale.



Albero n. 12 - Fam. P.

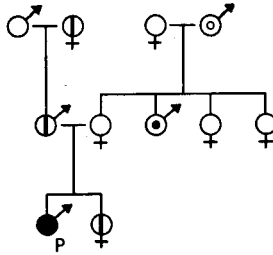
- P = Ernesto P. di 46 a. Tromboendoangiite obliterante degli arti inferiori insorta a 42 a.  
 1/II = Lino P. deceduto a 69 a. per apoplezia cerebrale. Iperteso.  
 4/II = Adele S. in P. Reumatismo cronico primario insorto a 45 a.  
 4/III = Giuseppe P. Deceduto per apoplezia cerebrale a 43 a. Iperteso.  
 2/IV = Giorgio P. Pollinosi.



Albero n. 13 - Fam. T.

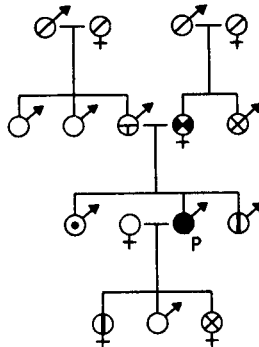
- P = Giovanni T. di 34 a. Tromboendoangiite obliterante generalizzata preceduta da flebite migrante, insorta a 31 a.  
 1/I = Giulio T. Deceduto a 71 a. per apoplezia cerebrale.  
 6/II = Mario T. Ulcera gastroduodenale. Ernia inguinale.  
 7/II = Santina F. in T. Varici agli arti inferiori. Asma bronchiale.  
 8/II = Agostina F. Varici agli arti inferiori.  
 5/III = Guido T. Reumatismo acuto primario a 13 a. Vizio combinato mitro-aortico.





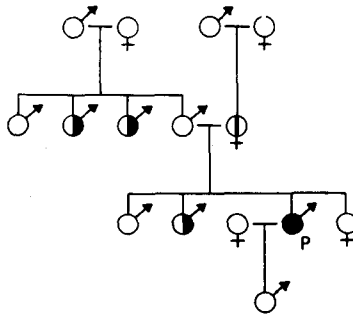
Albero n. 14 - Fam. P.

- P = Alessandro P. di 25 a. Tromboendoangiite obliterante degli arti e probabilmente delle coronarie. Infarto del miocardio. La malattia è iniziata da circa 1 a.
- 2/I = Anna M. in P. Varici agli arti inferiori. Ecchimosi spontanee.
- 4/I = Giovanni S. Claudicazione intermittente e gravi fenomeni distrofici (gangrena al piede sin.) all'arto inf. sinistro insorti a 54 a.
- 1/II = Franco P. Ernia inguinale bilaterale e varici degli arti inf.
- 3/II = Agostino S. Deceduto per apoplezia cerebrale a 52 a.
- 2/III = Pierina P. Varici agli arti inferiori.



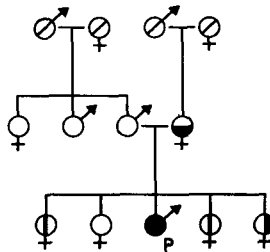
Albero n. 15 - Fam. B.

- P = Giordano B. di 48 a. Tromboendoangiite obliterante generalizzata con impegno dei vasi cerebrali e di quelli degli arti, da 7 a. Varici agli arti inferiori.
- 3/II = Giuseppe B. Dall'età di 60 a. ripetuti episodi vascolari cerebrali.
- 4/II = Maria N. in B. Portatrice di cardiopatia valvolare ben compensata. Deceduta improvvisamente per probabile infarto del miocardio a 64 a.
- 5/II = Giorgio N. Asma bronchiale. Orticaria.
- 1/III = Piero. Ripetuti episodi vascolari cerebrali con comparsa di paresi transitorie, insorti per la prima volta a 55 a.
- 4/III = Gualtiero B. Epistassi giovanile recidivante.
- 1/IV = Anna B. Varici agli arti inferiori.
- 3/IV = Grazia B. Pollinosi.



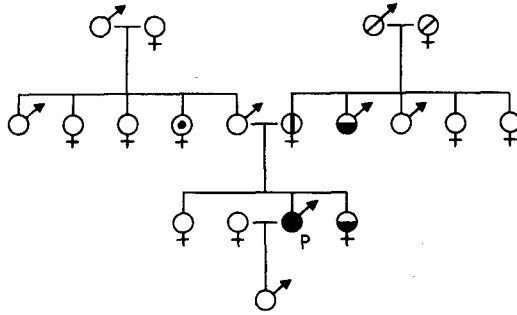
Albero n. 16 - Fam. M.

- P = Mario M. di 42 a. Tromboendoangiite obliterante dei quattro arti e probabilmente delle coronarie. Infarto del miocardio a 40 a. La malattia iniziò a 28 a.
- 2/II = Luigi M. Reumatismo acuto primario a 12 a. Doppio vizio mitralico.
- 3/II = Angelo M. Reumatismo acuto primario a 15 a. Stenosi mitralica.
- 5/II = Irene P. in M. Varici agli arti inferiori. Lomboartrosi.
- 2/III = Piero M. Reumatismo acuto primario a 10 a. Steno-insufficienza mitralica.



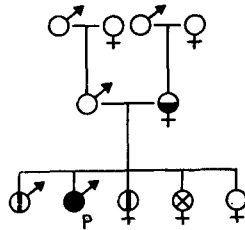
Albero n. 17 - Fam. M.

- P = Turiddu M. di 43 a. Tromboendoangiite obliterante insorta a 41 a.
- 4/II = Piera B. in M. Sofferente di reumatismo cronico primario dall'età di 38 a. Deceduta a 64 a. per apoplessia cerebrale.
- 1/III = Evelina M. Varici agli arti inferiori. Artrosi dei ginocchi. Calcolosi epatica.
- 4/III = Giulia M. Lombo e coxoartrosi. Ecchimosi spontanee.
- 5/III = Angela M. Reumatismo acuto primario a 8 a. Stenosi mitralica embolizzante. Emiplegia destra da embolia cerebrale.



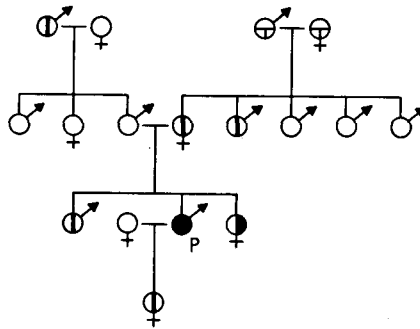
Albero n. 18 - Fam. B.

- P = Ottavio B. di 44 a. Tromboendoangiite obliterante generalizzata. Infarto del miocardio. Tetraplegia. La malattia iniziò a 38 a.
- 4/II = Ida B. in A. Deceduta per apoplezia cerebrale a 52 a.
- 5/II = Alessandro B. Deceduto a 54 a. per probabile infarto del miocardio. Da molti anni sofferente di angina pectoris.
- 6/II = Rosa M. in B. Ernia ombelicale.
- 7/II = Guido M. Reumatismo cronico primario insorto a 45 a.
- 4/III = Giuseppe B. Affetto da reumatismo cronico primario dall'età di 43 a.



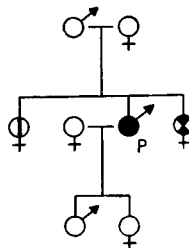
Albero n. 19 - Fam. Z.

- P = Piero Z. di 26 a. Tromboendoangiite obliterante da circa un anno con interessamento della pedidia e della tibiale anteriore di destra.
- 2/II = Rosa C. in Z. Reumatismo cronico primario insorto a 50 a.
- 1/III = Aldo Z. Epistassi ernia, Spondiloartrosi.
- 3/III = Velia Z. Lomboartrite. Ecchimosi spontanee.
- 4/III = Laura Z. Asma bronchiale. Lomboartrosi.



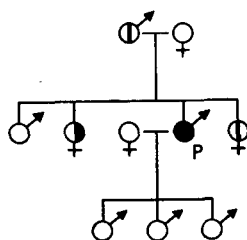
Albero n. 20 - Fam. P.

- P = Cipriano P. di 39 a. Tromboendoangiite obliterante degli arti inferiori iniziata a 34 a.  
 1/I = Fernando P. Ernia inguinale bilaterale.  
 3/I = Alberto T. Deceduto per apoplezia cerebrale a 87 a.  
 4/I = Lucia d'A. in T. Deceduta per apoplezia cerebrale a 79 a.  
 4/II = Valeria T. in P. Varici agli arti inferiori. Ernia crurale.  
 5/II = Giulio T. Ernia inguinale bilaterale.  
 1/III = Carlo P. Ernia inguino-scrotale bilaterale.  
 4/III = Elda P. Reumatismo acuto primario recidivante a 9, 12, 13 a. Steno insufficienza mitro-aortica.  
 1/IV = Gianna P. Epistassi giovanile recidivante. Echimosi spontanee.



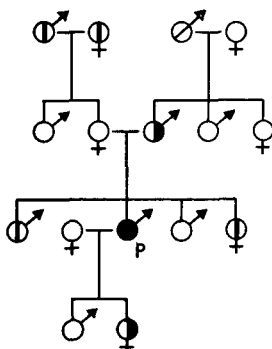
Albero n. 21 - Fam. B.

- P = Otello B. di 44 a. Tromboendoangiite obliterante degli arti inferiori e probabilmente delle coronarie. Infarto del miocardio.  
 1/II = Gina B. Lomboartrite. Varici agli arti inferiori. Echimosi spontanee.  
 4/II = Assunta B. in C. di 42 a. Malattia di Raynaud insorta a 38 a. Varici.



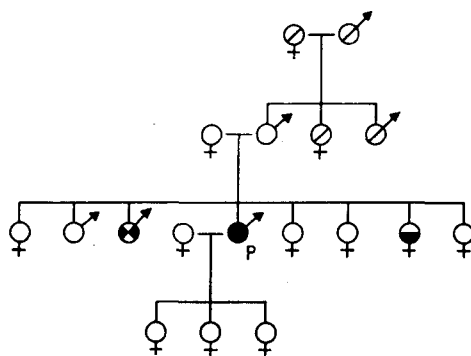
Albero n. 22 - Fam. F.

- P = Severino F. di 40 a. Tromboendoangiite obliterante degli arti inferiori insorta a 38 a.  
 1/I = Domenico F. Ernia inguinale. Varici degli arti inferiori.  
 2/II = Arduina F. Reumatismo acuto primario a 12 a. Stenosi mitralica.  
 5/II = Ernesta F. Ecchimosi spontanee, varici e lomboartrite.



Albero n. 23 - Fam. C.

- P = Giulio C. di 35 a. Tromboendoangiite obliterante della pedidia e della tibiale anteriore sin da 2 a.  
 1/I = Pietro S. Artrosi diffusa. Varici degli arti inferiori.  
 2/I = Lina P. in S. Varici degli arti inferiori. Calcolosi epatica.  
 3/II = Giovanni C. Reumatismo acuto primario a 18 a. Insufficienza mitralica.  
 1/III = Diletto C. Ernia inguinale bilaterale. Varici degli arti inferiori.  
 5/III = Carla C. Lomboartrite, ecchimosi spontanee: varici degli arti inf.  
 2/IV = Giuseppe C. Reumatismo acuto primario recidivante. Steno insufficienza mitro-aortica.

