

SULLA EREDOPATOLOGIA DELLE MESENCHIMOPATIE REATTIVE
(COSIDETTE MALATTIE DEL COLLAGENO)

II - RICERCHE SUI FATTORI EREDITARI
DEL REUMATISMO CRONICO PRIMARIO

di

G. G. Neri Serneri e di V. Bartoli

La frequente comparsa del reumatismo cronico primario (RCP) in diversi membri di una famiglia, e la predilezione di questo per determinati ceppi famigliari aveva richiamato da tempo l'attenzione degli studiosi sulla possibilità che nell'instaurarsi della malattia giocasse un fattore costituzionale o comunque che « il virus necessitasse di un terreno fertile » (Penberton). Queste osservazioni e l'ignoranza dei fattori casuali della forma morbosa, hanno spinto diversi AA. a ricercare l'esistenza di un fattore di predisposizione al RCP. Per molto tempo, tuttavia, tale ricerca è stata ostacolata dalla confusione nosologica derivante dal riunire in un unico quadro le varie forme di artropatia cronica: sia che queste fossero infiammatorie, o degenerative o miste. Le vecchie ricerche (Garrod, Bannatyne, Hutchinson, Skala), pur mettendo in evidenza una famigliarità di malattia sono scarsamente attendibili in quanto che considerano insieme le più varie forme di artropatia: malattia di Bouillaud, RCP, reumatismi secondari, artrosi. In altri studi gli AA. (Mayer, Barter, Short e coll.) si sono limitati a mettere in evidenza una generica famigliarità di malattia senza procedere ad una ulteriore elaborazione statistica dei dati per cui il fattore genetico può essere solamente sospettato e soprattutto ne rimane ignorata la modalità di trasmissione.

Abbiamo voluto pertanto ricercare l'esistenza di una predisposizione genetica al RCP, chiarirne il meccanismo di trasmissione ereditaria, e indagarne i rapporti con le altre predisposizioni note, in particolare con la diatesi disreattiva edemato pomfoide (cosiddetta allergica) e con la diatesi mesenchimosica (Lunedei). In un lavoro successivo ci proponiamo rispecchiare i suoi rapporti genetici con il Reumatismo acuto primario.

Ci esimiamo dall'illustrare dettagliatamente i dati bibliografici sull'argomento perchè già oggetto di una precedente monografia ¹ alla quale rimandiamo.

¹ TEODORI, BORGHI e NERI SERNERI, *Eredità e localizzazioni morbose*. Ed. Omnia Medica, 1955 Pisa.

Raccolta dei dati

1. *Famiglie reumatiche.* La presente ricerca è stata condotta su 192 famiglie ottenute partendo da 234 pazienti ricoverati nell'Istituto di Patologia Medica di Firenze dal 1940 al Marzo 1955. Delle rimanenti 42 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 etc.) non fu possibile procedere ad una accurata indagine. Poichè il metodo impiegato nel calcolo genetico (metodo di Lenz-Hogben) tiene conto esclusivamente dei genitori e dei fratelli del probando, sono state escluse dalla ricerca quelle famiglie nelle quali non fu possibile accertare con sicurezza l'esistenza o meno della malattia nei genitori e nei fratelli del probando stesso.

Tutte le famiglie esaminate risiedevano in Firenze e nella provincia. L'indagine si è svolta nel periodo novembre 1953 - marzo 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 materni che paterni.

Il primo contatto con la famiglia in esame era stabilito da Assistenti Sociali che intervistavano il paziente e gli altri 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 riferentisi al ricovero in Istituto; quella dei fratelli e dei genitori viventi era posta in seguito alla nostra indagine e al nostro esame clinico. Per i parenti deceduti o per quelli che non fu possibile esaminare, la diagnosi fu 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 o i collaterali ascendenti non si poteva giungere ad una raccolta esauriente di dati, l'individuo o gli individui in esame non venivano considerati. Nell'indagine famigliare anamnestica e nell'esame clinico veniva ricercata la presenza di malattie reumatiche (reumatismo cronico primario e reumatismo acuto primario), di malattie allergiche (asma, orticaria, rinite vasomotoria ed edema di Quincke), di manifestazioni mesenchimosiche (artrosi, varici, ernia, epistassi giovanile ed ecchimosi spontanee) e di alcune malattie diatesiche (obesità, diabete e calcolosi nelle sue varie localizzazioni). Una volta accertata l'esistenza anamnestica di una malattia reumatica, veniva presa accuratamente nota dell'età di inizio, della durata e dell'andamento della malattia, del numero e della localizzazione delle articolazioni colpite e della capacità funzionale di queste. La diagnosi di RCP veniva posta tenendo presente l'inquadramento nosologico delle malattie reumatiche, quale è stato esposto da Lunedei al IV Congresso (1950) e più recentemente all'VIII Congresso della Soc. It. di Reumatologia (1954) Tale inquadramento corrisponde nelle sue linee essenziali alla classificazione proposta dalla Organizzazione mondiale della sanità (1953-1954).

