

Sindrome di Ehlers-Danlos

Quattro casi accertati e due probabili in una famiglia con più matrimoni fra consanguinei

L. Capotorti, M. Antonelli

La sindrome di Ehlers-Danlos (SED) si compone di una triade sintomatologica fondamentale (Ronchese, 1936; Scolari, 1937; Mc Kusick 1960), che comprende:

1. Iperelasticità e scorrevolezza della cute, che presenta al tatto una consistenza particolare, paragonata a quella del velluto o della « pelle di camoscio bagnata »;
2. Lassità delle articolazioni, che si lasciano iperestendere in atteggiamenti preternaturali;

3. Fragilità della cute e dei vasi cutanei, con formazione, per traumi anche lievi, di ferite beanti a lenta cicatrizzazione, di ecchimosi ed ematomi. « Conseguenze ed esiti distrofici » di tale vulnerabilità cutanea e vascolare (Scolari, 1937) sono le caratteristiche cicatrici atrofiche (« a carta da sigarette » o « a buccia di cipolla »), gli « pseudotumori molluscoidi » e le « sferule » del sottocutaneo, esiti questi ultimi di ematomi o di piccoli traumatismi ripetuti con reazione fibromatosa da parte di un connettivo presumibilmente anormale (Leigheb, 1942).

A questi sintomi classici della SED va aggiunta (Agostini, 1938; Mc Kusick, 1960) una serie di alterazioni che possono interessare vari organi ed apparati, come le impalcature di sostegno dei visceri, l'apparato cardio-vascolare, lo scheletro, i muscoli, le aponeurosi, l'occhio, i denti, le unghie. Su alcuni di questi aspetti meno noti della SED avremo occasione di tornare nella discussione dei nostri casi.

D'altra parte si è riconosciuta la possibilità di forme incomplete o « parziali » (Agostini, 1941) della SED, in cui alcuni dei sintomi fondamentali sono più gravemente espressi, mentre altri sono assenti o attenuati; per « forme fruste » si intendono invece quei casi in cui tutta la sintomatologia è solo accennata (Agostini, 1941). Secondo vari AA. (Ronchese, 1936; Leigheb, 1942; Toscano, 1950; Mc Kusick, 1960) le forme parziali e le forme fruste sarebbero più frequenti delle forme complete; spesso il loro riconoscimento è facilitato dalla presenza di casi tipici nella stessa famiglia.

L'eziopatogenesi della SED è ancora ignota. La sua natura ereditaria rende molto probabile che si tratti di una malattia molecolare, ma il difetto biochimico

fondamentale rimane sconosciuto, nè esiste per ora alcuna prova di laboratorio che abbia valore diagnostico. Le varie teorie enunciate non hanno trovato conferma in osservazioni successive. Ad esempio, la teoria enunciata da Brown e Stock (1937) e successivamente da Jensen (1955), che la causa della SED vada ricercata in un difetto strutturale delle fibre collagene, non è stata confermata da osservazioni al microscopio elettronico (Wechsler e Fisher, 1964); anche le fibre elastiche sono risultate qualitativamente normali alla microscopia elettronica (Wechsler e Fisher, 1964). L'ipotesi di un'alterazione metabolica che conduca ad un accumulo eccessivo di mucopolisaccaridi acidi nel connettivo dermico (Katz e Steiner, 1955) è stata anch'essa contraddetta da successivi studi istochimici (Wechsler e Fisher, 1964). Infine l'osservazione di Hall *et al.* (1955) sull'aumento considerevole, nel siero dei soggetti con SED, di un fattore inibitore dell'elastasi non è stata confermata in altri laboratori (Carter e Walford, 1963).

Anche dal punto di vista anatomo-patologico non si può affermare che esistano delle alterazioni patognomoniche nella SED. Se è vero che nella maggior parte dei casi è stato osservato un aumento, anche considerevole, delle fibre elastiche del derma (Scolari, 1937; Agostini, 1938; Leigh, 1942), tale reperto peraltro non è costante e può variare da una zona all'altra della cute (Agostini, 1938; Leigh, 1942). Alcuni AA. (Jansen, 1955; Mac Farlane 1959; Wechsler e Fisher, 1964) ritengono che l'aumento delle fibre elastiche sia solo relativo alla scarsità del collagene: Wechsler e Fisher (1964) contrappongono, sotto questo aspetto, la SED alla sclerodermia, condizione in cui si verifica invece un aumento del collagene a scapito delle fibre elastiche.

Pur nell'oscurità in cui rimane il difetto primitivo della SED, Mc Kusick (1960) ha riunito sotto la denominazione di « malattie ereditarie del tessuto connettivo » questa ed altre affezioni, come la sindrome di Marfan, la sindrome di Hurler, l'osteogenesi imperfetta, lo « Pseudoxanthoma elasticum ». L'associazione di queste sindromi in uno stesso gruppo è giustificata da alcune affinità sintomatologiche (su cui avremo occasione di tornare nella discussione) e dal loro comune carattere ereditario.

Dal punto di vista dell'ereditarietà, la SED viene trasmessa, nella gran maggioranza dei casi, come un carattere dominante autosomico (Coe e Silvers, 1940; Johnson e Falls 1949; Schaper, 1952; Toscano, 1950; Jansen, 1955) benchè esistano forme sporadiche e rari casi nella letteratura (Ronchese, 1936; Weber e Aitken, 1938; Leigh, 1942) in cui la consanguineità dei genitori parrebbe suggerire una trasmissione di tipo recessivo. Quest'ultima possibilità ci sembra dimostrata in maniera molto evidente nella famiglia da noi studiata.

Descrizione dei casi

Tutti i casi qui descritti sono nati da un unico ceppo familiare — originario di un piccolo centro della Ciociaria — in cui si è verificato un numero davvero insolito di matrimoni fra consanguinei, esattamente cinque (Fig. 1). Da quattro di questi matrimoni, tutti fra soggetti apparentemente sani, sono nati complessivamente 13

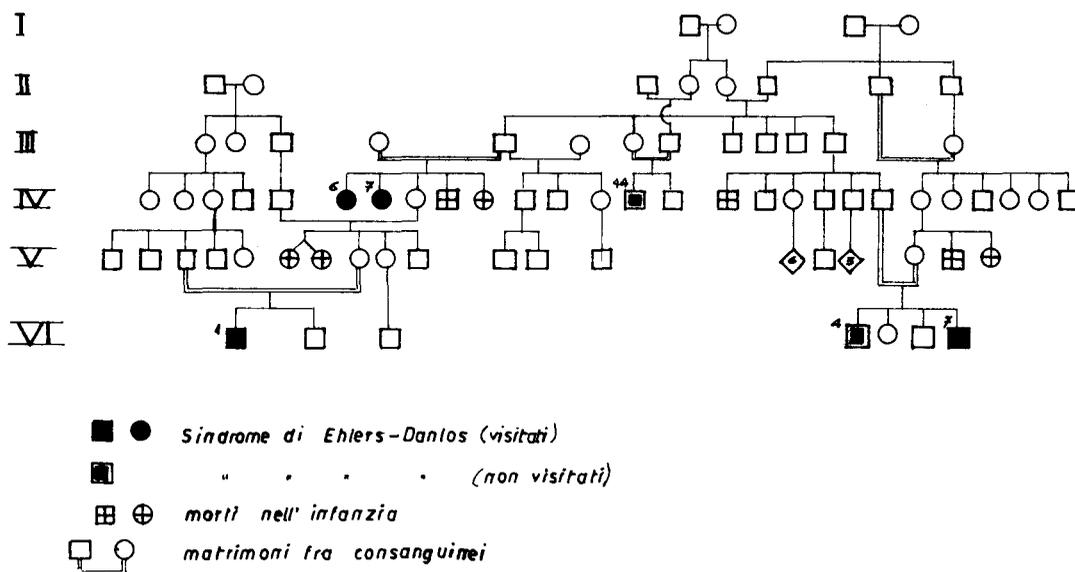


Fig. 1. Albero genealogico

figli, di cui 6 erano affetti da SED, due sono morti nell'infanzia da cause non precisate ed uno (IV-15) è affetto da nanismo ateliotico, ma ha rifiutato la visita medica. Noi abbiamo potuto esaminare quattro dei pazienti son SED. Degli altri due, uno dei quali deceduto alcuni anni fa, non possediamo che notizie riferite da familiari, peraltro abbastanza indicative da rendere molto probabile la diagnosi di SED.

Nella descrizione dei singoli casi tralascieremo per brevità tutti i dati normali e ci limiteremo a citare quegli aspetti che possano avere attinenza con la loro malattia. Dei casi n. 3 e n. 4 abbiamo potuto seguire solo l'esame obiettivo, ma non abbiamo alcun esame radiologico nè alcun dato di laboratorio, perchè queste due pazienti sono state da noi visitate nel loro paese di origine, in difficili condizioni ambientali.

Caso I (VI-I)

M. LUIGI, di anni 2 e mesi 1

Viene ricoverato in Clinica Pediatrica in data 7-5-1964 per broncopolmonite, con febbre elevata e convulsioni. Dall'anamnesi risulta che il bambino ha sempre avuto un accrescimento pondo-staturale scarso. Si è retto a sedere solo ad 11 mesi; non mantiene ancora la posizione eretta. Le acquisizioni psichiche sembrano normali, benchè il bambino non pronunci che pochi bisillabi.