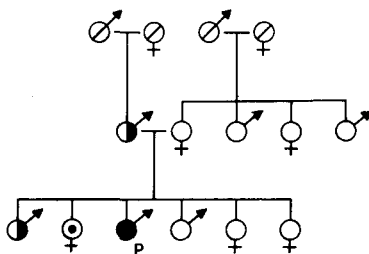


Albero n. 24 - Fam. F.

P = Piero F. di 42 a. Tromboendoangiite obliterante degli arti iniziata a 32 a.

3/III = Salvatore F. Portatore di cardiopatia valvolare di cui non fu possibile accertare con sicurezza la etiologia reumatica. Varici agli arti inferiori. Epistassi giovanile recidivante.

8/III = Marianna F. Reumatismo cronico primario dall'età di 34 a.



Albero n. 25 - Fam. M.

P = Amos M. di 44 a. Tromboendoangiite obliterante agli arti inferiori insorta a 37 a.

1/II = Gino M. Reumatismo acuto primario a 9 a. Insufficienza mitralica.

1/III = Paolo M. Reumatismo acuto primario a 15 a. Steno-insufficienza mitralica.

2/III = Ada M. Deceduta per apoplezia cerebrale a 51 a. Ipertesa.

## Risultati

Nel riferire i risultati delle nostre ricerche, descriveremo prima due osservazioni di T.O. famigliare, per passare poi a considerare, nell'analisi statistica, la diversa incidenza, nei due gruppi di famiglie, delle forme morbose da noi prese in esame.

### I - FAMIGLIARITÀ DELLA T. O.

Soltanto due delle 25 famiglie con probando affetto da T.O. presentano un altro caso di tromboendoangiote oblitterante. Tuttavia mentre in una famiglia (famiglia 2) la diagnosi di T.O. in un fratello del probando si è potuta porre con sicurezza, nell'altra famiglia (famiglia 10) la diagnosi è stata posta con alcune riserve non avendo potuto noi stessi esaminare il paziente (padre del probando) già deceduto al momento della indagine.

#### *Osservazione 1.*

Famiglia 2. M. Fernando di a. 38 probando, impiegato. Fumatore (30 sigarette al dì).

Il padre del paziente è deceduto a 49 anni per embolia polmonare nel corso di una tromboflebite alla gamba sinistra. La madre tuttora vivente gode buona salute e non ricorda malattie degne di nota. Un fratello della madre ha sofferto a 8 a. di reumatismo articolare acuto da cui è residuata una cardiopatia valvolare (insuff. mitralica) attualmente ben compensata. Un fratello del probando è sofferente di T.O. per cui gli è stata amputata la gamba sinistra. Un altro fratello e tre sorelle viventi e sani.

Niente di notevole nella anamnesi fisiologica. Sposato con donna apparentemente sana dalla quale ha avuto due figli.

A 21 a. il p. ebbe a soffrire di otite purulenta destra e di blenorragia, entrambi guarite senza reliquati apparenti.

Circa tre mesi prima del ricovero il paziente cominciò ad accusare dolore crampiforme al polpaccio sinistro insorgente dopo circa 300 metri di cammino. Fattosi visitare da un sanitario venne consigliata terapia fisica mediante applicazioni di ultrasuoni. Tale terapia non portò ad alcun miglioramento della sintomatologia dolorosa. Nel frattempo l'alluce sinistro andava assumendo una netta colorazione cianotica, presentandosi freddo al tatto; talvolta insorgevano dolori notturni localizzati al suddetto dito.

I fenomeni di claudicazione intermittente si facevano più gravi, insorgendo la sintomatologia dolorosa dopo tratti di cammino sempre più brevi (80-100 m.).

Fattosi visitare da un sanitario veniva posta la diagnosi di arteriopatia oblitterante e consigliato il ricovero in Istituto.

*Esame Obiettivo:* Soggetto normotipo normosplancnico in buone condizioni generali. Cute e mucose visibili rosee, pannicolo adiposo ben conservato e normalmente distribuito, masse muscolari toniche e trofiche. Niente alle stazioni linfoghiandolari clinicamente esplorabili. Non edemi nè reticoli venosi. Pmx 135/85, polso 82. L'esame clinico dei vari organi ed apparati non rivela niente di patologico, ad eccezione degli arti inferiori. A carico dell'arto inferiore sinistro si nota: cute del piede e del terzo inf. della gamba cianotica, fredda, lucente, anelastica. La cianosi è molto più evidente a carico delle dita. L'arteria femorale

è pulsante, mentre non si apprezzano i battiti della poplitea, della tibiale e della pedidia. Il piede destro appare freddo, di colorito lievemente cianotico, la cute è lucida, sottile, anelastica. L'arteria femorale è ben pulsante e così pure l'a. poplitea, la tibiale e la pedidia.

*Indagini collaterali:* R.W., Meinicke e Kahn negative anche dopo riattivazione. Glicemia 0,90, Colesterolemia mg. 160%, Prove di labilità serica: R. di Ucko negativa; R. Timolo 2 UML; Rosso coll. 0; Proteinemia: totale 6,70, albumine 3,60, globuline 3,10; Viscosimetria 4,6; azotemia 0,26<sup>0</sup>/<sub>100</sub>; Tempo di attività protrombinica 80%; Rapporto plasma globuli: 32/68. Esame urine n.d.n.; E. emocromocitometrico: Glob. rossi 4010000, HB 80 (Sahli) glob. bianchi 6800, val. glob. 1; neutrof. 72%, eosinofili 0%, basofili 0%, linfociti 24%, monociti 4%. Vel. sedimentazione I.K.25. Esame oscillografico: oscillazioni di altezza ridotta e di forma alterata alla gamba sinistra; normali a destra. Esame fotopletismo grafico: oscillazioni multiple e irregolari bilateralmente.

Conclusioni: probabile trombosi della poplitea sinistra con attività arteriolare alterata bilateralmente.

Esame elettrocardiografico: e.c.g. patologico per segni di danno miocardico generico.

*Rx Torace:* Niente di patologico a carico dei parenchimi polmonari, del cuore e dei grossi vasi. Dinamica diaframmatica regolare.

*Diagnosi:* Tromboendoangiite obliterante.

M. ENRICO di 40 a., fratello di M. Fernando. Commerciante. Fumatore (50-60 sigarette al dì).

Niente di notevole nell'anamnesi fino all'insorgenza dell'attuale malattia. A 37 a. il paziente cominciava a soffrire di vaghi dolori crampiformi all'arto inf. sinistro tendenti ad accentuarsi con la deambulazione protratta e con lo sforzo fisico. Sottopostosi alla visita di un sanitario viene curato con farmaci antireumatici. Dopo circa sei mesi dall'inizio della sintomatologia suddetta il p. cominciò a notare disturbi trofici all'arto inf. sinistro (caduta dei peli, pelle secca) accompagnati da un senso continuo di freddo. Dopo circa 600-700 m. di cammino compariva un dolore violento al polpaccio sinistro, costringendo il paziente a fermarsi. Fattosi nuovamente visitare venne curato con farmaci vasodilatanti (acetilcolina e angioxil) per via generale, che sortirono un modesto effetto benefico. I fenomeni di claudicazione intermittente ripresero e si accentuarono notevolmente costringendo il p. a fermarsi dopo brevi tratti di cammino (50-80 m.). Nel frattempo comparve alla regione calcaneare del piede sinistro, che si era fatto cianotico e freddo, una lesione ulcero-necrotica, notevolmente dolente. Il paziente venne ricoverato in ambiente ospedaliero chirurgico, ove posta la diagnosi di m. di Bürger, fu sottoposto ad amputazione al terzo inf. della gamba sinistra.

Dopo la dimissione il p. stette in relativo benessere per circa un anno, quando cominciò nuovamente ad accusare senso di freddo al piede destro, che si faceva lievemente cianotico, particolarmente se esposto a raffreddamento. Dopo circa tre-quattro mesi tale sintomatologia dolorosa si andava notevolmente accentuando, con dolori trafittivi che si facevano più violenti quando il piede era tenuto al caldo. Nel corso di pochi giorni comparve una piccola soluzione di continuo sulla cute dell'alluce, assai dolente. A detta dei famigliari, inoltre il p. è andato incontro a modificazioni del carattere, di tipo ipocondriaco, con estrema irritabilità e scatti di furore del tutto ingiustificati, alternantisi a periodi di mutismo.

In queste condizioni viene sottoposto alla nostra visita domiciliare.

Obiettivamente si nota: soggetto in condizioni generali mediocri, cute e mucose visibili pallide, pannicolo adiposo scarso, le masse muscolari degli arti superiori si presentano

---



toniche e trofiche e così pure quelle del tronco, mentre ipotoniche e ipotrofiche appaiono quelle degli arti inferiori. Niente a carico delle stazioni linfoghiandolari clinicamente esplorabili. Non edemi nè reticoli venosi. Pmx 125/70, polso 76 battiti al m'.

Testa: cute del volto pallida; globi oculari in asse, pupille isocoriche e isotoniche normoreagenti alla luce e all'accomodazione; lingua patinosa. Tonsille arrossate notevolmente ipertrofiche. Collo: n.d.n.

A carico dell'apparato circolatorio non si apprezzano modificazioni patologiche degne di nota. Aia cardiaca nei limiti con toni ritmici, puri e pause libere.

L'addome di forma e volume regolari, con cicatrice ombelicale normalmente introflessa, non presenta nulla di patologico alla palpazione e alla percussione. Il margine inferiore del fegato deborda di circa un dito nelle inspirazioni profonde: la superficie è liscia, indolente con margine regolare di consistenza dura parenchimatosa. Con la percussione il limite superiore si fissa alla VI costa. Milza nei limiti.

Nulla di patologico a carico dell'apparato genito-urinario.

A carico dell'arto inf. sinistro si nota moncone di amputazione al III superiore della gamba. La cute della gamba è fredda, lucente, sottile, anelastica, scarsi i peli e facilmente staccabili. Al di sopra del ginocchio la cute presenta i caratteri della normalità. L'arteria femorale è scarsamente pulsante.

Il piede destro si presenta notevolmente cianotico, con cianosi più spiccata a carico delle dita. La cute è fredda, lucida, tesa, anelastica. Tali alterazioni si estendono anche al terzo inferiore della gamba sebbene meno evidenti. Sul margine periungueale dell'alluce si nota una piccola soluzione di continuo, lunga circa  $\frac{1}{2}$  cm., di aspetto torpido, dolorosissima alla palpazione, dalla quale fuoriesce modesto gemizio puruloide. L'arteria femorale destra è pulsante, mentre non si apprezzano i battiti della poplitea, della tibiale e della pedidia.

Niente di patologico a carico degli arti superiori.

L'esame del sistema nervoso e degli organi di senso non mette in evidenza niente di patologico.

Il paziente viene invitato al nostro ambulatorio per le malattie vascolari ove viene sottoposto ad esame oscillografico e fotopletismografico e ad altre indagini collaterali.

Esame oscillografico: notevole riduzione dell'ampiezza delle onde con irregolarità della loro morfologia, più evidente alla coscia sinistra. Il tracciato è appena accennato alla gamba destra. Normali i tracciati degli arti superiori.

Esame fotopletismografico: piccolissime oscillazioni, assolutamente irregolari per morfologia al piede destro. Normale il fotopletismogramma degli arti superiori.