Dei 30 genitori colpiti da reumatismo cronico primario (RCP), 14 erano deceduti al momento della ricerca, di 3 non fu possibile l'esame clinico mentre gli altri 13 furono personalmente esaminati. Dei 40 casi secondari tra i fratelli, 5 erano deceduti, 7 non

furono esaminati per ragioni diverse, mentre nei rimanenti 28 venne accertata di persona l'esistenza della malattia.

2. *Famiglie di controllo.* Contemporaneamente veniva condotta una analoga indagine su 300 famiglie di controllo usando come probandi un gruppo di ricoverati nell'Istituto di Patologia medica per malattie infettive acute (principalmente salmonellosi, brucellosi, virosi, sepsi, polmoniti, meningiti etc.) o croniche (malaria e lue) e da psiconeurosi per un totale di 2857 individui.

L'indagine è stata condotta seguendo gli stessi criteri che ci hanno guidato nella raccolta dei dati nelle famiglie reumatiche.

Analisi statistica

Le 192 famiglie di reumatici davano un totale di 1936 soggetti, compresi i probandi, di cui 1337 sopra i 50 anni. Dei 192 probandi 135 erano donne e 57 uomini. Oltre i 192 probandi si avevano 215 nonni, 366 collaterali ascendenti, 384 genitori, 614 fratelli e 165 figli, per un totale di 1744 famigliari. Nelle 192 famiglie furono trovati 110 casi secondari di RCP ($6,3 \pm 0,57\%$), così suddivisi: 27 fra i nonni ($12,5 \pm 2,25\%$), di cui 19 femmine e 8 maschi; 12 nei collaterali ascendenti ($3,2 \pm 0,91\%$) di cui 7 femmine e 5 maschi; 30 nei genitori ($7,8 \pm 1,36\%$) di cui 7 maschi e 23 femmine; 40 nei fratelli ($6,5 \pm 0,98\%$) di cui 32 femmine ed 8 maschi; uno nei figli (0,6%).

L'alta percentuale di malattia osservata negli avi può essere facilmente spiegata tenendo presente che per il probando e per i suoi famigliari è molto più facile ricordare l'avo colpito dalla loro stessa malattia che non i nonni indenni e deceduti per altra causa.

Tavola 1 - Incidenza del RCP. Dati famigliari

	Maschi			Femmine			Totale		
	Tot.	RCP	%	Tot.	RCP	%	Tot.	RCP	%
probandi	57	57	100	135	135	100	192	192	100
genitori	192	7	3,6	192	23	11,9	384	30	7,8
sopra i 50 a.	183	7	3,8	155	21	13,5	338	28	8,2
fratelli	301	8	2,6	313	32	10,2	614	40	6,5
sopra i 50 a.	177	6	3,3	176	25	14,2	343	31	9,0
figli	89	1	1,1	76	—	—	165	1	0,6
sopra i 50 a.	11	1	9,0	4	—	—	15	1	6,6
nonni	98	8	8,1	117	19	16,2	215	27	12,5
sopra i 50 a.	98	8	8,1	117	19	16,2	215	27	12,5
coll. asc.	185	5	2,6	181	7	3,8	366	12	3,2
sopra i 50 a.	159	4	2,5	142	6	4,2	301	10	3,3
Totale famigliari	865	29	3,3	879	81	9,2	1744	110	6,3
Tot. fam. sopra i 50	628	26	4,1	594	71	11,9	1212	97	8,0
Totale generale	922	86	9,3	1014	216	21,3	1936	302	15,6

In effetti per oltre due terzi dei nonni non fu possibile accertare de visu o su sicura base anamnestica il quadro clinico, per cui essi dovettero essere trascurati. Delle 192 famiglie 73 avevano almeno un altro membro malato oltre il probando per una incidenza del 37%. Precisamente si avevano 47 famiglie con un solo caso, 19 con due, 4 con tre, 2 con quattro e 1 con cinque casi secondari oltre il probando.