I genitori sono cugini di 2° grado, e non presentano malattie nè anomalie degne di nota. Un secondo figlio, di 2 mesi, è apparentemente sano.

Esame Obiettivo

Peso Kg 8,500. Statura cm 74.

Il bambino presenta una « facies » particolare (Fig. 2a), in cui spiccano la bocca tenuta quasi sempre aperta, per la lassità dell'articolazione temporo-mandibolare, gli occhi grandi, in cui le palpebre superiori lasciano spesso scoperto un tratto di sclere; queste hanno colore bluastro. I padiglioni auricolari sono grandi e malformati.

Altri rilievi interessanti sono possibili a carico dei denti e delle unghie: gli incisivi superiori sono erosi, giallastri, di forma irregolare, mentre l'unghia dell'anulare Sn si presenta annerita, ispessita, distrofica (Fig. 2b e c).

La cute è pallida, sottile, di una consistenza simile a quella di « pelle di camoscio bagnata », e può essere sollevata in ampie pliche, anche nelle sedi dove normalmente è più aderente ai piani ossei (Fig. 3a).

È evidente l'iperlassità di tutte le articolazioni; le dita delle mani e dei piedi si lasciano iperestendere passivamente e consentono atteggiamenti del tutto innaturali (Fig. 3b).

Torace gravemente malformato, per presenza di « pectus excavatum » (Fig. 3a). Cifo-scoliosi a largo raggio della colonna dorso lombare. Lussazione bilaterale delle anche, con teste femorali palpabili in completa lussazione iliaca. Piede piatto e valgo bilaterale.

Cuore: aia cardiaca nei limiti, toni normali, non rumori abnormi. Apparato respiratorio: rantoli crepitanti ad entrambe le basi polmonari. Organi ipocondriaci nei limiti. Nulla a carico dei genitali esterni e del sistema nervoso.

Esami di laboratorio: i vari esami di « routine » risultano normali; le prove emocoagulative sono normali.

Resistenza capillare (con coppetta a decompressione graduabile): prime petecchie a —50 mm Hg sulla piega del gomito, a —100 mm Hg sulla regione mammaria.

Creatinuria: mg 1,96/Kg/24 h. Creatininuria: mg 16,8/Kg/24 h.

Cromatografia bidimensionale delle urine: aminoaciduria normale.

Prova di Berry e prova di Dorfman per la ricerca dei mucopolisaccaridi acidi nelle urine: negative.

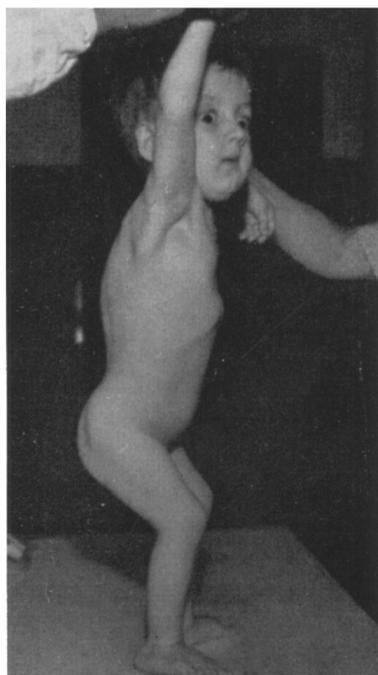
Analisi cromosomica (su coltura di sangue periferico): cariotipo normale.

Esame oculistico: Cristallino in sede, « fundus » normale, lieve ipermetropia in OO (+2 a D.; +3 a S.).

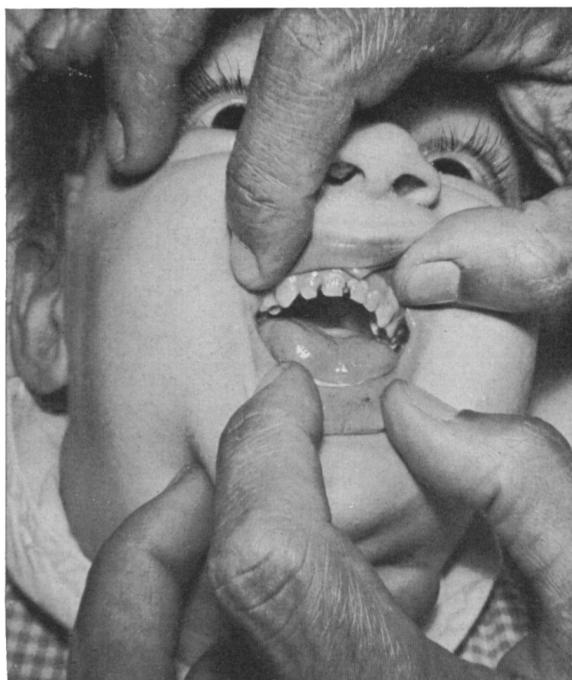
Esami radiologici: Cranio: lieve diffusa decalcificazione delle ossa della volta e della base.

Torace: notevole, diffusa osteoporosi delle costole, delle scapole e delle clavicole. La trachea ed i grossi bronchi appaiono di calibro nettamente superiore alla norma (Fig. 4a). Presenza di addensamenti nodulari grossolani, in parte confluenti in entrambi gli ambiti polmonari. Ombra cardiaca nei limiti.

Colonna vertebrale: cifo-scoliosi dorso-lombare a largo raggio, lordosi lombare



a



b



c

Fig. 2. Caso n. 1. Aspetto del paziente (a).
Distrofia dei denti (b) e delle unghie (c)

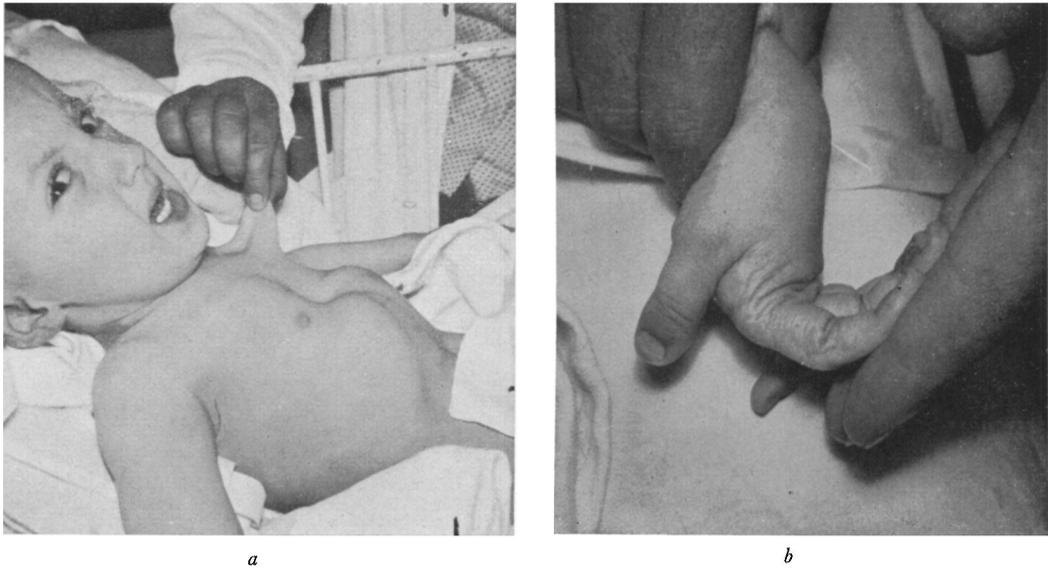


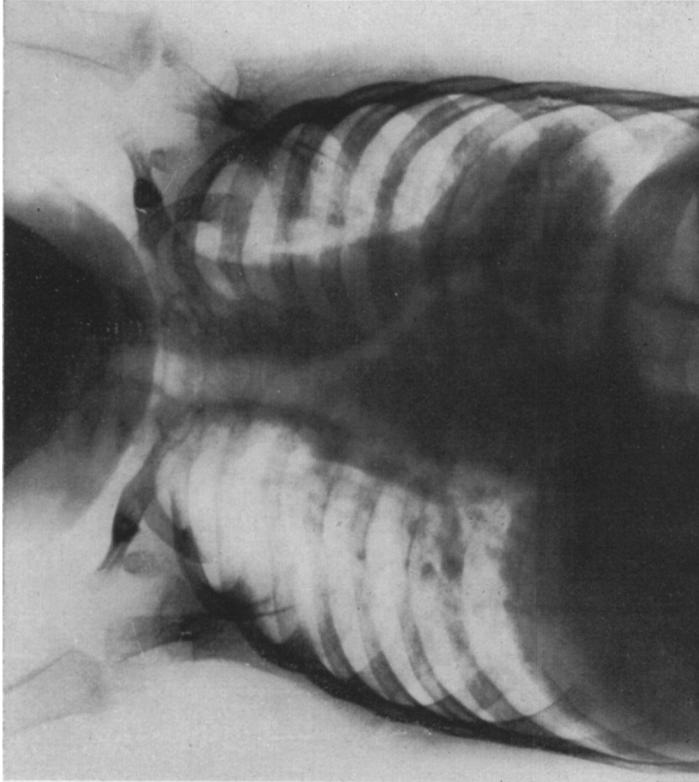
Fig. 3. Caso n. 1. «Pectus excavatum», iperelasticità cutanea (a) e lassità articolare (b)

accentuata. I corpi vertebrali sono osteoporotici e presentano forma ovoidale (Fig. 4b). Spazi intersomatici di ampiezza normale.