Gli altri esami collaterali davano i seguenti risultati:

Esame emocromocitometrico: glob. rossi 4500000, Hb. 86 (Sahli) val. glob. 0,95; glob. bianchi 6800, formula leucoc. 68% neutr.; 2% eosin.; 28% linf.; 2% monociti.

Esame urine: densità 1018, tracce indosabili di albumina; urobilina tracce; n.d.n. nel sedimento.

Colesterolemia totale mgr 180%; glicemia 0,90 ‰; azotemia 0,35‰; proteinemia totale 6,30; album. 3,60, glob. 2,70; prove di labilità serica: R. Ucko negativa; R. Timolo 5 UML. Rosso Coll. 1. Calcemia mgr 10,2%; fosforemia mgr 3,5%. Tempo di attività protrombinica 80%; velocità di eritrosedim. I.K.18.

Reazione Wassermann; Meinicke e Kahn negative, anche dopo riattivazione. Rx. Torace negativo. E.C.G. tracciato nei limiti della norma.

---

Ci troviamo di fronte a due fratelli, i quali, quasi alla stessa età, hanno cominciato a soffrire di dolori agli arti inferiori, prima di sinistra, poi anche di destra, accompagnati da cianosi diffusa del piede, claudicazione intermittente ed infine lesione ulcerativa al piede sinistro con esito, in uno dei pazienti, in gangrena. Il processo morboso ha presentato un andamento lento, graduale ma progressivo, interessando il sistema arterioso di un arto, e successivamente anche dell'altro.

Da un punto di vista di diagnostica differenziale, si possono immediatamente escludere tutte le forme di arteriti collegate a malattie infettive acute, in quanto non solo nell'anamnesi dei pazienti non erano reperibili tifo, scarlattina, difterite, sepsi, rickettiosi, reumatismo, ma anche perchè il decorso di queste arteriti ha in genere un carattere acuto che contrasta con quello presentato dai nostri malati. Parimenti possono essere escluse le arteriti che si verificano in corso di lupus eritematosus, e la periarterite nodosa per l'assenza della sintomatologia a carico di altri organi e tessuti, propria di queste due ultime forme morbose (impegno dei reni, del cuore, delle sierose, delle articolazioni etc.) e così pure la tromboarterite acuta di Kramer, di solito monoarteriale, ad insorgenza acuta, accompagnata da sintomatologia generale.

L'assenza di iperglicemia, la negatività dell'anamnesi escludono rispettivamente l'arteriopatia diabetica e le arteriopatie da ergotismo, saturnismo, ossicarbonismo etc. L'assenza di processi t.b.c. anamnestici o in atto, la diversità del quadro clinico (monoarteriale, evoluzione rapida spesso con formazione di aneurisma) e la rarità stessa della forma ci inducono a escludere una arterite tubercolare. La negatività dei dati anamnestici e sierologici depone contro l'ipotesi di una arterite obliterante luetica. La mancanza di un focolaio settico, la rarità stessa della forma, la sua monolocalizzazione (Sabatini e Menghini) ci permettono di escludere una arterite tossi-infettiva.

Rimangono in campo due vasculopatie che possono ampiamente giustificare il quadro morboso in esame: la varietà obliterativa dell'arteriosclerosi e la tromboendoangiite obliterante.

Una diagnosi differenziale fra queste due forme offre notevoli difficoltà per la mancanza di caratteristiche e di sintomi patognomonici propri di ciascuna forma. Tuttavia analizzando i nostri due pazienti con l'ausilio e la valutazione delle indagini cliniche e laboratoristiche compiute, ci possiamo permettere una diagnosi presuntiva appoggiata tuttavia ad una serie di dati che nel loro insieme acquistano un notevole valore.

Nei nostri pazienti l'età, inferiore ai 40 a., orienta decisamente verso una forma tromboangiitica, essendo l'arteriosclerosi di rara evenienza sotto i 50 a. (Sabatini e Baranghi, Mewes, Llaverò, Carrara). La mancanza di una ipertensione, che molto spesso, se non obbligatoriamente, si associa ad una arteriosclerosi diffusa, il basso tasso colesterolemico, la mancanza di altre manifestazioni vascolari arteriosclerotiche, assai frequenti nel caso di una arteriosclerosi diffusa, quali quelle a carico dei vasi cerebrali e dell'aorta e coronarie, ci hanno indirizzato a formulare la diagnosi di tromboendoangiite obliterante.

Ci sembra interessante sottolineare come la prima manifestazione morbosa si sia avuta in entrambi i fratelli a carico dello stesso arto (arto inf. sinistro) e pressochè alla stessa età.

Da notare anche come nella linea paterna si trovino negli ascendenti gravi manifestazioni di sofferenza vascolare, in quanto che il nonno morì di ictus a 54 a., e il padre di embolia polmonare insorta nel corso di una tromboflebite all'età di 49 a. Dal lato materno, mentre la madre era indenne da malattie, un fratello della madre aveva sofferto di reumatismo acuto primario a 8 a. e il nonno materno era morto di ictus a 69 a.

*Osservazione 2.*

Famiglia 10. N. SILVIO di 42 a. Agricoltore. Fumatore (20-30 sigarette al dì).

La madre del paziente è deceduta a 54 a. per apoplezia cerebrale; non sembra che abbia sofferto in passato di malattie reumatiche o di disturbi circolatori. Era ipertesa. Il padre del paziente è deceduto a 46 a. sembra per broncopolmonite; a 38 a. era stato sottoposto ad amputazione al terzo inf. della gamba destra per disturbi vascolari che avevano esitato in gangrena del piede stesso. Non era iperteso. Quattro fratelli viventi e sani: tuttavia due di questi non sono stati esaminati personalmente perchè assenti al momento della nostra visita. Non è stato possibile avere notizie dettagliate a carico dei nonni e dei collaterali ascendenti.

Il paziente è nato a termine da parto eutocico, è il terzo di cinque figli e ha avuto allattamento materno. I primi atti fisiologici in epoca normale. All'età di 8 a. contrasse malaria. Il paziente fu curato intensamente: gli attacchi febbrili durarono circa un mese e non si sono più ripresentati. Abile al servizio militare. Il paziente non si è sposato. Nessuna altra manifestazione morbosa fino all'età di 37 a., epoca in cui ebbe a soffrire di dolori articolari diffusi, senza febbre, non accompagnati da tumefazione nè da arrossamento delle articolazioni colpite, con buona ripresa della funzionalità non appena passato l'episodio doloroso. Queste reumatalgie persistettero per circa un anno. Il paziente stette poi in buona salute fino all'inizio dell'attuale malattia.

Circa un anno fa insorsero dolori crampiformi accompagnati da senso di pesantezza agli arti inferiori. Il dolore insorgeva con la deambulazione, dopo circa 500-600 m. di cammino. Spesse volte si avevano crisi dolorose notturne esacerbantesi con il calore del letto. La sintomatologia dolorosa era più intensa all'arto inf. di destra. Progressivamente i fenomeni di claudicazione intermittente andavano comparendo dopo tratti di cammino sempre più brevi (100-150 m.). Da circa tre mesi il paziente ha cominciato ad accusare senso di freddo alle mani, spesso accompagnato da violente crisi dolorose. Durante queste crisi, le dita, in particolare il secondo e terzo dito della mano sinistra, diventano intensamente pallide. Da circa venti giorni è comparsa alla regione calcaneare del piede destro una piccola ulcerazione torpida, dolentissima sia spontaneamente che alla palpazione. Circa una settimana prima del ricovero il paziente ha notato la presenza di una piccola escara all'apice della terza falange del secondo dito della mano sinistra, in prossimità del solco ungueale.

Per tale sintomatologia il paziente entra in Istituto.

*Esame Obiettivo:* normotipo normosplacnico in discrete condizioni generali. Cute e mucose visibili rosee, pannicolo adiposo scarso, masse muscolari toniche e trofiche. Niente alle stazioni linfo-ghiandolari clinicamente esplorabili. Non edemi nè reticoli venosi. Pmx. 140/90. Polso 76 al m'.

L'esame clinico dei vari organi ed apparati non rivela niente di patologico ad eccezione degli arti. La cute delle mani si presenta cianotica, secca, fredda, difficilmente sollevabile in pliche, anelastica. I peli sono quasi completamente assenti, i pochi presenti sono facilmente staccabili. Il secondo dito della mano sinistra presenta all'apice della terza falange, in prossimità del solco ungueale una piccola escara secca, di colorito scuro, fortemente dolente alla palpazione.

La cute del piede destro e del terzo inferiore della gamba appare pallida, lucente, fredda, anelastica; alla regione calcaneare si nota una piccola ulcerazione, di circa un cm. di diametro, di aspetto torpido, assai dolente. Non si apprezzano i battiti della pedidia, nè della tibiale. Scarsamente pulsante la femorale.

A carico del piede sinistro, si osserva una zona rosso-cianotica in corrispondenza dell'alluce, del secondo dito e del primo e secondo metatarso, assai dolente, lucida e fredda al tatto. Non si apprezzano i battiti della pedidia e della tibiale. Scarsamente pulsante la femorale.

Indagini collaterali: R. W., Meinicke e Kahn negative. Glicemia 0,95 ‰; Azotemia 0,32 ‰; Colesterolemia mgr 165%; Prove di labilità serica: reazione di Ucko negativa; R. al Timolo 4 u.ML; Proteinemia totale gr. 7,10%; albumine 4,10%, glob. 3,0%; Tempo di attività protrombinica 90%; Viscosimetria del sangue 4,2; calcemia mgr 11%, fosforemia mgr 3,4%. Esame emocromocitometrico: glob. rossi 4100000, Hb 70 (Sahli) valore glob. 0,85; bianchi 7800; neutrof. 66%; eosinof. 3%; basof. 0%, linf. 27%; monociti 4%, velocità di eritrosed. I.K.21; esame urine: n.d.n.

Esame oscillografico (arti super.): marcata riduzione delle onde, che appaiono deformate nella loro morfologia bilateralmente ai due avambracci. Arti inf. coscia destra: oscillazioni minime non valutabili; alla gamba destra assenza di oscillazioni. Coscia sin.: notevole riduzione dell'ampiezza delle singole onde del tracciato; alla gamba il tracciato è appena accennato.

Esame fotoplethysmografico (arti sup.): notevole riduzione delle onde più spiccata alla mano sinistra. Il tracciato presenta un evidente policrotismo bilateralmente.

Arti inf. piccolissime oscillazioni a sinistra, assenza completa di oscillazioni a destra.

Esame elettrocardiografico: e.c.g. nei limiti della norma. Rx torace: niente di patologico a carico del parenchima, del cuore e dei grossi vasi. Dinamica diaframmatica regolare.