Nell'analisi delle 300 famiglie di controllo per un totale di 2857 soggetti, eccettuati i probandi, si osservavano 11 casi di RCP per una incidenza dello $0,38 \pm 0,11\%$. Una sola

Tavola 2 - Incidenza del RCP nelle 300 famiglie controllo

	Maschi			Femmine			Totale		
	Tot.	RCP	%	Tot.	RCP	%	Tot.	RCP	%
Probandi	126	—	—	174	—	—	300	—	—
Genitori	300	1	0,33	300	3	1	600	4	0,66
sopra i 50 a.	240	1	0,41	227	2	0,87	467	3	0,64
Fratelli	431	1	0,23	418	1	0,24	849	2	0,23
sopra i 50 a.	282	1	0,35	255	1	0,39	537	2	0,37
Figli	124	—	—	122	—	—	246	—	—
sopra i 50 a.	9	—	—	7	—	—	16	—	—
Nonni	167	—	—	215	2	0,93	382	2	0,52
sopra i 50 a.	167	—	—	215	2	0,93	382	2	0,52
Coll. asc.	371	1	0,27	409	2	0,49	780	3	0,38
sopra i 50 a.	272	1	0,36	320	2	0,62	592	3	0,50
Tot. famigliari	1393	3	0,21	1464	8	0,54	2857	11	0,38
Tot. sopra i 50 a.	970	3	0,30	1024	7	0,68	1994	10	0,50

Tavola 3 - Incidenza del RCP nelle famiglie reumatiche e nelle famiglie di controllo

	Famiglie reumatiche			Famiglie controllo		
	Tot.	RCP	%	Tot.	RCP	%
Genitori	384	30	7,8	600	4	0,66
s. 50 a.	338	28	8,2	467	3	0,64
Fratelli	614	40	6,5	849	2	0,23
s. 50 a.	343	31	9,0	537	2	0,37
Figli	165	1	0,6	246	—	—
s. 50 a.	15	1	6,6	16	—	—
Nonni	215	27	12,5	382	2	0,52
s. 50 a.	215	27	12,5	382	2	0,52
Coll. Asc.	366	12	3,2	780	3	0,38
s. 50 a.	301	10	3,3	592	3	0,50
Totale fam.	1744	110	6,3	2857	11	0,38
Tot. s. 50 a.	1212	97	8,0	1994	10	0,50

famiglia mostrava due casi di malattia, mentre le altre presentavano un solo caso. Le 300 famiglie comprendevano 382 avi di cui 2 malati (0,52%) 780 collaterali ascendenti di cui 3 malati (0,38%) 600 genitori di cui 4 con RCP (0,66%) 849 fratelli di cui 2 reumatici (0,23%) e 246 figli di cui nessuno era malato. Nei 2857 famigliari di controllo si avevano in totale 1464 femmine e 1393 maschi. I pazienti affetti da RCP erano 8 donne (0,54%) e 3 uomini (0,21%) con un rapporto di malattia di 2,66 : 1.

Se limitiamo l'analisi agli individui sopra i 50 anni troviamo 10 malati su 1994 soggetti per una incidenza complessiva dello 0,50%. Riguardo al sesso abbiamo 7 donne su 1024 (0,68%) e 3 uomini su 970 (0,30%).

Il confronto delle diverse incidenze del RCP nelle due serie di famiglie in esame dimostra una netta concentrazione di casi nelle famiglie di probandi reumatici.

La distribuzione dei casi di RCP nei vari gradi di parentela nei due gruppi di famiglie è illustrata dalla tavola 3.

Distribuzione secondo l'età

L'età media d'inizio del RCP nei 192 probandi era di $42,7 \pm 2,7$, rispettivamente $40,7 \pm 1,02$ per le femmine e $47,2 \pm 2,1$ per i maschi.