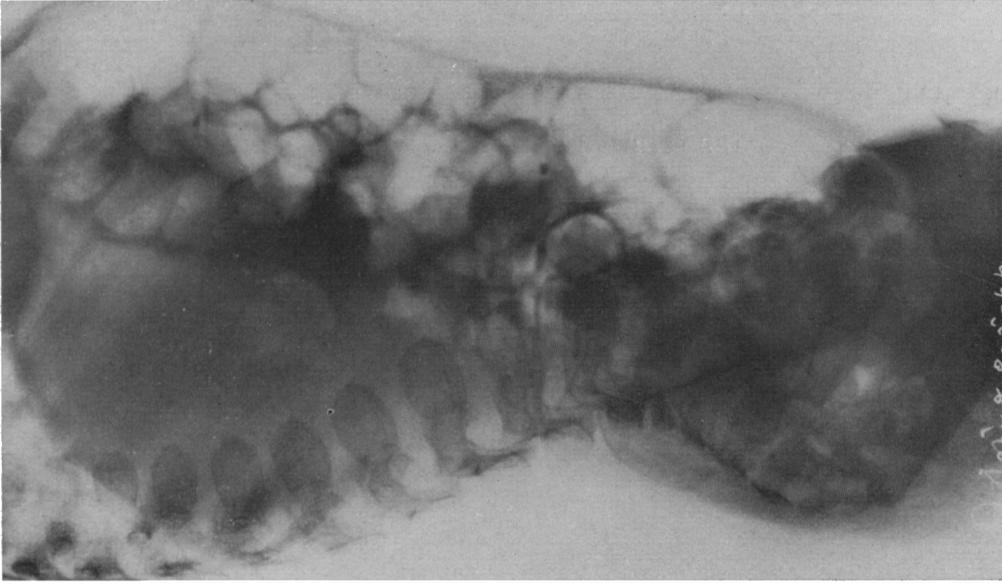
Arti superiori (Fig. 5a, b, c): entrambi gli omeri sono deformati, per presenza di un rigonfiamento e di un lieve incurvamento della regione mediadiafisaria, con ispessimento del periostio, più evidente sul versante laterale; le linee metafisarie sono irregolari e frastagliate. Anche le ossa dell'avambraccio presentano evidenti anomalie bilaterali: l'estremità prossimale del radio è alterata nella sua morfologia, per l'aumentata distanza del nucleo epifisario dalla metafisi e per un aspetto particolarmente inclinato della linea di calcificazione provvisoria; distalmente il radio appare più lungo e l'ulna relativamente più breve. I metacarpi e le falangi presentano diffusa decalcificazione e corticali sottili. Le linee metafisarie distali dei metacarpi sono irregolari e dismorfiche.

Bacino ed arti inferiori (Fig. 6a, b, c): diffusa osteoporosi e diradamento della spongiosa. Lussazione bilaterale delle anche in ectopia iliaca completa; notevole ipoplasia dei nuclei cefalici femorali. Le diafisi femorali e tibiali presentano numerose strie di accrescimento. Le ossa dei piedi, ed in particolare i metatarsi, presentano aspetto frastagliato delle linee di calcificazione provvisoria ed irregolarità dei nuclei epifisari.

Apparato digerente: non si notano alterazioni a carico dell'esofago e del cardias. Stomaco atonico, con bulbo duodenale retroposto. Ancora 24 ore dopo l'ingestione del pasto opaco si osservano residui di bario a livello della fossa iliaca Dx, riferibili ad un diverticolo del tenue distale, verosimilmente un grosso diverticolo di Meckel.



a



b

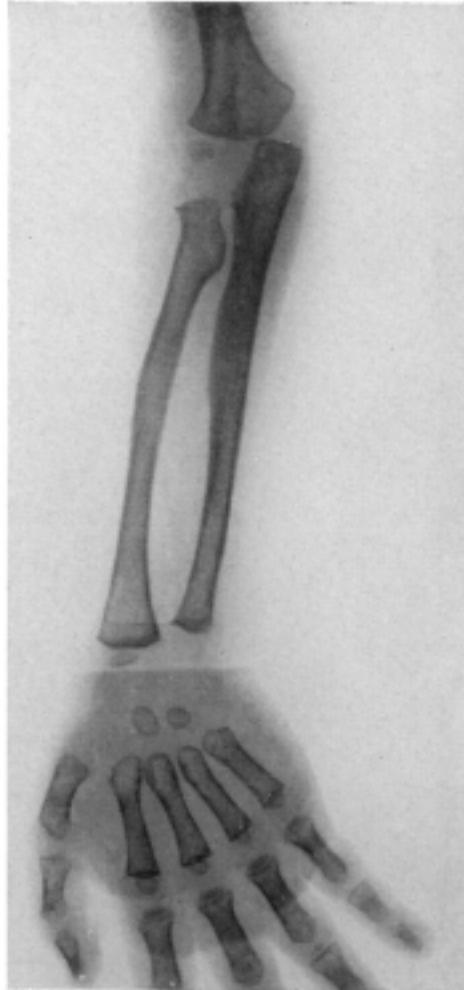
Fig. 4. Caso n. 1. Radiografia del torace: dilatazione della trachea e dei grossi bronchi (*a*). Radiografia della colonna vertebrale: osteoporosi dei corpi vertebrali, che presentano forma ovoidale (*b*)



a



b



c

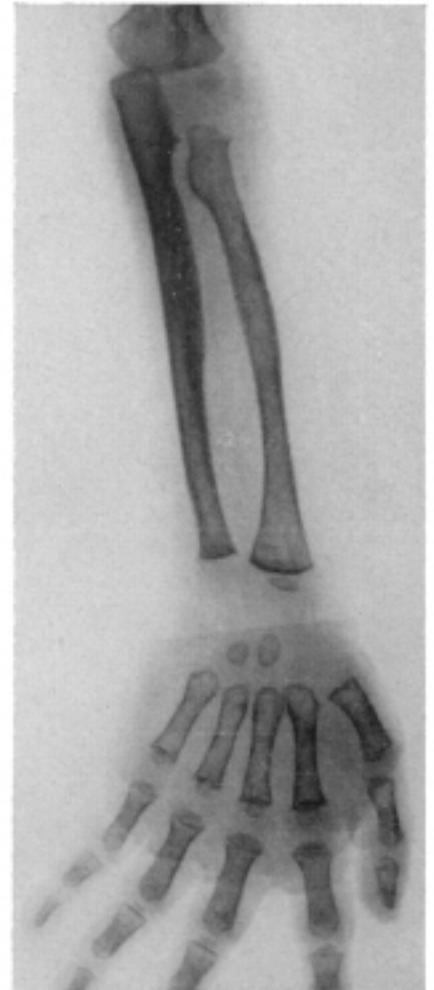


Fig. 5a, b, c. Caso n. 1. Radiografie degli arti superiori. Incurvamento e rigonfiamento delle diafisi omerali, con ispessimenti periosteali. Irregolarità metafisarie degli omeri, dei radii e dei metacarpi. Grave osteoporosi