N. PIETRO deceduto a 50 a. per broncopolmonite. Agricoltore. Padre di N. Silvio.

Nell'anamnesi del paziente non sembra siano reperibili malattie fino all'insorgenza della manifestazione morbosa in esame. A 37 a. il paziente cominciò a soffrire di dolori crampiformi violenti al polpaccio sinistro, insorgenti dopo un tratto di cammino di circa 500 m. Spesso tale sintomatologia dolorosa insorgeva di notte durante il riposo in letto, o comunque quando l'arto era tenuto al caldo. Dopo circa due anni mesi dall'inizio di tale sintomatologia, comparve, a detta dei famigliari, una soluzione di continuo, di aspetto torpido, all'alluce del piede sinistro. Malgrado le varie terapie praticate, la piaga andò estendendosi, mentre la sintomatologia dolorosa si esacerbava ulteriormente. Il paziente venne sottoposto ad intervento chirurgico con amputazione del piede e del terzo inf. della gamba. A detta dei famigliari si parlò di « morbo di Buerger ». Tuttavia l'intervento non portò a guarigione, perchè circa due anni dopo (a 42 a.), una sintomatologia pressochè simile comparve anche all'arto inf. di destra. Il paziente fu nuovamente ricoverato in ambiente ospedaliero e sottoposto, sembra, a simpaticectomia lombare. Si ottenne un discreto miglioramento per alcuni mesi, ma poi la sintomatologia dolorosa a carico dell'arto inferiore di destra ricomparve, accompagnata da manifestazioni distrofiche a carico della cute del piede (sembra formazioni di escare e di piaghe torpide gementi liquido purissimo). Le condizioni generali del paziente andavano progressivamente peggiorando per l'insorgenza di frequenti fenomeni tossici generali, che venivano dal medico curante riferiti ai fatti gangrenosi del piede destro. Nel corso di uno di questi periodi di peggioramento insorse una broncopolmonite che portò a morte il paziente.

In questa seconda osservazione ci troviamo di fronte a padre e figlio i quali cominciano a soffrire a 37 a. e 42 rispettivamente di dolori notturni degli arti inferiori, esacerbantisi con il riscaldamento dell'arto, di claudicazione intermittente, insorgente dopo tratti sempre più brevi di cammino, di fenomeni distrofici a carattere ulcero-necrotico con esito in gan-

grena. Mentre per il probando la diagnosi di tromboendoangioite obliterante può ritenersi certa, essendo stata posta durante il ricovero nel nostro Istituto, alcune riserve vanno fatte per quanto concerne la malattia del padre. Sebbene l'età, le manifestazioni morbose, il decorso della malattia, le terapie praticategli depongono per la T.O., tuttavia il non aver potuto osservare personalmente il paziente, per cui la diagnosi verrebbe ad essere posta solamente sulla storia clinica, ci impone una certa riserva nel formulare la diagnosi di tromboendoangioite obliterante.

È interessante rilevare come la madre del probando sia morta in età relativamente giovane (54 a.) per apoplezia cerebrale. Purtroppo non ci è stato possibile avere notizie sui nonni e sui collaterali ascendenti.

## 2 - ANALISI DELLE FAMIGLIE CON PROBANDO AFFETTO DA T. O.

Come già abbiamo accennato, l'analisi delle famiglie con probando affetto da T.O., è stata condotta ricercando, oltre l'eventuale presenza di T.O., anche la presenza di malattie reumatiche, di malattie vascolari, di manifestazioni allergiche e di manifestazioni mesenchimosiche.

Allo scopo di evidenziare una possibile meiotropia vascolare abbiamo considerato l'incidenza dell'apoplezia cerebrale in rapporto all'età, ponendo, arbitrariamente, come limite i 55 a. presupponendo che la comparsa di tale incidente prima di questa età ci possa fornire una indicazione relativamente sufficiente di un'eventuale tara vascolare.

Come controlli abbiamo tenuto due distinti gruppi di famiglie: un primo gruppo costituito da famiglie senza particolari tare vascolari o umorali (famigliari di probandi con malattie infettive) e un secondo gruppo formato invece dai famigliari di probandi con arteriosclerosi obliterante degli arti inferiori.

Nell'indagine statistica abbiamo ricercato, oltre all'incidenza percentuale delle manifestazioni morbose da noi prese in considerazione, saggiandone la significatività delle differenze, anche una eventuale connessione statistica fra la T.O. e le malattie prese in esame per mezzo del test  $X^2$ .

### a) *Composizione del materiale in esame.*

Le 25 famiglie con probando affetto da T.O. davano un totale di 262 soggetti esclusi i probandi. Questi comprendevano 24 maschi e 1 femmina. Nelle varie famiglie sono stati esaminati 27 nonni, 58 collaterali ascendenti, 50 genitori, 104 fratelli, e 23 figli, per un totale, come abbiamo detto, di 162 famigliari, di cui 127 femmine e 135 maschi. In queste famiglie sono stati osservati solamente due casi secondari di T.O. uno in un fratello e uno in un genitore.

L'età media di inizio della T.O. nei probandi è risultata di a.  $36,4 \pm 1,2$  mentre l'età modale è fra 31 e 40.

Tavola 1 - Età d'inizio della T. O.

anni	21-25	26-30	31-35	36-40	41-45	46-50
N. casi	1	3	7	7	6	1

età media d'inizio  $36,4 \pm 1,2$ .

Le 25 famiglie di controllo con probando affetto da arteriosclerosi obliterante periferica davano un totale di 276 soggetti (esclusi i probandi). I probandi comprendevano 23 maschi e 2 femmine. Nelle varie famiglie sono stati esaminati 18 nonni, 53 collaterali ascendenti, 50 genitori, 108 fratelli e 47 figli, per un totale di 276 famigliari, di cui 127 maschi e 149 femmine.

In questo gruppo non si osservava nessun caso di T.O.

L'età media d'inizio della manifestazione clinica dell'arteriosclerosi obliterante periferica (a.o.p.) è risultata di anni  $57,2 \pm 1,4$ .

Le 300 famiglie di controllo, ottenute partendo da probandi affetti da malattie infettive e da psiconeurosi, davano un totale di 2857 soggetti, esclusi i probandi. Questi comprendevano 112 maschi e 188 femmine. Dei 2857 famigliari di controllo si avevano 1457 femmine e 1400 maschi.

In questo gruppo non si osservava nessun caso di T.O.

Tavola 2 - Età d'inizio della sintomatologia clinica dell'a. o. p.

anni	41-45	46-50	51-55	56-60	61-65	66-70
N. casi	1	4	5	7	4	4

età media d'inizio  $57,2 \pm 1,4$ .

b) *Incidenza del reumatismo acuto primario (RAP) e del reumatismo cronico primario (RCP) nel materiale in esame.*

Nelle 25 famiglie con probando affetto da T.O. furono osservati 17 casi di RAP, così suddivisi: 6 nei genitori (12%), 3 nei coll. ascendenti (5,1%), 7 nei fratelli (6,7%) e uno fra i figli (4,3%). Complessivamente pertanto si avevano 17 casi di RAP su un totale di 262 famigliari per una incidenza percentuale del  $6,4 \pm 1,51$ . Circa la distribuzione dei casi per famiglia si osservavano otto famiglie con un caso, tre con due, e una con tre (fam. 16).

Nelle 25 famiglie con probando affetto da arteriosclerosi obliterante periferica si rilevavano sei casi di RAP così suddivisi: uno nei nonni, uno nei genitori, uno fra i collaterali ascendenti, due tra i fratelli e uno fra i figli. Il RAP presentava in queste famiglie una incidenza percentuale del  $2,17 \pm 0,87$  (6 casi su 276). Nessuna famiglia presentava più di un caso di RAP.

Nelle 300 famiglie di controllo si osservavano 64 casi di RAP su 2857 soggetti per una incidenza del  $2,24 \pm 0,28\%$ . Per un più dettagliato esame circa la distribuzione dei casi di RAP in queste famiglie rinviamo ad un nostro precedente lavoro.<sup>1</sup>

La distribuzione dei casi di reumatismo nei vari gradi di parentela nei tre gruppi di famiglie in esame è illustrata dalla tavola 3.

Come risulta dai dati esposti l'incidenza del RAP non presenta differenze significative fra i due gruppi di famiglie controllo. Altrettanto si verifica per il RCP: pertanto l'ulteriore elaborazione statistica verrà condotta solamente sui dati provenienti dall'esame delle famiglie con probando affetto da arteriosclerosi obliterante periferica.

<sup>1</sup> NERI SERNERI G. G. e BARTOLI V.; Ricerche sui fattori ereditari del reumatismo acuto primario. A. Ge. Me. Ge. 5. 155, 1956.

L'applicazione del metodo del  $X^2$  è conforme all'ipotesi dell'esistenza di una connessione statistica fra T.O. e RAP con P superiore allo 0,05 essendo  $X^2 = 4,75$ .

Nelle famiglie con probando con T.O. si osservano 9 casi di RCP così suddivisi: uno fra i nonni (3,7%), tre fra i genitori (6%), uno fra i collaterali ascendenti (1,6%), e quattro tra i fratelli (3,8%). Complessivamente quindi si osservano 9 casi di RCP (7 femmine e 2 maschi) su 262 famigliari per una incidenza del  $3,4 \pm 1,12\%$ .

**Tavola 3 - Incidenza del RAP nei tre gruppi di famiglie in esame**

	Fam. di P. con T.O.			Fam. di P. con a.o.p.			Fam. controllo		
	Tot.	RAP	%	Tot.	RAP	%	Tot.	RAP	%
nonni	27	—	—	18	1	5,5	382	7	1,8
coll. asc.	58	3	5,1	53	1	1,8	780	19	2,4
genitori	50	6	12,0	50	1	2,0	600	17	2,8
fratelli	104	7	6,7	108	2	1,8	849	16	1,8
figli	23	1	4,3	47	1	2,1	246	5	2,0
totale	262	17	6,4	276	6	2,17	2857	64	2,24

Qualora non si tenga conto dei figli, data la loro giovane età, si osserva una incidenza generale del RCP del 3,7%.

I casi di malattia sono distribuiti uno per famiglia, con eccezione della famiglia 18 che presenta due casi (uno zio materno e una sorella del probando).

Nelle 25 famiglie di controllo si osserva un sol caso di RCP, in una sorella del probando. Tale valore è dello stesso ordine di grandezza di quello trovato nelle altre 300 famiglie di

**Tavola 4 - Incidenza del RCP nei tre gruppi di famiglie in esame**

	Fam. di P. con T.O.			Fam. di P. con a.o.p.			Fam. controllo		
	Tot.	RCP	%	Tot.	RCP	%	Tot.	RCP	%
nonni	27	1	3,7	18	—	—	382	2	0,52
coll. asc.	58	1	1,6	53	—	—	780	3	0,38
genitori	50	3	6,0	50	—	—	600	4	0,66
fratelli	104	4	3,8	108	1	—	849	2	0,23
figli	25	—	—	47	—	—	246	—	—
totale	262	9	3,4	276	1	0,36	2857	11	0,38

controllo. In queste infatti si rilevano 11 casi di RCP su 2857 soggetti per una incidenza dello  $0,38 \pm 0,1\%$ .<sup>2</sup> Riportiamo nella tabella 4 la distribuzione dei casi di RCP nei vari gradi di parentela nei tre gruppi di famiglie in esame.

<sup>2</sup> Per una più dettagliata analisi rinviamo ad un nostro precedente studio sulla predisposizione genetica al RCP. A. Ge. Me. Ge. V, 502, 1956.

L'incidenza del RCP appare significativamente diversa nei due gruppi in esame, prevalendo nettamente nelle famiglie con probando affetto da T.O.