È interessante sottolineare la notevole differenza che si osserva nell'età di insorgenza della malattia nelle femmine nate da un genitore malato in confronto con quelle nate da entrambi genitori sani: il RCP compare con un anticipo di circa 5 anni ($36,4 \pm 1,6$ rispetto a $41,0 \pm 1,1$). Tale dato è ancora più evidente considerando le femmine nate

Tavola 4 - Età media di inizio (nei probandi)

femmine	maschi	totale	femmine da genitori mal.	femmine da genitori sani	femmine da madre mal.	madri malate
$40,7 \pm 1,02$	$47,2 \pm 2,1$	$42,7 \pm 2,7$	$36,4 \pm 1,6$	$41,0 \pm 1,1$	$35,9 \pm 1,7$	$46,6 \pm 1,7$

da madre malata: infatti mentre nella madre l'età media di inizio è di anni $46,6 \pm 1,7$, nella figlia è di $35,9 \pm 1,7$, avendosi così un'anticipazione di circa dieci anni.

Dato lo scarso numero di osservazioni non è stato possibile procedere ad analoghe indagini per il sesso maschile.

Distribuzione secondo il sesso

Dei 192 probandi, 135 erano femmine e 57 maschi con un rapporto di 2,37 : 1; fra i 40 casi secondari nei fratelli si trovavano 32 femmine ed 8 maschi con un rapporto di 4 : 1. Anche fra i genitori si osservava una maggior incidenza di malattia nel sesso femminile, infatti risultavano colpite 23 madri e 7 padri con un rapporto di 3,28 : 1. La somma dei probandi e dei loro fratelli malati fornisce un totale di 232 casi di cui 167 femmine e 65 maschi per un rapporto di 2,57 : 1. La maggior incidenza di malattia nel sesso femminile è già stata segnalata da altri AA. (Barter; Stecher, Hersh, Salomon e Wolpaw).

Analisi genetica

L'analisi statistica dei nostri dati depone chiaramente per una maggior concentrazione di casi nelle famiglie dei probandi reumatici in confronto con quelle di controllo. Questo fatto insieme con l'esame degli alberi genealogici è significativamente probativo per l'esistenza di un fattore genetico di predisposizione al RCP, ma non ancora in grado di dimostrarci il meccanismo di trasmissione ereditaria. È necessaria perciò una ulteriore elaborazione dei dati raccolti per stabilire il meccanismo di trasmissione genetica. In questa analisi impiegheremo la formula di correzione di Lenz-Hogben per piccoli nuclei famigliari.

Analisi come dominante

Nell'esame degli alberi genealogici l'alta proporzione di figli reumatici nati da genitori sani depone contro l'ipotesi di un gene autosomico dominante a completa penetranza. Dei 192 probandi soltanto 30 presentavano uno dei genitori malato (15,7%), mentre 162 probandi non presentavano nessuno dei due genitori colpito dal RCP, sebbene 41 di questi avessero almeno un altro famigliare reumatico. Il salto di generazione in linea diretta è compatibile con l'ipotesi di un gene autosomico dominante, qualora si ammetta una penetranza ridotta.

Tavola 5 - Correzione per piccoli nuclei famigliari

Confronto tra il numero osservato di fratelli malati e quello atteso					
grandezza familiare	N. famiglie	N. fratelli	fratelli malati	dominante 1:1	
				fatt. correz.	mal. attesi
1	7	7	7	1,000	7
2	27	54	27	1,333	35,991
3	42	126	45	1,714	71,988
4	40	160	55	2,134	85,360
5	22	110	27	2,581	56,782
6	35	210	40	3,048	106,680
7	15	105	22	3,532	52,980
8	2	16	3	4,016	8,032
9	2	18	6	4,508	9,016
totale	192	806	232	—	433,829

Penetranza 53,4%

Dopo correzione per piccoli nuclei famigliari sulla base del rapporto 1 : 1 si trovano 232 soggetti reumatici invece dei 433,8 attesi, per una penetranza del 53,4%. In considerazione dell'età d'insorgenza della malattia, per cui si può ritenere con una certa approssimazione che dopo i 50 anni questa sia manifesta nella maggior parte degli individui predisposti, si è proceduto a calcolare la penetranza dopo correzione per età. Qualora tutti i fratelli del probando avessero superato l'età limite di 50 anni i malati sarebbero stati 247 anziché 232; avendosi in tal caso una penetranza del 56,9%.

In entrambi i casi si osserva una incidenza inferiore a quella teorica. Tale bassa incidenza tende ad escludere ovviamente un meccanismo genetico recessivo a penetranza completa. Ci sembra di notevole interesse segnalare la maggior penetranza, 78,5%, nei nati da genitori sani in confronto con quella osservata nei nati da matrimoni con un genitore malato, 62,5%, il che male si accorda con l'ipotesi di una eredità recessiva, sia pure a penetranza incompleta.