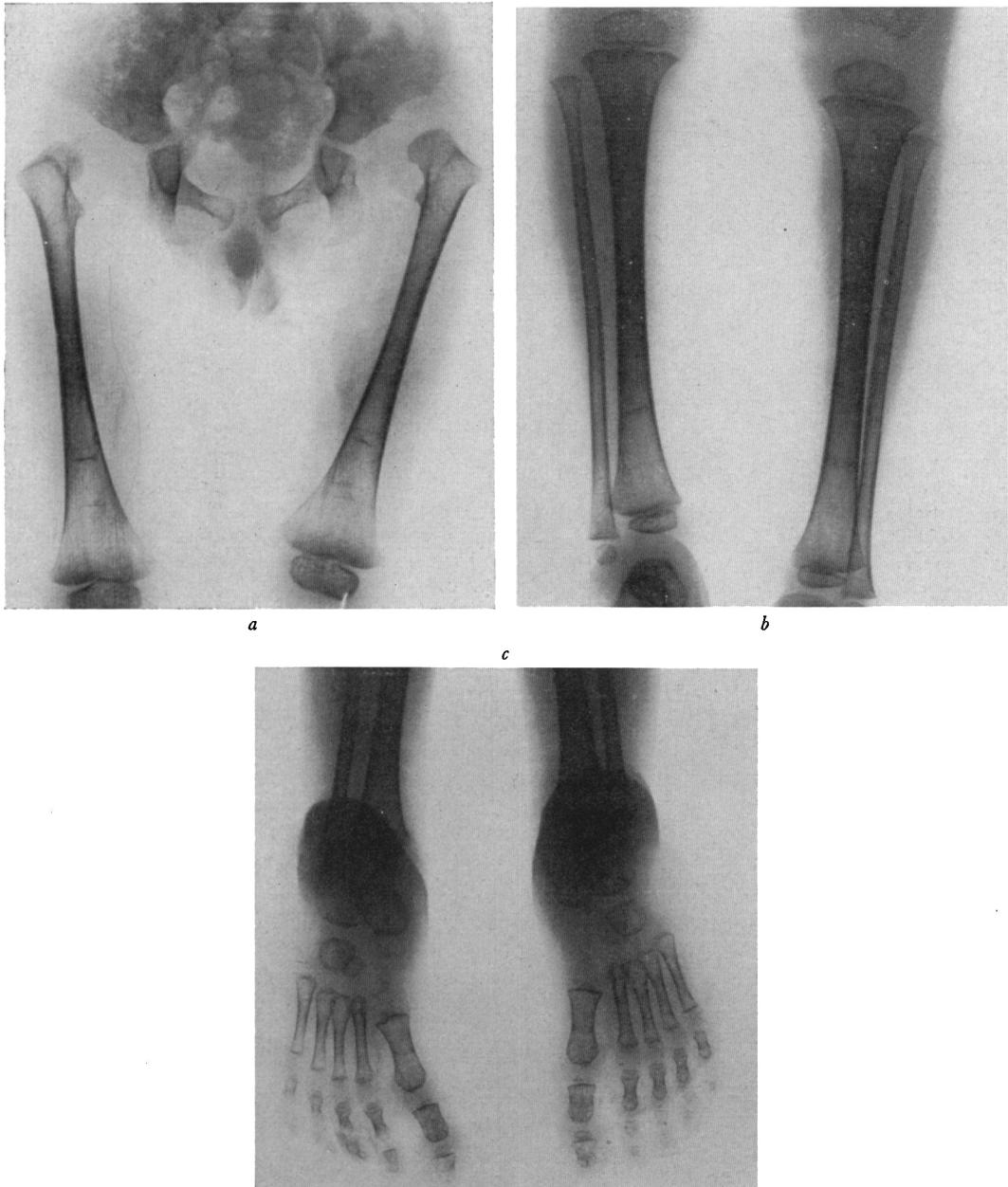


Fig. 6. Caso n. 1. Radiografia del bacino e degli arti inferiori. Lussazione delle anche. Ipoplasia dei nuclei cefalici femorali (a). Irregolarità metafiso-epifisarie dei metatarsi e delle prime falangi dei piedi (c). Grave osteoporosi

Caso N. 2 (VI-7)

B. MARIO, di anni 13

Si tratta di un lontano parente del caso n. I, che abbiamo visitato ambulatoriamente presso la Clinica Pediatrica, dopo aver ricostruito l'albero genealogico della famiglia attraverso un'indagine eseguita presso l'anagrafe del paese di origine.

Anche in questo caso vi è consanguineità dei genitori, che sono cugini di secondo grado, apparentemente sani. Degli altri tre figli nati dal loro matrimonio, il primogenito presenta anomalie del tutto simili a quelle di Mario. Gli altri due figli, una femmina ed un maschio, sono normali.

Dall'anamnesi personale risulta che il paziente ha tardato a stare seduto e non è mai stato in grado di deambulare senza sostegno. Dopo traumi anche lievi presenta ecchimosi che tardano a scomparire. Pochi mesi fa, in seguito ad una caduta sul gomito, ha riportato una frattura diafisaria dell'omero Sn, per cui è stato ricoverato in Clinica Ortopedica.

Esame obiettivo: peso Kg 21. Statura cm 120.

Il paziente presenta una « facies » simile a quella del caso precedente (Fig. 7a), con bulbi oculari alquanto prominenti, sclere bluastre, padiglioni auricolari grandi ed impiantati in basso. La testa è incassata fra le spalle, con marcata lordosi cervicale. I denti sono piccoli, erosi, di colore giallastro, con numerose carie. È evidente l'iperelasticità cutanea (Fig. 7a) e la lassità delle articolazioni (Fig. 7b).

Più pronunciate che nel caso precedente sono le alterazioni scheletriche: grave cifo-scoliosi, con gibbo dorsale a grande raggio, gibbo costale anteriore Dx e posteriore Sn; lussazione iliaca dell'anca Sn; « genu recurvatum » bilaterale di alto grado, con sublussazione posteriore delle tibie (Fig. 7c); piede piatto e valgo bilaterale. Il paziente è portatore di un corsetto gessato, è in grado di deambulare solo con sostegno, con andatura claudicante, a causa di uno pseudoaccorciamento di 3 cm dell'arto inferiore Sn, che viene inoltre tenuto in extra-rotazione.

Si nota ernia inguinale Sn, riducibile. Per il resto l'esame obiettivo non fornisce dati di rilievo, salvo un colorito leggermente cianotico delle labbra e la presenza di rantoli diffusi alle due basi polmonari.

Esami di laboratorio: l'esame emocromocitometrico dimostra una discreta anemia ipocromica (Hb g 9,1 (65%), G.R. 3.600.000, V.G. 0,9). Le prove emocoagulative sono normali.

Resistenza capillare (con coppetta a decompressione graduabile): prime petecchie a —100 mm Hg alla piega del gomito ed alla regione mammaria.

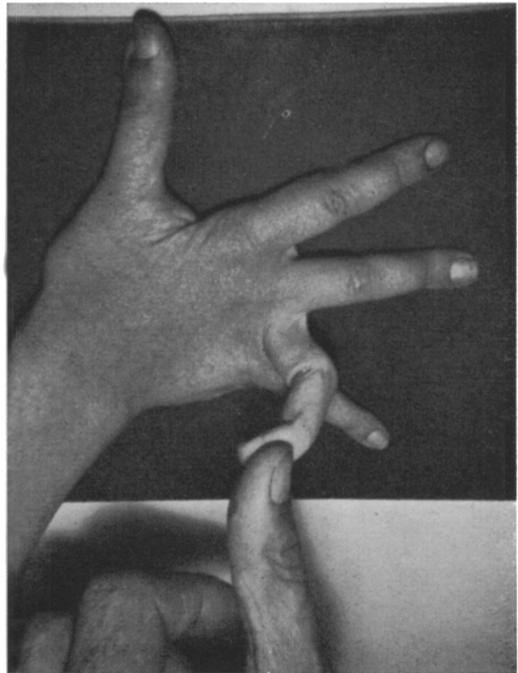
Cromatografia bidimensionale delle urine: aminoaciduria normale.

Prova di Berry e prova di Dorfman: negative.

Esami radiologici: Cranio: lieve diffusa decalcificazione delle ossa della volta e della base.



a



b

c

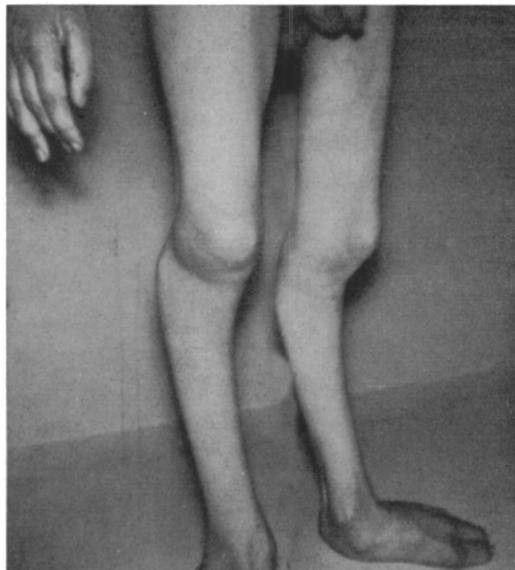


Fig. 7. Caso n. 2. Iperestensibilità cutanea (*a*). Lassità articolare (*b*). « Genu recurvatum » (*c*)

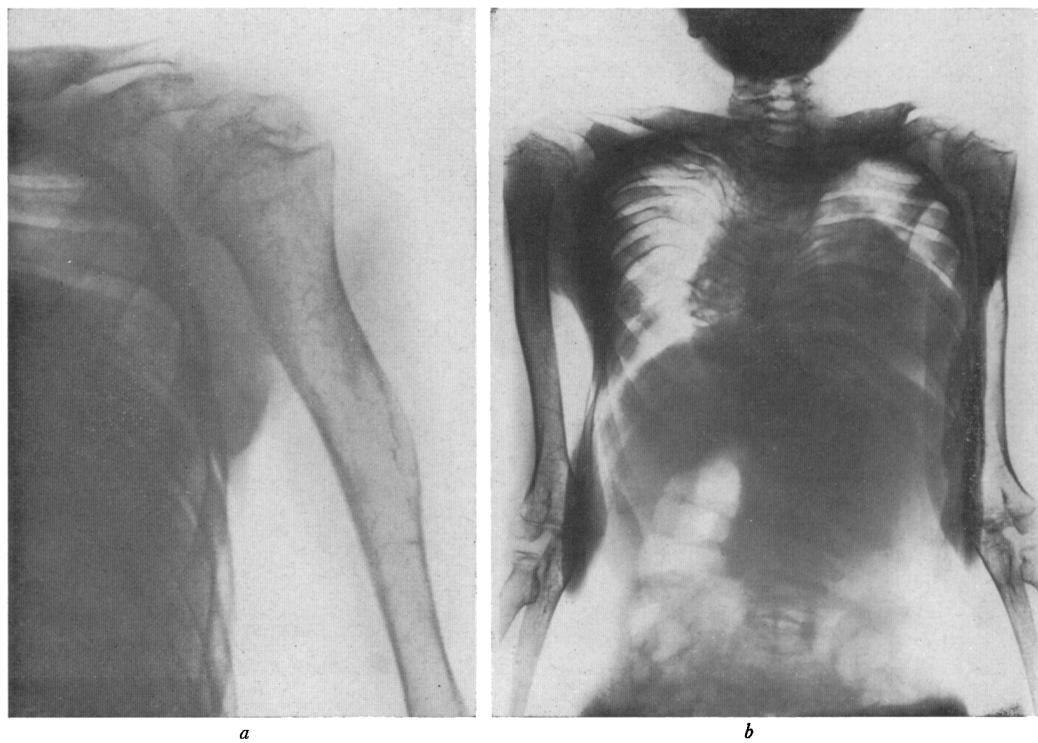


Fig. 8. Caso n. 2. Radiografia dell'omero S. (a): deformazione del nucleo epifisario prossimale e della linea di calcificazione provvisoria. Esiti di frattura medio-diafisaria. Diradamento ed irregolarità delle trabecole. Radiografia del torace (b): grave cifo-scoliosi. Deformazione delle costole, delle clavicole e dei corpi vertebrali. Grave diffusa osteoporosi

Torace (Fig. 8a): grave cifo-scoliosi, con concavità a Sn nel tratto dorsale superiore, a Dx nel tratto dorso-lombare. Le scapole, le costole e le clavicole appaiono gravemente decalcificate. Le costole sono slargate, ricurve, con margini ondulati. Il cuore appare adagiato e spostato a Sn per effetto dell'accorciamento e della deformazione toracica.