I risultati dell'elaborazione dei dati con il metodo del  $X^2$  sono conformi all'esistenza di una connessione statistica fra T.O. e RCP con P superiore a 0,05, essendo  $X^2 = 5,326$ .

c) *Incidenza dell'apoplessia cerebrale nel materiale in esame.*

Nelle 25 famiglie con probando affetto da T.O. sono stati osservati in totale 24 casi di apoplessia cerebrale per una incidenza del 9,1%. Tuttavia ben 14 dei 24 casi erano comparsi in soggetti di età inferiore ai 55 a. Pertanto l'incidenza dell'apoplessia cerebrale, considerata in rapporto all'età di comparsa (prima di 55 a.) è del  $5,3 \pm 1,38\%$ .

Per quanto riguarda la distribuzione dei casi nei vari gradi di parentela si notavano 2 casi nei nonni (7,4%); 5 fra i genitori (10%); 3 fra i collaterali ascendenti (5,1%); 4 fra i fratelli (3,8), nessun caso nei figli, nessuno dei quali però aveva raggiunto i 30 a. di età.

Circa la distribuzione dei casi di apoplessia cerebrale per famiglia si osservano 8 famiglie con un solo caso, e 3 famiglie con due.

L'incidenza totale della apoplessia cerebrale nelle 25 famiglie con probando affetto da arteriosclerosi obliterante periferica era pressochè la stessa di quella rilevata nel gruppo precedente: si avevano infatti 24 casi su 276 soggetti per una incidenza dell'8,3%. Tuttavia differenze statisticamente significative si possono rilevare se si tiene conto dell'età di comparsa della manifestazione stessa. Infatti solamente in 4 soggetti ( $1,44 \pm 0,70\%$ ) l'apoplessia cerebrale era insorta prima del 55 a., mentre negli altri 20 era comparsa in età molto più avanzata.

La distribuzione dei casi di apoplessia cerebrale nei vari gradi di parentela nei due gruppi di famiglie in esame è illustrata dalla tavola seguente.

**Tavola 5 - Incidenza dell'apoplessia cerebrale (insorta prima dei 55 a.) nelle famiglie in esame**

	Famiglie con P. con T.O.			Famiglie con probando con a.o.p.		
	tot.	apopl. cer.	%	tot.	apopl. cer.	%
nonni	27	2	7,4	18	—	—
coll. asc.	58	3	5,1	53	1	1,8
genitori	50	5	10,0	50	2	4
fratelli	104	4	3,8	108	1	0,9
figli	23	—	—	47	—	—
totale	262	14	5,3	276	4	1,4

Come risulta dai dati esposti l'incidenza dell'apoplessia cerebrale (prima del 55 a. di età) è notevolmente più elevata nelle famiglie con probando affetto da T.O. che nelle famiglie di controllo ( $5,3 \pm 1,38\%$  contro  $1,44 \pm 0,70\%$ ) con una differenza percentuale fra l'incidenza dei due gruppi di  $3,9 \pm 1,5$ . Tale differenza rimane pressochè dello stesso ordine di grandezza anche considerando solamente il gruppo dei genitori e dei fratelli dei probandi ( $5,8$  contro  $1,2\%$ ).

I risultati dell'elaborazione dei dati con il metodo del  $X^2$  sono conformi all'ipotesi dell'esistenza di una connessione statistica fra T.O. e apoplessia cerebrale con P superiore a 0,05, essendo  $X^2 = 5,111$ .



d) *Incidenza delle malattie allergiche nel materiale in esame.*

È sostenuto da diversi AA., in particolare da quelli della scuola tedesca (Rössle, Koch etc.) che la predisposizione alla T.O. consista essenzialmente in una generica tendenza alle reazioni allergiche iperergiche. Abbiamo pertanto voluto ricercare l'incidenza delle malattie allergiche nei probandi con T.O. e nei loro famigliari.

Data la particolare difficoltà della ricerca famigliare di pregressi episodi di rinite vasomotoria, di orticaria, di edema di Quincke, per le suddette manifestazioni abbiamo esclusivamente considerato il gruppo dei probandi e dei loro genitori, fratelli e figli. Analoga ricerca è stata condotta nelle famiglie di controllo.

Quali manifestazioni allergiche sono state da noi considerate solamente quelle che Schwarz ritiene geneticamente collegate fra loro (asma, orticaria, rinite vasomotoria, edema di Quincke).

Su 177 soggetti costituenti il gruppo dei genitori, fratelli e figli dei probandi con T.O. solamente 9 avevano presentato almeno uno dei suddetti episodi allergici, per una incidenza del  $5,0 \pm 1,63\%$ . Questo valore non è statisticamente significativo in confronto alla incidenza del  $3,9 \pm 1,27$  osservata nelle famiglie con probando affetto da arteriosclerosi obliterante periferica. I valori da noi osservati in questi due gruppi di famiglie sono dello stesso ordine di grandezza di quelli rilevati nelle 300 famiglie di controllo, nelle quali l'incidenza totale dei soggetti allergici era del  $3,8 \pm 0,45\%$ . Nessuno dei nostri probandi aveva mai sofferto in precedenza delle suddette manifestazioni allergiche.

La tavola seguente illustra la distribuzione dei soggetti « allergici » nei vari gradi di parentela nelle varie famiglie in esame.

Tavola 6 - Distribuzione dei soggetti allergici nelle famiglie in esame

	Fam. di P. con T.O.			Fam. di P. con a.o.p.			Fam. controllo		
	tot. sogg.	allergici	%	tot. sogg.	allergici	%	tot. sogg.	allergici	%
* nonni	27	—		18	—		382	4	1
* coll. asc.	58	1		53	—		780	12	1,5
genitori	50	3		50	1		600	27	4,5
fratelli	104	4		108	4		849	30	3,5
figli	23	2		47	3		246	9	3,6
tot. gen.	262	10		276	8		2857	82	2,8
totale per il gruppo genit. frat. e figli	177	9	5,0	205	8	3,9	1695	66	3,8

\* Per queste due classi di famigliari abbiamo tenuto conto solamente dei soggetti con asma.

Come risulta dalla tavola non si sono rilevate differenze significative circa la incidenza dei soggetti « allergici » nelle famiglie con probando con T. O. e nelle famiglie di controllo.

e) *Incidenza delle manifestazioni mesenchimose nel materiale in esame.*

Dati i rapporti che possono intercorrere fra mesenchimopatie degenerative e mesenchimopatie flogistiche abbiamo voluto ricercare nei probandi con T.O. e nei loro famigliari l'incidenza di alcune manifestazioni della diatesi mesenchimosa,<sup>3</sup> quali l'artrosi,<sup>4</sup> l'ernia, le varici, l'epistassi giovanile e l'ecchimosi spontanee, allo scopo di accertare se esista una correlazione genetica fra la diatesi mesenchimosa e la predisposizione alla T.O., o se la presenza dell'una possa favorire il manifestarsi dell'altra.

In considerazione della difficoltà di accertare l'esistenza della epistassi giovanile e delle ecchimosi spontanee senza l'interrogatorio diretto, abbiamo limitato la ricerca di queste manifestazioni al solo gruppo dei probandi e dei loro genitori, fratelli e figli.

Tavola 7 - Distribuzione dei soggetti mesenchimosici nelle famiglie in esame

	Fam. di P. con T.O.			Fam. di P. con a.o.p.			Fam. controllo		
	tot. sogg.	mesen.	%	tot. sogg.	mesen.	%	tot. sogg.	mesen.	%
nonni	27	4	14,8	18	3	16,6	382	53	13,8
coll. asc.	58	5	8,6	53	6	11,3	780	99	12,6
genitori	50	8	16,0	50	10	20,0	600	107	17,8
fratelli	104	15	14,4	108	18	16,6	849	148	17,5
figli	23	3	13,0	47	7	14,8	246	31	12,6
totale gen.	262	35	13,3	276	44	15,9	2857	438	15,3
tot. per il gruppo gen. frat. e figli	177	26	14,6	205	35	17,0	1695	286	16,8

Come è illustrato nella tavola precedente non si notano variazioni significative circa la incidenza di soggetti portatori di uno stato mesenchimosico nei tre gruppi di famiglie in esame. La lieve maggior incidenza nelle famiglie con probando arteriosclerotico può non essere significativa e dovuta solamente al fatto che i componenti di queste famiglie erano in età più avanzata che non i membri delle altre famiglie. Anche per quanto riguarda l'incidenza delle singole manifestazioni mesenchimosiche non si notano differenze significative nelle famiglie in esame: tuttavia nel gruppo di famiglie con probando arteriosclerotico si riscontrava una più alta concentrazione di casi di artrosi. Infatti su 205 soggetti componenti il gruppo genitori, fratelli e figli si notavano 23 casi di artrosi (11,2%) mentre nelle famiglie con probando con T.O. questi erano solamente 10 (5,6%).

Considerando l'incidenza delle manifestazioni mesenchimosiche nei probandi si osserva una più alta incidenza nei probandi arteriosclerotici (20%), mentre nessuna differenza esiste fra i probandi con T.O. e quelli con malattie infettive. Abbiamo già accen-

<sup>3</sup> Cfr. Neri-Serneri G. G. e V. Bartoli: Fondamenti genetici della diatesi mesenchimosica. In corso di stampa su A. Ge. Me. Ge.

<sup>4</sup> Ad eccezione di alcuni pochi casi clinicamente muti, nei quali la diagnosi di artrosi venne posta in seguito a casuale esame radiologico, in tutti gli altri casi, data la tecnica metodologica dell'indagine, la diagnosi venne posta sulla base dell'esame clinico del soggetto e pertanto tali casi vanno interpretati non come la totalità delle artrosi, ma come quella percentuale delle medesime che si manifesta clinicamente (artrosi dolorosa di Fischer). Per maggiori dettagli rinviamo ai nostri precedenti lavori.

nato tuttavia come questi dati non abbiano particolare valore poichè i famigliari dei probandi con arteriosclerosi erano complessivamente di età più avanzata di quella dei famigliari degli altri due gruppi in esame. Non esistevano invece differenze significative fra l'età dei parenti dei probandi con T. O. e quella dei parenti dei 300 pazienti di controllo, per cui appare giustificato confrontare l'incidenza della mesenchimosi in questi due gruppi di soggetti. Da questo confronto risulta che la diatesi mesenchimosica non incide nei probandi con T. O. e nei loro famigliari maggiormente che nelle famiglie di controllo.

### Discussione

L'indagine condotta su tre gruppi di famiglie: famiglie con probando affetto da tromboendoangiote oblitterante, famiglie con probando affetto da arteriosclerosi oblitterante degli arti inferiori e famiglie con probando colpito da malattie infettive, ha messo in evidenza nelle prime una incidenza notevolmente diversa di alcuni processi morbosi.

I risultati possono così essere brevemente riassunti:

1. In due famiglie sono stati osservati altri due casi di T.O. oltre il probando. Il primo in un fratello, il secondo in un genitore. Nelle famiglie di controllo non è stato osservato nessun caso di T.O.

2. I reumatismi prototipici, RAP e RCP, compaiono con una incidenza assai maggiore nelle famiglie con probando con T.O. che non nelle famiglie di controllo. L'incidenza del reumatismo nei due gruppi di controllo è pressochè dello stesso ordine di grandezza.

3. Mentre non si osservano differenze statisticamente significative circa il numero totale dei casi di apoplezia cerebrale tra le famiglie con T.O. e quelle di controllo, tali valori differiscono notevolmente, con netta prevalenza nelle prime, quando si consideri l'età di comparsa della manifestazione.

4. Non esistono differenze statisticamente significative circa la percentuale di soggetti presentanti manifestazioni allergiche nei due gruppi di famiglie in esame.