Un altro metodo per provare l'eredità recessiva è quello che tiene conto della proporzione di matrimoni fra soggetti sani (DR×DR) e di matrimoni fra un malato ed un sano (RR×DR).

Se i matrimoni avvengono a caso e se è nota la frequenza del gene nella popolazione, allora si può confrontare la proporzione fra matrimoni DR×DR e matrimoni RR×DR trovata nel materiale in esame con quella attesa calcolata sulla popolazione generale. (Reid).

Un valore, N, numero totale dei matrimoni di un particolare genotipo, può essere determinato dai dati in esame mediante la seguente formula:

$$\sum N_s = \sum \frac{n_s}{1 - q^s}$$

ove n è il numero osservato di famiglie di grandezza s e q è uguale a 3/4 od 1/2, cioè la proporzione attesa dei discendenti normali da matrimoni DR×DR e RR×DR rispettivamente.

Tavola 7 - Prova per l'eredità recessiva secondo Reid

Grandezza famigliare	entrambi i genit. sani (DR×DR)q = 3/4		un genitore malato (RR×DR)q = 1/2	
S	n	$N_s = \frac{n_s}{1 - q^s}$	n _s	$N_s = \frac{n_s}{1 - q^s}$
1	4	16,0	3	6
2	25	56,8	2	2,6
3	30	51,7	12	13,7
4	33	47,8	7	7,5
5	21	27,2	1	1,0
6	34	40,9	1	1,0
7	13	14,9	2	2,0
8	1	1,1	1	1,0
9	1	1,0	1	1,0
	162	257,4(87,7%)	30	35,8(12,3%)
proporzioni attese (incidenza 0,40%)		0,0139(93,9%)		0,0009(6,1%)

Come si vede dalla tavola nel nostro materiale si ha un difetto di matrimoni DR×DR (87,7 contro 93,9%) ed un eccesso di matrimoni DR×RR (12,3% contro 6,1%) il che non si accorda con l'ipotesi di una eredità recessiva.

Eredità multifattoriale

L'ipotesi di una eredità multifattoriale nel senso della presenza di vari geni tra loro complementari, o anche, di uno principale e di altri accessori modificatori, è difficile a provarsi sui dati concernenti l'incidenza di una malattia come il RCP. Sebbene la malattia possa essere considerata come un carattere che segrega chiaramente, è possibile, tuttavia, che la suscettibilità vada incontro a variazioni nei diversi gruppi famigliari. Pertanto un tentativo per provare una ipotesi multifattoriale presupporrebbe che il grado di gravità della malattia, o meglio il grado di suscettibilità fosse adeguatamente considerato nelle differenti famiglie: è chiaro che un tale esame non può essere eseguito. Ci sembra quindi che la possibilità di una eredità multifattoriale del RCP non possa essere provata allo stadio attuale delle nostre conoscenze sebbene, come meglio vedremo in seguito, sia da ritenersi probabile. In altre parole, accanto al gene principale sembra necessario ammettere l'esistenza di altri fattori, sia genotipici che paratipici, condizionanti la particolare espressione, come reumatismo cronico primario, del gene principale.

Eredità legata al sesso

Abbiamo già visto precedentemente, nel considerare la diffusione del RCP nel nostro materiale a seconda del sesso, come esista una chiara prevalenza di malattia nel sesso femminile, sia che si considerino i soli probandi o i probandi con i loro fratelli, sia che si consideri il totale dei malati.

Tavola 8 - Casi di RCP nei probandi e fratelli (secondo il sesso)

Genitori	Probandi		Fratelli	
	maschi	femmine	maschi	femmine
genitori sani	50	112	6	25
totale		162		31
padre malato	2	5	1	2
totale		7		3
madre malata	5	18	1	5
totale		23		6
Totale generale	57	135	8	32

La prevalenza della malattia nel sesso femminile potrebbe mettere in discussione una eredità legata al sesso: in tal caso, postulando un meccanismo ereditario dominante, il padre dovrebbe trasmettere il carattere esclusivamente alle figlie. Nelle famiglie in esame si osservano sette padri malati, tre dei quali avevano un figlio malato.

Fra la progenie di madri positive con padri sani il 60,5% di 38 figlie e il 17,6% di 34 figli erano ammalati di RCP. Se l'eredità legata al sesso fosse in gioco nessuna figlia dovrebbe ammalarsi, mentre il 50% dei maschi dovrebbe essere malato, il che non si verifica nel nostro materiale. Queste considerazioni ci sembrano da sole sufficienti ad escludere una eredità legata al sesso.