Arti superiori: estrema decalcificazione di tutte le ossa, con diradamento ed aspetto irregolare delle trabecole. Entrambe le diafisi omerali sono leggermente ricurve, e sul terzo medio di quella di Sn si notano gli esiti di pregressa frattura (Fig. 8b); le regioni metafiso-epifisarie sono gravemente dismorfiche, con nuclei prossimali omerali slargati e diminuiti di altezza, linee metafisarie frastagliate ed irregolari.

Bacino ed arti inferiori (Fig. 9a): il bacino è ristretto in senso latero-laterale, le ossa ischiatiche hanno aspetto rigonfio ed osteoporotico. Le teste femorali sono gravemente dismorfiche: quella Dx è voluminosa, con disordinata struttura della spongiosa; quella di Sn è ipoplasica, fortemente decalcificata e completamente lussata,



Fig. 9. Caso n. 2. Radiografia del bacino e degli arti inferiori. Osteoporosi, deformazione e rigonfiamento delle ossa del bacino. Lussazione dell'anca Sn con formazione di neo-cotile. Grave deformazione delle teste femorali e delle zone metafisarie (a). « Genu recurvatum » con sub-lussazione posteriore della tibia (b)

con formazione di neo-cotile in sede iliaca. I colli femorali sono larghi, tozzi e deformati in varismo; anche le metafisi distali dei femori sono particolarmente slargate; le diafisi sono invece abnormemente sottili; le linee metafisarie sono frastagliate ed irregolari. Tutte le ossa presentano estremo diradamento della spongiosa, diffusa decalcificazione e numerose strie orizzontali di accrescimento. « Genu recurvatum » bilaterale di alto grado (Fig. 9b).

Caso N. 3 (IV-6) - Caso N. 4 (IV-7)

B. CAROLINA, di anni 70; B. CONCETTA, di anni 68

Si tratta di due sorelle, prozie dal lato materno del caso n. I. Anche queste due pazienti sono nate da un matrimonio fra consanguinei (cugini di secondo grado). Di altri tre figli nati dallo stesso matrimonio, una è la nonna materna di N. Luigi (caso n. I) ed è apparentemente sana, gli altri due sono morti nell'infanzia, da cause che i familiari non sanno precisare. Può essere interessante notare che il padre di queste due pazienti si è sposato una seconda volta, con una donna con cui non aveva alcun legame di parentela, e da questo secondo matrimonio sono nati tre figli, tutti sani.

Le due pazienti sono state da noi visitate nella loro casa in campagna, dove vivono fin da bambine, svolgendo piccole mansioni domestiche. Entrambe camminano solo con l'appoggio di due bastoni, presentano una grave cifo-scoliosi, lussazione bilaterale delle anche e malformazione dei piedi, che sono piatti, valghi ed abdotti. È presente la caratteristica lassità articolare, particolarmente evidente alle articolazioni dei piedi. I piedi possono essere extra-rotati passivamente di circa 90°, e le dita si lasciano iperestendere ed abduire in posizioni del tutto innaturali.

La cute è sottile, atrofica, con zone irregolari di pigmentazione, anche nelle sedi non esposte alla luce, ad esempio sulla superficie anteriore delle gambe; in alcune



Fig. 10. Caso n. 3. «Cutis laxa» sul dorso delle mani



Fig. 11. Caso n. 4. Iperpigmentazione ed atrofia della cute sulle ginocchia e sulle gambe. Piedi piatti, valghi, extra-rotati, con lassità delle articolazioni del collo del piede e delle dita

zone, ad esempio sulle ginocchia, è particolarmente sottile e grinzosa. La cute è iperestensibile, ma, a causa dell'età delle pazienti, ha perso l'elasticità propria dei soggetti più giovani e forma invece delle pliche ampie e persistenti (Figg. 10 e 11).

Gli altri due casi (probabili) di SED in questo ceppo familiare si riferiscono rispettivamente al fratello maggiore del caso n. 2 (VI-4) e ad un cugino dal lato paterno dei casi n. 3 e n. 4 (IV-14).

Il primo di questi due pazienti è un giovane diciannovenne che, a detta dei genitori, presenta le stesse anomalie del fratello minore e vive, incapace di deambulare da solo, in un'altra città. Il secondo caso (IV-14) è un uomo deceduto all'età di 38 anni. Come gli altri pazienti di questa famiglia, anche questo presentava gravi deformità scheletriche (cifo-scoliosi, lussazione delle anche) ed una ipermobilità articolare, per cui non riusciva a mantenere la posizione eretta senza sostegno. Anch'egli era nato da un matrimonio fra consanguinei, ed esattamente fra primi cugini. Il suo unico fratello (sposato, con due figli apparentemente sani) è affetto da nanismo ateliotico, ma sembra che non abbia i segni cutanei ed articolari della SED: egli ha rifiutato la visita, per cui non ci è possibile fornire ulteriori dettagli.

Discussione

I casi da noi descritti si prestano ad alcune considerazioni, che riguardano:

- 1) I criteri che consentono di porre la diagnosi di SED;
- 2) L'importanza diagnostica di alcuni sintomi meno noti della SED, come le alterazioni scheletriche e muscolari, i segni a carico dell'occhio, dei denti e delle unghie, la tendenza all'ectasia degli organi cavi;
- 3) I rapporti fra SED ed altre « malattie ereditarie del tessuto connettivo »;
- 4) Il tipo insolito di trasmissione ereditaria (autosomica recessiva) che risulta dall'esame dell'albero genealogico da noi illustrato.

1. Della triade sintomatologica classica (iperelasticità cutanea, lassità articolare, fragilità della cute e dei vasi cutanei) erano molto evidenti nei nostri casi i primi due aspetti, mentre del terzo non abbiamo potuto mettere in evidenza che un'aumentata fragilità capillare cutanea (nei casi n. 1 e n. 2). Molto caratteristica era anche la consistenza della cute nei due soggetti più giovani, simile a quella della pelle di camoscio bagnata, e così pure l'atrofia e la pigmentazione della cute nelle due donne più anziane. Quest'aspetto atrofico-pigmentato della cute è stato già notato da vari AA. (Agostini, 1938; Leigh, 1942; Mc Kusick, 1960) e paragonato a quello della vecchia pergamena o agli esiti di radiodermite (Mc Kusick, 1960).

È da notare che nei soggetti anziani l'iperelasticità della cute viene ad essere sostituita da una vera « cutis laxa » (Mc Kusick, 1960), probabilmente in seguito all'atrofia senile del tessuto elastico.

Particolarmente grave in tutti e quattro i casi da noi visti (ed anche, sulla base dei dati riferiti, nei due casi che non abbiamo potuto visitare) era la lassità arti-

colare e legamentosa. Oltre alla caratteristica iperestensibilità ed agli esagerati movimenti di lateralità che abbiamo potuto osservare alle articolazioni delle mani e dei piedi, la lassità delle articolazioni e dei legamenti dev'essere considerata responsabile, assieme all'ipotonia muscolare, della grave cifoscoliosi, della lussazione delle anche, del « genu recurvatum », del piede piatto e valgo, che abbiamo riscontrato variamente rappresentati in tutti i nostri casi. Nel caso n. 1, che non aveva ancora iniziato la deambulazione, meno gravi erano le alterazioni a carico degli apparati di sostegno (colonna, anche, ginocchia, piedi) mentre era presente la caratteristica lassità delle piccole articolazioni e, fenomeno che non abbiamo mai visto descritto, anche dell'articolazione temporo-mandibolare.

L'assenza di uno dei tre aspetti fondamentali della SED, la fragilità cutanea o « dermatorexi », deve far considerare i nostri casi come « forme parziali » della SED, secondo la definizione datane da Agostini (1941).

La « dermatorexi », che Ronchese (1936) riteneva l'elemento più caratteristico della SED, è in realtà assente in numerosi casi, per il resto tipici (Scolari, 1937; Agostini, 1941; Cottini, 1940; Benvenuto e Buffoni, 1956; Bertolotti e Vignolo, 1962). Come si esprime Scolari (1937), « il carattere della vulnerabilità cutanea assume un diverso grado nei vari casi, sì da non oltrepassare in singoli malati i limiti di una proprietà patologica larvata ».