5. Le manifestazioni della diatesi mesenchimosica appaiono più frequentemente nelle famiglie con probando arteriosclerotico mentre non si osservano differenze fra famiglie con probando con T.O. e famiglie con probando colpito da malattie infettive.

La mancanza di una causa esogena nota, la frequente comparsa della malattia in più membri di una stessa famiglia, la ormai comunemente accettata patogenesi disreattiva (Lunedei, Ratschow, Roessle, Dietrich e Schroeder, Llaverò, Santucci e Bianchi, Brachetto Brian, Randerat, Bock etc.) hanno posto maggiormente in evidenza la necessaria presenza di un fattore organico predisponente per l'insorgere della tromboendoangiote oblitterante.

Santucci e Bianchi terminano la loro relazione sulla T.O. affermando essere di importanza fondamentale, insieme all'orientamento simpaticotonico-angiospastico e al tabagismo, la costituzionale labilità del sistema vasale.

Le nostre ricerche sembrano confermare l'importanza della disposizione individuale nell'instaurarsi della malattia. I due casi di T.O. da noi osservati sono a questo proposito significativi, perchè va tenuta presente la relativa rarità nella malattia stessa.

Tuttavia un altro dato che risulta da questo studio è la notevole incidenza di forme reumatiche (reumatismo acuto primario e reumatismo cronico primario) negli ascendenti e nei collaterali dei probandi con T.O. Ciò è in accordo con alcune precedenti osservazioni su singole famiglie nelle quali si ritrovavano con una certa frequenza manifestazioni reumatiche (Reichert, Huber e Weber, Koenecke, Koch, alcune famiglie di Llaverò etc.). La presenza di manifestazioni reumatiche in queste famiglie, mentre costituisce un ulteriore dato di fatto a sostegno della patogenesi disreattiva della T.O., ci sembra non priva di significato quando si pensi che l'insorgenza delle suddette forme reumatiche è condizionata dall'esistenza di un fattore genetico di predisposizione, e che tale fattore genetico sembra essere unico per le due forme (Neri Serneri e Bartoli).

Il ritrovare quindi in determinate famiglie forme morbose che richiedono l'esistenza di un fattore genetico di predisposizione ci sembra assai suggestivo per autorizzarci a sospettare che fattori genetici siano a fondamento della disposizione alla T.O. La natura genotipica di tali fattori è resa probabile soprattutto da due dati di fatto che risultano dalla letteratura: *a*) in una discreta percentuale di casi l'ammalato ha uno dei genitori colpito dalla stessa malattia; *b*) sebbene nella grande maggioranza dei casi uno solo dei figli risulti ammalato tuttavia non sono rare quelle famiglie in cui due fratelli, eccezionalmente tre, sono colpiti.

Il fatto che la malattia compaia il più frequentemente in un solo membro di una famiglia non ci sembra obiezione valida contro l'ammissione di fattori genotipici predisponenti, potendo richiedere la manifestazione clinica della malattia stessa un particolare « ambiente genotipico » che solo difficilmente può essere realizzato in tutti i fratelli. Si deve tener presente, inoltre, che nel caso della T.O. si tratta non di ereditarietà di malattia, ma di eredità di disposizione: pertanto l'insorgenza della malattia è influenzata da molteplici fattori sia genetici che paratipici.

Il ritrovare con notevole frequenza precedenti reumatici negli ascendenti, nei collaterali, e molte volte anche negli stessi soggetti con T.O., pone in discussione la possibilità dell'esistenza di una relazione fra predisposizione genetica ai reumatismi primari e quella alla T.O.

Le accresciute conoscenze sulla fisiopatologia dei connettivi, sui loro sistemi di regolazione, sulla patologia della reattività hanno portato ad inquadrare la trombo-endoangiote oblitterante e le malattie reumatiche nell'ambito di quel vasto complesso di forme morbose che riconoscono il momento essenziale del processo in una alterazione mesenchimale, e che hanno un fondo disreattivo comune (Lunedei, Hench, Jimenez Diaz). Le affinità del quadro istologico, quali si osservano nella T.O. e nelle vasculiti

---

reumatiche (Teodori), il fatto che l'alterazione fondamentale di queste forme sia la trasformazione fibrinoide depongono ulteriormente a favore dell'esistenza di stretti rapporti fra T.O. e reumatismo. La presenza in molte famiglie, per più generazioni, di malattie reumatiche, i precedenti reumatici di molti pazienti con T.O., la conoscenza che in entrambe le forme l'essenza intima del processo risiede in una alterazione del mesenchima, ci fa supporre che il fattore genetico predisponente alla tromboendoangioite obliterante non consista in una generica tendenza alle reazioni iperergiche, ma *risieda in una particolare modalità di risposta del mesenchima ai diversi stimoli*. Qualora il fattore predisponente consistesse in una tendenza generale alle reazioni allergico-iperergiche (Roessle) noi avremmo dovuto trovare nelle famiglie in esame, accanto ai numerosi casi di reumatismo, anche una notevole incidenza di soggetti sofferenti di manifestazioni allergiche. Abbiamo visto invece come il numero dei soggetti « allergici » non differisca fra famiglie con probando con T.O. e famiglie di controllo. Pertanto ci sembra verosimile ammettere che esista un fattore genetico di predisposizione ad alcune mesenchimopatie e che questo fattore è indipendente da quello condizionante la diatesi disreattiva edemato-pomfoide.

L'analisi delle nostre famiglie mette in rilievo un altro dato di particolare valore: l'alta incidenza dell'apoplessia cerebrale in soggetti di età relativamente giovane. Mentre il numero totale dei soggetti deceduti per tale causa è della stessa grandezza tanto nelle famiglie con probando con T.O. che in quelle di controllo, tuttavia nelle prime tali eventi si verificano molto più precocemente che nelle seconde, per cui, in rapporto all'età, l'incidenza è molto maggiore e assume un significato statistico.

Quanto sopra ci sembra deporre in favore dell'esistenza, in queste famiglie, di una meiopragia vascolare, non legata ai momenti etiopatogenetici dell'arteriosclerosi, ma del tutto indipendente da questa. Maggior significato acquista tale rilievo visto alla luce delle molte ricerche (Guttman, Arnason, Weitz, Pintus, Poggiali etc.) che hanno dimostrato che la comparsa dell'apoplessia cerebrale in determinate famiglie è influenzata da fattori genetici, alcuni dei quali responsabili di uno stato di meiopragia vascolare. Secondo Pintus infatti, esisterebbe un fattore genetico a carattere recessivo responsabile di una « meiopragia vascolare », che, in combinazione con il fattore, o i fattori genetici, a carattere dominante, condizionanti la comparsa dell'ipertensione essenziale, sarebbe responsabile dell'insorgenza dell'apoplessia cerebrale.

Ci sembra verosimile ritenere che il fondo disreattivo comune (il nucleo comune di disreazione di Jimenez Diaz), che sta alla base almeno di alcune mesenchimopatie reattive diffuse, particolarmente per i reumatismi primari e per la tromboendoangioite obliterante, sia condizionato in via genetica, da un gene principale dominante. Eventuali fattori accessori, genotipici o paratipici, possono modificare la penetranza e l'espressività del gene anche in singole famiglie (questo appare abbastanza chiaramente nel caso delle malattie reumatiche). La comparsa di una o di un'altra malattia è evidentemente in funzione di fattori endogeni ed esogeni. Nel caso della T.O. le nostre ricerche sembrerebbero suggerire che uno di tali fattori sia di ordine genetico e sia responsabile di una meiopragia vascolare.

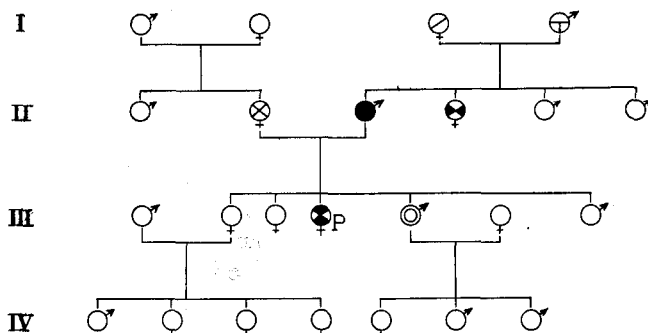
Pertanto è lecito prospettare, pur con tutte le limitazioni imposteci dalla scarsa

casistica, che la predisposizione alla tromboendoangiite obliterante sia verosimilmente realizzata da almeno due fattori genetici principali: uno a carattere dominante responsabile di una abnorme reattività del mesenchima e imprimente al mesenchima, stesso un « tipo particolare di reattività », strettamente collegato, e forse da identificarsi con il fattore ereditario principale responsabile dell'insorgenza dei due reumatismi prototipici; l'altro a carattere recessivo condizionante uno stato di « meiopragia vascolare » e quindi la localizzazione al mesenchima vascolare dell'errore reattivo. Una tale ipotesi potrebbe renderci ragione della relativa rarità della T.O. e soprattutto della scarsa frequenza con cui ne vengono segnalati i casi famigliari, mentre assai frequentemente è possibile in queste famiglie, e spesso negli stessi soggetti, mettere in evidenza una notevole incidenza di forme reumatiche.

Dei nostri 25 probandi con T.O. dieci sono nati da un genitore affetto da RAP o da RCP, ed altri sei hanno un fratello egualmente colpito da reumatismo. In complesso il 65% circa dei probandi con T.O. ha un fratello o un genitore reumatico. Questi dati ci sembra superino la pura causalità e depongano in maniera suggestiva per l'esistenza di uno stretto rapporto genetico fra predisposizione al reumatismo e predisposizione alla tromboendoangiite obliterante. Nello studio della predisposizione alla T.O. deve inoltre essere tenuta presente la possibile esistenza di forme attenuate, molte volte subcliniche, rivelabili talvolta solo con accurate indagini funzionali. Questo in accordo con l'osservazione che quando un carattere dipende dall'azione di più geni, questi ultimi hanno di solito una scarsa espressività, l'espressione del carattere è piuttosto dipendente da una interazione fra genotipo ed ambiente (Kemp). Si può così comprendere il ruolo giocato da fattori paratipici, ritenuti molte volte dagli AA. i soli fattori etiopatogenetici validi per l'insorgenza di una T.O.

Si deve infine considerare la possibilità che la tromboendoangiite obliterante possa, in alcuni casi, rivelarsi con manifestazioni cliniche diverse nei due sessi, come sembrerebbe indicare lo studio della famiglia n. 26<sup>5</sup>, il cui probando, una donna di

<sup>5</sup> Questa famiglia è giunta alla nostra osservazione allorchè la presente ricerca era già ultimata. Ne riportiamo comunque l'albero genealogico perchè assai significativo:



Albero n. 26 - Fam. L.

33 anni, soffriva di una tipica malattia di Raynaud, mentre il padre era morto a 50 anni, per infarto di cuore, dopo essere stato sottoposto ad amputazione di ambedue gli arti inferiori, perchè colpiti da gangrena in epoche successive. La p. riferisce che era stata posta la diagnosi di m. di Bürger. Un fratello del probando (di 32 a.) presenta fenomeni di claudicazione intermittente, della quale tuttavia non è stato possibile accertare l'origine, ed una sorella è ipertesa. Da notare infine che la stessa paziente presentava al momento del ricovero una periartrite della spalla, in un quadro di fibrosite diffusa. Anche nella fam. 21 una sorella del probando è affetta da malattia di Raynaud.