Ci si può domandare se in questi casi senza segni di fragilità cutanea non si tratti in realtà di un'entità patologica diversa, ed anche se questi casi si possano facilmente distinguere da altre condizioni conosciute come « cutis hyperelastica » (Scolari, 1937) o, per quanto riguarda l'aspetto articolare, come « ipermobilità articolare congenita » o « artrocalasia multipla congenita » (Hass, 1958). Probabilmente alcuni dei casi descritti come « cutis hyperelastica » o come « artrocalasia multipla congenita » non sono che forme parziali della SED (Scolari, 1937; Toscano, 1950). L'associazione dei due sintomi, iperelasticità cutanea e lassità articolare, è ancor più indicativa per la SED. Che si tratti di un'unica malattia è confermato del resto da osservazioni in cui alcuni membri di una stessa famiglia presentano solo l'iperelasticità cutanea e l'artrocalasia, ed altri anche segni più o meno evidenti di « dermatorexi » (Scolari, 1937).

2. La diagnosi di SED trova conferma, nei nostri casi, nella presenza di altri segni, forse meno noti, ma non per questo meno importanti di quelli cutanei ed articolari.

La dilatazione della trachea e dei grossi bronchi, e probabilmente anche l'atonìa gastrica ed il voluminoso diverticolo intestinale dimostrati radiologicamente nel caso n. 1, rientrano in quella tendenza all'ectasia degli organi cavi che è già stata rilevata in altri casi di SED. La megalotrachea è stata descritta in un caso di Mounier-Kuhn *et al.* (1943) in associazione a megaesofago ed a megacolon; l'atonìa delle pareti gastriche è stata messa in risalto da Rossi ed Angst (1951); la presenza di diverticoli gastrici, intestinali o vescicali è stata riportata da Brombart *et al.* (1952) e da Mc Kusick (1960). Queste manifestazioni della SED vanno attribuite ad una ge-

nerale cedevolezza delle impalcature di sostegno dei visceri, che già Agostini (1938) aveva segnalato fra gli elementi caratteristici della sindrome. Alla stessa causa vanno riferite altre « manifestazioni interne » della SED (Mc Kusick, 1960), come le ernie o l'« eventratio » del diaframma, le ptosi viscerali, gli aneurismi, talora seguiti da rottura, dell'aorta o di altre grosse arterie, le rotture polmonari ed intestinali spontanee.

L'ipotonia e l'ipotrofia muscolare era un altro carattere molto evidente in tutti i nostri casi, benché sia difficile stabilire quanto di esse fosse dovuto ad un'alterazione primitiva del muscolo e quanto fosse « ex non usu », come conseguenza della lassità articolare e legamentosa e delle deformità da questa provocate. Tuttavia l'ipotesi di un interessamento muscolare primitivo è avallata da altri casi descritti in letteratura in cui l'ipotonia e l'ipotrofia muscolare erano così gravi da giustificare una diagnosi iniziale di amiotonia congenita di Oppenheim, poi corretta in quella di SED (Mc Kusick, 1960). In un suo paziente, Pittinos (1941) descrisse un'ipercreatinuria, con elevazione del quoziente creatina-creatinina nelle urine. Nel nostro caso n. 1 (l'unico di cui abbiamo potuto eseguire raccolte giornaliere di urine), l'escrezione di creatina risultava nei limiti normali per l'età del bambino (circa 2 mg/Kg/24 h).

L'ernia inguinale, presente nel caso n. 2, è anch'essa fra le manifestazioni comuni, seppure aspecifiche, della SED (Mc Kusick, 1960).

Anche le alterazioni a carico dell'occhio, dei denti, e delle unghie che abbiamo osservato nei casi n. 1 e n. 2 fanno parte del quadro della SED: le sclere blu, che erano presenti in questi due malati, sono state più volte descritte (Bossu e Lambrechts, 1954; Durham, 1953; Thomas *et al.*, 1954) assieme ad altre anomalie oculari, come microcornea, glaucoma, ipermetropia, etc. Le anomalie dentarie (denti piccoli, erosi, di forma irregolare, pigmentati) sono state anch'esse oggetto di precedenti segnalazioni (Freeman, 1950); la distrofia ungueale, che abbiamo osservato nel nostro caso n. 1, era stata già descritta in un suo paziente da Agostini (1938), che l'aveva attribuita alla vulnerabilità della matrice ungueale verso modesti stimoli traumatici.

Un aspetto che ci sembra di notevole interesse sono le alterazioni ossee che abbiamo potuto mettere in evidenza nei casi n. 1 e n. 2 (degli altri casi non disponiamo purtroppo di un esame radiologico). Queste alterazioni si possono riassumere in una grave e diffusa osteoporosi; in incurvamenti delle ossa lunghe, talora con ispessimenti periosteali; in anomalie talora molto marcate delle linee di accrescimento metafisarie e delle epifisi; in deformazioni dei corpi vertebrali, della regione sternale (« pectus excavatum ») e del bacino.

Le alterazioni scheletriche rappresentano un aspetto poco noto della SED, cui anche importanti rassegne come quella di Mc Kusick (1960) non dedicano che una fugace attenzione. Esse furono poste invece nel dovuto rilievo da Agostini, che descrisse in un suo paziente (1938) gli incurvamenti delle ossa lunghe, gli ispessimenti periosteali « a manicotto », la rarefazione ossea particolarmente marcata alle coste, la deformazione ad imbuto del torace; ed in un'altra paziente (1941) la grave osteoporosi con schiacciamenti vertebrali. La deformità « a cuneo » dei corpi vertebrali e le

anomalie epifisarie delle ossa lunghe furono segnalate nel 1959 da Mc Farlane in una ragazza con SED e grave cifo-scoliosi. Analoghe alterazioni vertebrali, furono descritte in altri due casi da Coventry (1961), che segnalò anche altre anomalie scheletriche, come inversione delle normali curve cervicale, toracica e lombare e obliquità marcata delle coste e delle clavicole, con apparente allungamento del collo (« collo da giraffa »).

L'interesse di queste segnalazioni, cui viene ora ad aggiungersi la nostra, sta nella conferma che la SED rappresenta una malattia generalizzata, che non risparmia praticamente nessun organo od apparato. Sempre più probabile appare, alla luce di queste osservazioni, l'interessamento primitivo di un tessuto ubiquitario, come la « sostanza fondamentale » del tessuto connettivo. L'importanza di questa sostanza — un tempo considerata come materiale organico inerte — nei processi fisiologici e patologici dell'organismo, è stata recentemente rivalutata (Quintarelli, 1965).

Probabilmente saranno gli studi biochimici a livello di questa sostanza e dei suoi metaboliti che ci daranno la chiave di questa come di altre « malattie ereditarie del tessuto connettivo ».

3. In questa prospettiva appaiono più chiari i punti di contatto, più volte segnalati dall'osservazione clinica, fra la SED e le altre malattie ereditarie del tessuto connettivo. Sono descritti in letteratura casi di « associazione » fra SED e sindrome di Morquio (Monticelli e Maiotti, 1954; Nordio e Mantovani, 1956; Pancino e Maiotti, 1957), fra SED e sindrome di Marfan (Roederer, 1951; Goodman *et al.*, 1965), fra SED ed osteogenesi imperfetta (Biering e Iverson, 1955; Pachioli *et al.*, 1964). La rarità di ciascuna di queste affezioni rende molto improbabile l'eventualità di una loro associazione fortuita. La verità è che esiste un'area comune fra tutte queste malattie (Nordio e Mantovani, 1956; Mc Kusick, 1960) e che la variabilità di espressione dei singoli sintomi di ciascuna rende possibile il presentarsi di forme che si trovano a cavaliere fra l'una e l'altra entità morbosa. Per fare degli esempi, la lassità delle articolazioni e dei legamenti è presente non solo nella SED ma, sebbene in grado minore, anche nella sindrome di Marfan, nella sindrome di Morquio e nell'osteogenesi imperfetta; l'iperelasticità cutanea e la particolare sottigliezza della cute sono state osservate anch'esse in molti casi di osteogenesi imperfetta e di sindrome di Morquio.

Se prendiamo in considerazione alcuni aspetti meno costanti della SED, diventa ancor più probabile incontrarli in altre sindromi affini. In primo luogo, alcune delle lesioni scheletriche rilevate nei nostri casi n. 1 e n. 2, come le deformazioni metafisopifisarie, le anomalie di forma delle vertebre e del bacino, presentano notevole somiglianza con le alterazioni scheletriche della sindrome di Morquio: su queste somiglianze si è richiamata l'attenzione anche da altri AA. (Nordio e Mantovani, 1956; Mac Farlane, 1959; Coventry, 1961). Le deformità toraciche (« pectus excavatum » o petto carenato), la cifo-scoliosi, il « genu recurvatum », il piede piatto e valgo, la lussazione delle anche, l'ipotonia ed ipotrofia muscolare, la tendenza alle ernie, sono tutti caratteri comuni sia alla SED che alla sindrome di Marfan. In qual-

che caso di SED si è perfino descritto l'aneurisma dissecante dell'aorta, con alterazioni istologiche non distinguibili da quelle della medio-necrosi cistica di Erdheim (Mc Kusick, 1960), che rappresenta un reperto tipico della sindrome di Marfan. In altri casi di SED è stata anche descritta la lussazione del cristallino (Thomas *et al.*, 1954). Infine le sclere blu, la grave osteoporosi e la distrofia dentaria che abbiamo visto nei nostri casi n. 1 e n. 2 fanno parte anche del quadro dell'osteogenesi imperfetta.

Questa sovrapposizione di sintomi fra sindromi che si considerano nettamente distinte l'una dall'altra non fa che sottolineare la grossolanità dei nostri attuali criteri di diagnosi. Il prevalere di un gruppo di sintomi sugli altri è netto nei casi classici di ciascuna di queste sindromi, e tende a ripetersi inalterato nei membri di una stessa famiglia, dando così la conferma che si tratta di malattie geneticamente distinte. Ma la possibilità di forme intermedie, talora con prevalenza di alcuni sintomi in un caso e di altri sintomi in un suo familiare, come nella famiglia recentemente descritta da Goodman *et al.* (1965), indica che le anomalie biochimiche, geneticamente determinate, che sono presumibilmente alla base di queste sindromi, devono essere molto prossime le une alle altre.

4. L'ultimo aspetto della famiglia da noi studiata, che ci sembra interessante discutere, è quello genetico. Tutti gli individui affetti (cioè i quattro che abbiamo visitato e gli altri due di cui abbiamo avuto notizie sufficientemente dettagliate) erano nati da matrimoni fra consanguinei. Delle quattro coppie di genitori da cui erano nati individui affetti noi abbiamo potuto visitare solo i genitori del caso n. 1 e quelli del caso n. 2: in nessuno di essi era presente l'iperelasticità cutanea, nè l'ipermobilità articolare, nè vi erano segni di vulnerabilità cutaneo-vascolare. Questi fatti depongono chiaramente per una eredità recessiva. Inoltre, in questa famiglia vi erano individui affetti di entrambi i sessi, e questo è sufficiente per escludere un carattere recessivo legato al cromosoma X. Si tratta quindi di un carattere recessivo autosomico.

Questa conclusione è in contrasto con le correnti vedute sul tipo di ereditarietà della SED, che viene considerata comunemente come legata ad un carattere autosomico dominante, seppure con penetranza ed espressività molto variabili (Coe e Silvers, 1940; Johnson e Falls, 1949; Toscano, 1950; Schaper, 1952; Jansen, 1955). La possibilità di un'eredità recessiva è stata prospettata solo in rari casi, tre in tutto per quanto ci risulti (Ronchese, 1936; Weber e Aitken, 1938; Leigheb, 1942), in cui singoli individui affetti sono nati da matrimoni fra consanguinei. La scarsità di dati sui rispettivi genitori non permette peraltro alcuna conclusione sul tipo di trasmissione in queste famiglie.

Nella famiglia da noi studiata, gli elementi a favore di un'eredità recessiva sono particolarmente rilevanti per il numero di matrimoni fra consanguinei che si sono verificati in questa famiglia; per il fatto che solo da tali unioni sono nati dei soggetti affetti da SED; e per il fatto infine che nessuno dei segni della SED era riscontrabile in quelli fra i genitori che sono giunti alla nostra osservazione.

L'unico elemento che parrebbe non conciliarsi perfettamente con l'ipotesi di un'eredità recessiva è il numero di soggetti affetti nati dai quattro matrimoni fra presumibili portatori del carattere. Da tali matrimoni sono nati complessivamente 13 figli; di due di essi, morti nell'infanzia, non abbiamo precise notizie; degli 11 restanti ben 6 erano affetti da SED. Vi era quindi un rapporto malati: sani superiore ad uno, contro il rapporto 1: 3 teoricamente atteso nei figli di due eterozigoti.

Questo eccesso di individui affetti rispetto al numero atteso è però un fatto abbastanza comune in genetica umana, quando si ha a che fare con malattie recessive (Mc Kusick, 1960). Esso è dovuto al fatto che l'unico modo che si ha di riconoscere gli eterozigoti, nella mancanza di apposite prove biologiche, è la nascita di almeno un figlio omozigote affetto. Vengono così escluse dal computo totale quelle famiglie in cui due genitori eterozigoti abbiano avuto casualmente solo dei figli fenotipicamente sani. Ciò potrebbe essere avvenuto ad esempio in un quinto matrimonio fra consanguinei che si è verificato nella presente famiglia: da tale matrimonio, fra uno zio (II-6) ed una nipote (III-13), che potrebbero essere teoricamente due eterozigoti, sono nati sei figli, tutti fenotipicamente sani.

Il fatto che la SED possa essere trasmessa sia come carattere dominante che come carattere recessivo non è cosa che possa stupire. Vi sono due possibili spiegazioni per un tale comportamento.

La prima spiegazione consiste nel fatto che dominanza e recessività non rappresentano quasi mai, nella genetica medica, due condizioni contrapposte, ma ammettono tutti i gradi intermedi, caratterizzati da una diversa « espressività » del carattere patologico. Nel caso di un carattere dominante, le forme cliniche in cui l'espressività del carattere è modesta vengono definite come « forme fruste »: queste, come abbiamo detto più sopra, sono molto comuni nella SED. Può accadere che tali « forme fruste » siano talmente sfumate da renderne praticamente impossibile il riconoscimento su basi esclusivamente cliniche, mentre sarebbe forse possibile riconoscerle con più precise metodiche di laboratorio. In queste condizioni si passa da una condizione dominante ad una apparentemente recessiva. Possiamo quindi supporre che nella famiglia da noi descritta l'espressività del carattere patologico negli eterozigoti fosse talmente minima da rendere possibile la diagnosi clinica nei soli omozigoti, il che caratterizza appunto una malattia « recessiva ».

La seconda possibilità è che la SED non sia in realtà un'entità patologica unica dal punto di vista genetico e biochimico, ma possa essere prodotta dall'alterazione di più sistemi metabolici fra loro vicini o complementari, ma controllati da geni diversi; oppure può trattarsi di un unico meccanismo metabolico, controllato però da più geni (controllo poligenico di un sistema enzimatico). Una tale condizione deve verificarsi ad esempio nella sindrome di Hurler, in cui una sintomatologia clinica identica, o quasi identica, può essere prodotta da due geni diversi, uno dei quali viene trasmesso come un carattere autosomico recessivo e l'altro come un carattere recessivo legato al cromosoma X.

Riassunto

Viene descritto un albero genealogico comprendente quattro casi accertati e due probabili di «sindrome di Ehlers-Danlos». Tutti i soggetti che presentavano le tipiche alterazioni della sindrome erano nati da matrimoni fra consanguinei, senza che nei rispettivi genitori si potesse mettere in evidenza alcuna particolare anomalia. Della triade sintomatologica classica erano presenti l'iperelasticità cutanea e la lassità articolare e legamentosa, mentre mancavano i segni della vulnerabilità cutanea (forma « parziale » della SED). Nei primi due casi è stato possibile mettere in evidenza alcune manifestazioni meno comuni della SED, come la dilatazione della trachea e dei grossi bronchi, le alterazioni a carico degli occhi, dei denti e delle unghie, l'ipotonia e l'ipotrofia muscolare, ed in particolare le alterazioni ossee (incurvamenti delle ossa lunghe, osteoporosi, deformazioni delle zone metafiso-epifisarie e delle vertebre, deformazioni del torace e del bacino). Gli AA. sottolineano l'importanza di questi aspetti meno noti della SED e la somiglianza esistente fra questi segni clinici e quelli di altre «malattie ereditarie del tessuto connettivo». Viene discusso il tipo di trasmissione ereditaria (autosomico recessivo) che risulta da quest'albero genealogico, in rapporto al tipo di trasmissione più comune (autosomico dominante) della SED.

Bibliografia

- AGOSTINI A. (1938). Su di un caso di sindrome di Ehlers-Danlos. Studio clinico ed istologico. *Il Dermosifilografo*, **13**: 611.
- (1941). A proposito delle « forme fruste » e delle « forme parziali » della sindrome di Ehlers-Danlos. *G. Ital. Derm.*, **82**: 341.
- BENVENUTO E., BUFFONI L. (1956). Le forme incomplete della sindrome di Ehlers-Danlos. *Minerva Pediat.*, **8**: 1603.
- BERTOLOTTI E., VIGNOLO L. (1962). Su di un caso di forma incompleta di sindrome di Ehlers-Danlos. *Minerva Pediat.*, **14**: 1149.
- BERING A., IVERSON T. (1955). Osteogenesis imperfecta associated with Ehlers-Danlos syndrome. *Acta Paediat.*, **44**: 279.
- BOSSU A., LAMBRECHTS. (1954). Manifestations oculaires du syndrome d'Ehlers-Danlos. *Ann. Oculist.*, **187**: 227.
- BROMBART M. et al. (1952). Contribution à l'étude de l'étiologie de la hernie hiatale et de la diverticulose du tube digestif; un cas de maladie d'Ehlers-Danlos associée à une hernie hiatale, un diverticule de l'estomac, un diverticule duodénal, une diverticulose colique et une anémie sidéropénique. *Arch. Mal. Appar. Dig.*, **41**: 413.
- BROWN A., STOCK V. F. (1937). Dermatorrhaxis; report of a case. *Amer. J. Dis. Child.*, **54**: 956.
- CARTER P. K., WALFORD R. L. (1963). Serum elastase inhibitor levels in Ehlers-Danlos syndrome. *Ann. Rheum. Dis.*, **22**: 198.
- COE M., SILVERS S. H. (1940). Ehlers-Danlos syndrome (Cutis hyperelastica). *Amer. J. Dis. Child.*, **59**: 129.
- COTTINI G. B. (1940). Sindrome di Ehlers-Danlos clinicamente frusta e istologicamente completa. *Gazz. Osped. Clin.*, **10**: 230.
- COVENTRY M. B. (1961). Some skeletal changes in the Ehlers-Danlos syndrome. *J. Bone Joint Surg.*, **43-A**: 852.
- DURHAM D. G. (1953). Cutis hyperelastica (Ehlers-Danlos syndrome) with blue scleras, microcornea and glaucoma. *Arch. Ophthalm.*, **49**: 220.
- FREEMAN J. T. (1950). Ehlers-Danlos syndrome. *Amer. J. Dis. Child.*, **79**: 1049.
- GOODMAN R. M. et al. (1965). Ehlers-Danlos syndrome occurring together with the Marfan syndrome. Report of a case with other family members affected. *New Engl. J. Med.*, **273**: 514.
-