La predisposizione della T.O. sembra non avere alcun rapporto con i fattori genetici che condizionano la diatesi disreattiva edematopomfoide e la diatesi mesenchimosa.

Abbiamo già visto come l'incidenza delle manifestazioni mesenchimose sia dello stesso ordine di grandezza nelle famiglie con T.O. e nelle famiglie di controllo, mentre valori leggermente superiori si osservano nelle famiglie con probando affetto da arteriosclerosi obliterante periferica. Questo può essere dovuto in parte al fatto che i soggetti di queste famiglie erano di età più avanzata che non i membri delle famiglie precedenti e in parte al gioco di eventuali fattori endocrini, che possono favorire e l'insorgenza dello stato mesenchimoso e l'arteriosclerosi, quest'ultima attraverso il gioco di variazioni dismetaboliche. La ricerca invece dell'incidenza delle varie manifestazioni della diatesi disreattiva edematopomfoide (asma, rinite vasomotoria, orticaria, edema di Quincke) non ha mostrato variazioni significative nelle varie famiglie in esame. La percentuale dei soggetti «allergici» è pressochè uguale nelle famiglie con probando con T.O. e nelle famiglie di controllo. Inoltre nessuno dei probandi con T.O. aveva presentato, fino al momento dell'indagine, alcuna delle manifestazioni allergiche considerate. Ci sembra giustificato concludere che la predisposizione alla T.O. non è geneticamente collegata con la diatesi disreattiva edematopomfoide. Questo non esclude, naturalmente, che in alcune singole osservazioni famigliari, come quelle di Koennecke, Parkes Weber e Huber, non si possano combinare e la predisposizione genetica alla T.O. e quella alla diatesi disreattiva-edematopomfoide. Va notato inoltre che nelle famiglie suddette il concetto di «allergia» veniva esteso ad alcune manifestazioni (allergia alimentare, da farmaci, eczemi) che spesso non dimostrano un legame genetico stretto fra loro (Schwartz).

*Concludendo*, le nostre ricerche sembrano deporre per l'esistenza di una predisposizione genetica alla tromboangioite obliterante. Questa sembra realizzata da due fattori: uno a carattere dominante, con penetranza ed espressività variabili, condizionante la abnorme responsività dei tessuti di origine mesenchimale (e per questo strettamente collegato con il fattore principale condizionante la predisposizione genetica ai due reumatismi prototipici); l'altro a carattere recessivo responsabile di uno stato di meiotropia vascolare. Quest'ultimo fattore, molto probabilmente, è il fattore localizzante l'abnorme responsività al mesenchima vascolare. Tale predisposizione genetica alla T.O., mentre da un lato appare strettamente collegata con la

predisposizione ai reumatismi prototipici, dall'altro appare geneticamente indipendente dai fattori che condizionano la diatesi allergica (disreattiva edematopomfoide) e la diatesi mesenchimosa.

### Riassunto

Gli AA. esaminano 25 famiglie con probando affetto da tromboendoangioite obliterante, 25 famiglie con probando colpito da arteriosclerosi obliterante periferica e 300 famiglie con probando affetto da malattie infettive. Questi due gruppi di famiglie erano tenuti come controllo.

Dopo aver descritto due casi di tromboendoangioite obliterante familiare, gli AA. passano all'esame statistico del materiale. Nelle famiglie dei soggetti con T.O. si ha una più alta incidenza dei reumatismi primari e dell'apoplezia cerebrale, insorgente prima dei 55 anni. Gli AA. ritengono che esista una predisposizione genetica alla T.O. Tale predisposizione sembra realizzata da due fattori genetici: uno a carattere dominante, autosomico, con penetranza ed espressività variabili, condizionante una abnorme responsività mesenchimale (e per questo strettamente collegato con il fattore principale condizionante la predisposizione genetica ai reumatismi prototipici); l'altro a carattere recessivo responsabile di uno stato di meiorragia vascolare. Quest'ultimo fattore è molto probabilmente il fattore localizzante l'abnorme responsività al mesenchima vascolare.

La predisposizione genetica alla tromboendoangioite obliterante, mentre da un lato appare strettamente collegata con la predisposizione genetica ai reumatismi prototipici, dall'altro si dimostra geneticamente indipendente dai fattori che condizionano la diatesi disreattiva edematopomfoide e la diatesi mesenchimosa.



### Bibliografia

- ALLEN E. V., BARKER N. W. e HINES E. A.: *Peripheral vascular disease*. W. B. Saunders ed. Philadelphia, 1946.
- ARNASON A.: *Apoplexie und ihre Vererbung*. Zbt. f.d.g. Neur. u. Psych. 77, 1935.
- ASSMANN H.: *Ueber periphäre Gefäßstörungen im jugendlichen und mittleren Lebensalter*. Verh. dtsh. Ges. inn. Med. 447, 1929.
- AUSTONI M. e CANDIANI G.: *Sulla questione del morbo di Buerger*. *Omnia medica*. 27, 313, 1949.
- BAHL E.: *Die Behandlung der Angiitis obliterans mit Nebennierenrindenhormon*. Dtsch. Zschr. Chir. 255, 616, 1942.
- BARBENSI G.: *Introduzione alla biometria*. Ed. Vallecchi, Firenze 1952.
- BARKER N. W.: *Lesion of peripheral nerves in T.O.* Arch. int. med. 62, 271, 1938.
- BASTAI P.: *Relazione al congresso della Società it. Cardiol.* 1940.
- BIDDLESTONE W. R. e LEFEVRE F. A.: *Thromboangitis obliterans: occurrence in a brother and a sister*. Cleveland Clin. Q. 21, 226, 1954.
- BIELSCHOWSKY M.: *Zerebrale Veraenderungen bei einem Fall von Winiw-Buer. Krankheit*. Z. Neurol. 155, 329, 1936.
- BOCK H. E.: *Verhandlung der deut. Gesellsch. f. inn. Medizin*. Ver. Bergmann. J. F. Munchen, 1954.
- BROWN G. E.: *The treatment of peripheral vascular disturbance of the extremities*. J.A.M.A. 87, 379, 1926.
- BURGER L.: *Thrombophlebitis migrans der oberflächlichen Venen bei Thromboangiitis obliterans*. Mitt. Grenz. Med. u. Chir. 21, 353, 1910.
- *Circulatory disturbances of the extremities*. W. B. Saunders ed. Philadelphia, 1924.
- CARRARA E.: *Sul Buerger cerebrale*. Riv. Pat. Nerv. Ment. 69, 13, 1948.
- CHAMBERS R., ZWEIFACH B. W.: *Micromanipulative studies on vascular responses to localized microinjury*. Fed. Proc. 1941.
- DALLA VOLTA A.: *L'insulina nel trattamento delle arteriti degli arti inferiori*. Collezione med. attualità scient. Cappelli, 1949.
- DAMBERT K.: *Thromboangitis obliterans in an amputation material containing 32 cases*. Acta Path. microbiol. Suppl. 93, 1952.
- DE BLASI A.: *I reperti di autopsia nel morbo di Buerger*. Pathologica 26, 258, 1934.
- DELITALA P.: *Il morbo di Buerger: T.A.O. Sua identificazione con la endoarterite e endoflebite con trombosi*. Studi Sassaesi 13, 205, 1935.
- ESTERIGHI: citato da Noferi.
- FRIEDMANN E.: *Ein Fall von obliterierender Endarteriitis*. Klin. Wschr. 1, 382, 1932.
- SCHEINKER: citati da Koch.
- FUGAZZOLA F.: *Le lesioni scheletriche nel morbo di Buerger*. Ann. Radiol. Fisica Med. 12, 1, 1938.
- GEDDA L.: *Studio dei Gemelli*. Ed. Orizzonte medico. Roma 1951.
- GERSH I.: *Some functional conditions of ground substance of connective tissue*. Tissue connective 2 conf. Ragan ed. N. York, 1951.
- GERSH L., CACHTPOLE H. B.: *The organization of ground substance and its significance in tissue injury, disease and growth*. Am. J. Anat. 85, 457, 1949.
- GOLDFLAM S.: *Ueber intermitterenden Hinken und Arteriitis der Beine*. Dtsch. med. Wschr. 1, 587, 1935.
- GREPPI E.: *Diverso orientamento nella cura del m. di Buerger e della « claudicazione arteriosa » in generale*. Sett. Med. 1, 4, 1947.
- ROMUALDI G.: *Bürger dei quattro arti e del cuore ad eziologia « reumatica »; motivi funzionali ed anatomici*. Minerva Medica. 1, 73, 1952.
- GUTTMANN G. J.: *Zum familiären Vorkommen des Schlagensfalls*. Arch. f. Rassen. u. Gesellschafts 20, 70, 1927.
- HASSELBACH VON H.: *Die Endangitis obliterans*, Thieme ed. Lipsia 1939.
- HIGIER H.: *Zur Klinik und Pathogenese der atypischen Formen der Endarteriitis obliterans und des angiosklerotischen Hinkens*. Dtsch. Z. Nervenheilk. 73, 71, 1922.
- IDELSON H.: *Ueber die Claudicatio intermittens und deren Beziehungen zu Allgemeinerkrankungen nebst pathologisch-anatomischen Untersuchungen*. Dtsch. Z. Nervenheilk. 80, 318, 1924.
- JIMENEZ DIAZ: citato da Lunedei.
-

- KEMP T.: Heredity in human cancer. *Brith. J. Cancer.* 2, 144, 1948.
- KLINGE F.: Der Rheumatismus. *Erg. path.* 27, 1933.
- Thromboangiitis obliterans. Bergmann J. F. ed. Monaco 1933.
- VAUBEL E.: Die Gefäße beim Rheumatismus, insbesondere die Aortitis Rheumatica mit Betrachtungen zur Aetiologie des fiebehaften Rheumatismus von pathologisch-anatomischen Standpunkt aus. *Arch. Path. Anat.* 281, 701, 1933.
- KOCH G.: Zur Symptomatologie und Erbpathologie der zerebralen Form der Thromboendangiitis obliterans (v. Winiwarter-Buergeresche Krankheit). *Z. Mensch. Vererb. u. Konstit. lehre.* 29, 247, 1949.
- KOENNECKE: citato da Noferi.
- LANGE F.: Ueber Thromboangiitis obliterans (Buerger) der Organe. *Verh. dtsh. Ges. Kreislaufforsch.* 9, 311, 1936.
- SPATZ H.: citato da Koch.
- LERICHE L.: Das Problem der Arteriitis obliterans. *Med. Welt.* 8, 1935.
- LIAN C., PEUCH P. e VIAN O.: De l'étiologie des artérites oblitérantes des membres inférieures se traduisant par la claudication intermittente. *Bull. Soc. Med. Hop. Paris*, 534, 1927.
- LLAVERO F.: Thromboendangiitis obliterans des Gehirns. Schwabe ed. Basilea, 1948.
- LUNEDI A.: Sulle cosiddette malattie del collagene. *Rel. al. 52 Congr. Soc. it. med. int. Roma* 1951.
- MARTORELL F.: Tromboangeitis obliterante familiar. *Medicina Espan.* 27, 173, 1952.
- MESZAROS K.: Arteriitis obliterans (Thromboangiitis Buerger) als familiäre Erkrankung. *Arch. Klin. Med.* 171, 391, 1931.
- MEULENGRACHT E., OLLGAARD E.: Thromboangiitis obliterans (Buerger's Sjgdan) hos 2 Weetaegstvillinger. *Hosp. tid.* 76, 397, 1933.
- MEWES H.: Ueber cerebrale Beteiligung bei der Thromboangiitis obliterans. *Nervenarzt* 127, 1938.
- MEYER J. E.: *Arch. Psychiatr.* 180, 647, 1948.
- NERI-SERNERI G. G., e BARTOLI V.: Sulla ereditarietà delle mesenchimopatie reattive. I. Ricerche sui fattori ereditari del reumatismo acuto primario. *A.Ge.Me.Ge.* v. 155, 1956.
- III. Sulla comune predisposizione genetica al reumatismo acuto primario e al reumatismo cronico primario. *A.Ge.Me.Ge.*
- NEUBEURGER K.: Zur Anatomie der peripheren Gefäßstörungen. *Klin. Wschr.* 1931.
- NIEMEYER R.: Ueber primäre Endarteriitis obliterans der Extremitäten. *Zbl. Herzkrrh.* 13, 273, 1921.
- NOFERI G.: Considerazioni clinico patogenetiche sopra un caso di tromboendoangiite obliterante cerebrale. *Rass. Neur. Veg.* 8, 390, 1950.
- NORDMANN O.: Die Behandlung der Thromboangiitis mit den Kreislaufhormonen nach Frey. *Z. Chir.* 227, 145, 1939.
- OPPEL W. A.: Gangrène spontanée et surrénalectomie (Theorie de l'hyperadrénalinémie). *Lyon Chir.* 24, 1927.
- PARKES WEBER F.: Thromboangiitis obliterans in father and son. *Lancet*, 2, 72, 1937.
- HUBER H.: Stammbaumuntersuchung bei der Thromboangiitis obliterans. *Dtsch. med. Wschr.* 1, 256, 1939.
- PAESSLER: Thromboangiitis obliterans (Morbus Buerger). *Zbl. Hautkrrh.* 57, 250, 1938.
- PINTUS G.: Il fattore ereditario nell'apoplessia cerebrale. *Riv. sper. Fren.* 69, 31, 1945.
- PLATH W.: Ueber die zentrale Form der Thromboendangiitis obliterans. *Dtsch. Med. Wschr.* 2, 1519, 1939.
- POGGIALI A.: L'ereditarietà nell'apoplessia cerebrale. *Folia Hered. Path.* 2, 137, 1953.
- RANDERAT E.: Die Bedeutung der allergischen Pathogenese bei der Arteriitis. *Verhandlung der Deut. Gesellsch. Med.* Pg. 359, Bergmann ed. Monaco, 1954.
- RATSCHOW M.: Die peripheren Durchblutungsstörungen. Steinkopff ed. Dresda e Lipsia, 1943.
- RECHTMANN A. M.: Thromboangiitis obliterans (Buerger's disease) *Med. J. a. Rec.* 129, 1, 367, 1929.
- REICHERT O.: Zur Erbbendingheit der Thromboangiitis obliterans Beitrag zur Erbfrage beim Rheumatismus. *Z. menschl. Vererb. u. Konstit. lehre* 23, 53, 1939.
- RIEDER W.: Zur Frage der traumatischen Entstehung der Endangiitis obliterans. *Arch. klin. Chir.* 193, 737, 1938.
- SABATINI G. e Coll.: Le arteriti periferiche. Relazione al 50° Congr. Soc. It. Med. Int. Roma, 1949.
- BARENGHI G.: Arteriti non infiammatorie in Sabatini e Coll., pag. 156 e ss.
- BIANCHI V.: Arteriti infiammatorie in Sabatini e Coll. pag. 117 e ss.
- SAMUELS S. S.: The incidence of thromboangiitis obliterans in brothers. *Am. J. Med. Sci.* 183, 465, 1932.
- SANTUCCI G. e BIANCHI V.: Arteriti protopatiche; tromboangiite obliterante, in Sabatini e Coll., pag. 137 e seg.

- SCHOERCHER: citato da Koch.
- SCHWHARTZ M.: Heredity in bronchial asthma. Munksgaard 1952. Copenhagen.
- SILBERT S.: citato da Hasselbach.
- SPATZ H.: Ueber einige Charakteristische makroskopische Befunde bei Geisteskranken mit Demonstration. *Zbl. neur.* 42, 121, 1925.
- SPIELMEYER: Zur Pathogenese bertlich elektiver Gehirn Veränderungen. *Z. Neur.* 1925.
- STERNBERG C.: Ein Fall von Spontangrän auf Grund einer Gefässerkrankung. *Wien. Klin. Wschr.* 1, 650, 687, 1895.
- Enderteriitis und Endophlebitis obliterans und ihre Verhältnis zur spontanen Gangrän. *Wirchow's Arch* 161, 199, 1900.
- STRAUSSER R., FRIEDMANN R. e SCHEINKER J.: Ueber die Endangiitis obliterans besonderer Berücksichtigung der Hirnveränderungen. *Z. Neurol.* 41, 200, 1938.
- SUNDER PLASSMANN P.: Durchblutungsschaden und ihre Behandlung. F. Enke ed. Stoccarda 1943.
- TEODORI U.: Il fondamento anatomico patologico delle cosiddette malattie del collagene. Sulle cosiddette malattie del collagene. Relazione di Lunedi e coll. al 52<sup>o</sup> Congr. Soc. it. Med. Interna. Roma 1951.
- Significato e limiti del concetto di « malattie del collagene ». *Rec. Progr. in Med.* 13, 495, 1952.
- BORGHI A. e NERI SERNERI G. G.: Eredità e localizzazioni morbose. Ed. Omnia Medica. Pisa, 1955.
- VERSCHUER VON O.: citato da Koch.
- WAGNER W., NEUNER R.: Die Endoarteriitis obliterans. *Erg. Chir.* 32, 175, 1939.
- WEISS E.: Untersuchungen über die spontane Gangrän. *Dtsch. Z. Chir.* 40, 1, 1895.
- WEITZ W.: Ueber die Erbllichkeit der Herz-Gefäss und Nierenkrankheiten. *Dtsch. Med. Wschr.* 2, 1286, 1934.
- WILENSKY N. D., COLLENS W. S.: Thromboangiitis obliterans in sisters J.A.M.A. 110, 1746, 1938.
- ZOEGE MANTEUFFEL VON W.: Ueber Arteriosklerose und Rheumatismus an den unteren Extremitäten. *Arch. klin. Chir.* 45, 222, 1893.

## RÉSUMÉ

Les Auteurs examinent 25 familles avec un sujet atteint de thromboangéite oblitérante, 25 familles avec un sujet atteint d'artérite oblitérante des membres par artériosclérose et 300 familles avec un sujet atteint de maladies infectieuses. Les deux groupes dernières servaient de contrôle. Après avoir décrit deux cas de T. O. dans les familles des sujet avec T. O., les AA. ont procédé à l'examen statistique du matériel. Dans les familles des sujet avec maladie de Buerger, les maladies rhumatisques (rhumatisme articulaire aigu et

polyarthrite chronique évolutive) et l'apoplexie cérébrale (qui se manifeste avant 55 ans) apparaissent bien plus fréquemment que dans les familles qu'on a prises comme contrôle. Les différences sont statistiquement significatives.

Des ces résultats les Auteurs concluent: 1) il existe une prédisposition génétique à la thromboangéite oblitérante; 2) cette prédisposition est causée, avec toute probabilité, par deux facteurs génétiques: l'un dominant, autosomique, avec défaut de pénétrance et expressivité variable, conditionnant une anormale réponse réactive du mésenchyme

(et pour cela strictement lié avec le facteur principal responsable de la prédisposition au rhumatisme articulaire aigu et à la polyarthrite chr. év.) l'autre recessif responsable d'un état de meiotragie vasculaire.

Ce dernier facteur est, très probablement, l'élément qui localise l'anormale réponse réactive du mésenchyme vasculaire.

3) La prédisposition génétique à la T. O. est strictement reliée avec la prédisposition aux rhumatismes primaires, mais elle apparaît indépendante des facteurs qui conditionnent la diathèse allergique et la diathèse mesenchymotique.

### SUMMARY

The Authors analyze 25 families with proband affected by thromboangiitis obliterans, 25 families with proband with peripheral arteriosclerosis obliterans and 300 families with proband with infectious diseases. The last two groups are as control.

After describing two cases of thromboangiitis obliterans on the families of proband with T. O., the AA. examine the material under the statistical point of view.

### ZUSAMMENFASSUNG

Die V. untersuchen 25 Familien der Probanden mit Thromboangiitis obliterans, 25 Familien der Probanden mit obliteranter peripherer Arteriosklerose und 300 Familien der Probanden mit infektiösen Krankheiten.

Diese beiden Gruppen von Familien dienen zur Kontrolle.

Nach der Beschreibung zweier Fälle der Thromboangiitis obliterans bei den Familien der Probanden mit T. O. schreiben die Verfasser zur statistischen Auswertung des Materials.

In den Familien der Fälle mit T. O. kommen beide Arten von Rheumatischen Erkrankungen

In the group of families with T. O. they found on higher incidence statistically significant, of rheumatic diseases (rheumatic fever and rheumatoid arthritis) and cerebral apoplexy of early onset (before 55 years of age).

The AA. admit the existence of a genetic predisposition to thromboangiitis obliterans.

Such a predisposition probably leads on two genetic factors: one dominant autosomal with reduced penetrance and variable expressivity, which is responsible of the abnormal mesenchymal reactivity (and for such

a reason, strictly related to the principal factor responsible of the predisposition to rheumatic disease). The other, recessive one, is responsible of a state of vascular vulnerability. This last factor is probably the localizing factor of the abnormal responsibility to the vascular mesenchyma.

The genetic predisposition to rheumatic diseases, in the other way seems to have non genetic relationship to the diathesis of allergic diseases and the diathesis of degenerative connective tissue disorders (mesenchymotic diathesis).

(akute primäre Gelenkrheumatismus und chronische primäre Gelenkrheumatismus) und relativ frühzeitig (vor dem 55. Lebensjahr) auftretende Schlaganfälle viel häufiger vor, als in den Kontrollfamilien. Die Unterschiede sind statistisch signifikant.

Auf Grund dieser Resultate schließen die Verfasser auf eine erbbedingte Prädisposition zu T. O. Eine solche Prädisposition wird wahrscheinlich von zwei genetischen Faktoren bewirkt: einer dominant, autosomisch, mit verkleinert Penetranz und veränderlicher Expressivität, eine abnorme Mesenchymal-Reaktion hervorrufend (und daher eng verbunden mit dem Hauptfaktor,

der die Prädisposition zu den prototypischen Rheumatismen bedingt); der andere recessive und verantwortlich für einen Zustand von Anfälligkeit der Gefäße. Diese letztere Faktor ist, aller Wahrscheinlichkeit nach, derjenige Faktor, der die abnorme Reaction im Mesenchym Gewebe der Gefäße lokalisiert.

Die erbbedingte Prädisposition für T. O. scheint auf der einen Seite eng mit der genetischen A, Lage für prototypischen Gelenkrheumatismen verbunden sein, während sie sich andererseits genetisch unabhängig erweist von den Faktoren, die allergische und die mesenchymotische Diathese bedingen.