- HALL D. A. *et al.* (1955). Collagen and elastin in connective tissue. *J. Geront.*, **10**: 388.
- HASS J., HASS R. (1958). Arthrocalasis multiplex congenita. *J. Bone Joint Surg.* **40-A**: 663.
- JANSEN L. H. (1955). The structure of the connective tissue, an explanation of the symptoms of the Ehlers-Danlos syndrome. *Dermatologica*, **110**: 108.
- (1955). Le mode de transmission de la maladie d'Ehlers-Danlos. *J. Genet. Hum.*, **4**: 204.
- JOHNSON S. A. M., FALLS H. F. (1949). Ehlers-Danlos syndrome. A clinical and genetic study. *Arch. Derm.* **60**: 82.
- KATZ I., STEINER F. (1955). Ehlers-Danlos syndrome with ectopic bone formation. *Radiology*, **65**: 352.
- LEIGHEB V. (1942). Contributo allo studio della sindrome di Ehlers-Danlos. *G. Ital. Derm.*, **83**: 529.
- MACFARLANE I. L. (1959). Ehlers-Danlos syndrome presenting certain unusual features. *J. Bone Joint Surg.*, **41-B**: 541.
- McKUSICK V. A. (1960). Heritable Disorders of Connective Tissue. II Ed., Mosby, St. Louis.
- MONTICELLI G., MAIOTTI A. (1954). Su di una particolare forma di osteocondro-distrofia con iperdistensibilità cutanea ed iperelasticità legamentosa. *Ortop. Traum. App. Mot.*, **22**: 213.
- MOUNIER-KUHN P., MEYER L. (1943). Méga-organes (œsophage, trachée, colon), syndromes de Mickulicz et d'Ehlers-Danlos chez un hérédo-syphilitique. *Bull. Mem. Soc. Med. Hop.*, Lyon.
- NORDIO S., MANTOVANI V. (1956). Le sindromi di Ehlers-Danlos e di Brailsford-Morquio: loro rapporti nosologici. *Minerva Pediat.*, **8**: 1316.
- PACHIOLI R. *et al.* (1964). Una complessa associazione morbosa: sindrome di Ehlers-Danlos, osteogenesi imperfetta e cerebropatia. *Acta Paediat. Lat.*, **17**: 537.
- PANCINO N., MAIOTTI A. (1957). Contributo alla conoscenza della cosiddetta malattia di Morquio. *Ortop. Traum. App. Mot.*, **25**: 233.
- PITTINOS G. E. (1941). Ehlers-Danlos syndrome with disturbance of creatine metabolism. *J. Pediat.*, **19**: 85.
- QUINTARELLI G. (1965). La sostanza fondamentale (S. F.) del tessuto connettivo. *Gazz. Sanit.*, **36**: 389.
- ROEDERER C. (1951). Syndrome d'Ehlers-Danlos atypique coïncidant avec une dolico-sténomélie. *Arch. Franc. Pediat.*, **8**: 192.
- RONCHESI F. (1951). Dermatorrhæxis, with dermatochalasis and arthrocalasis (so called Ehlers-Danlos syndrome). *Amer. J. Dis. Child.*, **51**: 1403.
- ROSSI E., ANGST H. (1951). Das Danlos-Ehlers Syndrome. *Helv. Paediat. Acta*, **6**: 245.
- SCHAPER G. (1952). Familiäres Vorkommen von Ehlers-Danlos Syndrome; ein Beitrag zur Klinik und Pathogenese. *Z. Kinderheilk.*, **70**: 504.
- SCOLARI E. S. (1937). La sindrome di Ehlers-Danlos. Istologia dei c. d. pseudo tumori molluscoïdi. *G. Ital. Derm.*, **78**: 577.
- THOMAS C. *et al.* (1954). Les altérations oculaires de la maladie d'Ehlers-Danlos. *Arch. Ophthal.*, **14**: 691.
- TOSCANO F. (1950). Sindrome di Ehlers-Danlos. Contributo casistico. *Minerva Pediat.*, **2**: 497.
- WEBER F. P., AITKEN J. K. (1938). Nature of the subcutaneous spherules in some cases of Ehlers-Danlos syndrome. *Lancet*, **1**: 198.
- WECHSLER H. L., FISHER E. R. (1964). Ehlers-Danlos syndrome. Pathological, histochemical and electromicroscopic observations. *Arch. Pathol.*, **77**: 613.

SUMMARY

The Authors describe a pedigree including four certain and two probable cases of « Ehlers-Danlos syndrome ». All the affected subjects were born to consanguineous but apparently healthy parents. Of the three main symptoms of the syndrome, the patients presented hyperelasticity of the skin and hyperlaxity of the joints and of the ligaments, while the signs of cutaneous fragility were absent (« partial form » of E.-D. syndrome). In the first two cases it was possible to find some less common aspects of the E.-D. syndrome, such as ectasia of the trachea and of the main bronchi, anomalies regarding the eyes, the teeth and the

nails, muscular hypotonia and hypotrophia, and particularly some skeletal manifestations (bending of the long bones, osteoporosis, anomalies of the metaphysis and epiphysis of the tubular bones, vertebral, thoracic and pelvic deformations).

The Authors emphasize the importance of these less common aspects of the E.-D. syndrome, and the similarity between these clinical signs and those found in other « heritable disorders of the connective tissue ».

The type of inheritance in this family (autosomal recessive) is discussed, in comparison to the commoner type (autosomal dominant) of inheritance of the E.-D. syndrome.

RÉSUMÉ

On décrit un arbre généalogique comprenant 4 cas certains et 2 probables de « Syndrome de Ehlers-Danlos ». Tous les sujets qui présentaient les altérations typiques du syndrome étaient nés de mariages consanguins, sans qu'on puisse mettre en évidence aucune anomalie particulière chez les parents respectifs. De la triade symptomatologique classique étaient présents l'hyperélasticité cutanée et la laxité articulaire et ligamenteuse, tandis que les signes de la vulnérabilité cutanée étaient absents (forme « partielle » de SED). Il a été possible de mettre en évidence dans les 2 premiers cas certaines manifestations moins communes du SED, telles que la dilatation de la trachée et des gros bronches, les altérations des yeux, des dents et des ongles, l'hypotonie et l'hypotrophie musculaires et en particulier les altérations osseuses (incurvation des os longs, ostéoporose, déformation des zones métaphyse-épiphysaires et des vertèbres, déformation du thorax et du bassin). Les auteurs soulignent l'importance de ces aspects moins connus du SED et la ressemblance qui existe entre ces signes cliniques et ceux d'autres « maladies héréditaires du tissu connectif ». On discute le mode de transmission héréditaire qui résulte de cet arbre généalogique (autosomique récessif), par rapport au mode de transmission plus commun du SED (autosomique dominant).

ZUSAMMENFASSUNG

Es wird ein Stammbaum beschrieben, der vier festgestellte und zwei wahrscheinlich Fälle eines « Ehlers-Danlos-Syndroms » (EDS) enthält. Alle Patienten mit den für das Syndrom typischen Alterationen waren Kinder aus Blutsverwandtenehen, ohne dass sich bei den jeweiligen Eltern irgendeine besondere Anomalie gezeigt hatte. Von den klassischen drei Symptomen waren die Hyperplastizität der Haut und Schlaffheit der Gelenke und Bänder vorhanden; es fehlten hingegen Anzeichen für die Vulnerabilität der Haut (« partielle » Form von EDS). In den ersten beiden Fällen liessen sich einige weniger übliche Erscheinungen des EDS aufzeigen, wie Dilatation der Luftröhre und der grossen Bronchien, Alterationen der Augen, Zähne und Nägel, Muskelhypotonie und -Hypotrophie und insbesondere die Knochenveränderungen (Krümmung der Röhrenknochen, Osteoporose, Deformierungen an Metaphyse und Epiphyse sowie an den Wirbelkörpern, Deformierungen am Brustkorb und am Becken).

Verf. betonen die Wichtigkeit dieser weniger bekannten Seiten des EDS und vor allem die Ähnlichkeit zwischen diesen klinischen Anzeichen und denjenigen anderer « Erbkrankheiten des Bindegewebes ». Es wird die Tatsache erörtert, dass, während das EDS gewöhnlich in autosom dominantem Erbgang übertragen wird, aus dem untersuchten Stammbaum eine autosom rezessive Vererbung hervorgeht.