La costante prevalenza di soggetti malati fra la popolazione femminile può lasciar supporre una eredità parzialmente legata al sesso, o, più probabilmente una maggior penetranza del gene nel sesso femminile. Questa appare essere anche l'opinione di Stecher e coll.

Frequenza del gene

L'irregolarità dei dati fa sì che il meccanismo di trasmissione genetica postulato non sia in accordo con un semplice meccanismo mendeliano; il salto di alcune generazioni, come si verifica nei nostri dati, potrebbe indicare una eredità recessiva, tuttavia è noto come una dominanza irregolare, per difetto di penetranza possa simulare una recessività.

Dall'analisi dei dati surriportati, la predisposizione al RCP sembra sostenuta da un gene principale autosomico dominante con una penetranza di circa il 62%; tuttavia non può essere del tutto escluso un gene autosomico recessivo con una penetranza di circa il 71%. Tali valori devono logicamente concordare con la diffusione del gene nella popolazione da cui proviene il materiale.

Per valutare la frequenza del gene nella popolazione, è necessario calcolare la diffusione della malattia. Nelle famiglie di controllo è risultata di circa lo 0,40%. Ammettendo una trasmissione genetica dominante con il 62% di penetranza la frequenza degli individui con una costituzione genetica per il RCP è 0,0064. Con accoppiamenti a caso in una popolazione in equilibrio genetico, gli omozigoti dominanti, gli eterozigoti e gli omozigoti recessivi sono presenti nelle frequenze: $d^2 + 2dr + r^2 = 1$, dove d è la frequenza del fattore per il RCP ed r è la frequenza dell'allele normale recessivo, e $d + r = 1$, da cui si ricava che la frequenza di d è 0,0032 e il valore di r è 0,996. Come risulta dalla tavola seguente la frequenza degli omozigoti per il fattore dominante è 0,01% e quella degli eterozigoti 0,63% circa.

Tavola 9 - RCP. Frequenza del gene come dominante con penetranza del 62%

	d	r
	0,0032	0,9968
d	dd	dr
0,0032	0,00001024	0,003189
r	dr	rr
0,9968	0,003189	0,993

Considerando poi il modo di combinazione dei matrimoni, si vede che praticamente nella popolazione generale tutti i matrimoni sono DR × RR, essendo gli altri tipi di matrimonio (DD × DD, DD × DR, DD × RR e DR × DR) estremamente rari. Dalla tavola si deduce anche che il 99,6% dei matrimoni nel nostro materiale dovrebbe essere del tipo DR × RR.

Tavola 10 - RCP. Tipi di matrimoni come dominante

costituzione della madre	costituzione del padre		
	dd	dr	rr
	0,0000102	0,006378	0,993
dd 0,0000102	dd × dd 10×10^{-11}	dd × dr 65×10^{-9}	dd × rr 10×10^{-6}
dr 0,006378	dr × dd 65×10^{-9}	dr × dr 0,0000406	dr × rr 0,00633
rr 0,993	rr × dd 10×10^{-6}	rr × dr 0,00633	rr × rr 0,986

Tavola 11 - RCP. Frequenza del gene come recessivo con penetranza del 71%

	d	r
	0,925	0,0748
d	dd	dr
0,925	0,855	0,0691
r	rd	rr
0,0748	0,0691	0,00559

Ammettendo invece una eredità recessiva con il 71% di penetranza, la frequenza del genotipo essendo pari a 0,0056, il valore di r è uguale a 0,0748 e quindi d è uguale a 0,925 in una popolazione in equilibrio genetico. Da ciò si deduce che il 13,8% degli individui sarebbe portatore del gene recessivo per il RCP.

Tavola 12 - RCP. Tipi di matrimoni come recessivo con penetranza del 71%

costituzione della madre	costituzione del padre		
	dd	dr	rr
	0,855	0,138	0,00559
dd 0,855	dd × dd 0,731	dd × dr 0,1179	dd × rr 0,0047
dr 0,138	dr × dd 0,1179	dr × dr 0,0190	dr × rr 0,00077
rr 0,00559	rr × dd 0,0047	rr × dr 0,00077	rr × rr 0,000031

Tavola 13 - Distribuzione osservata e attesa dei 192 matrimoni

	DR × DR	DR × RR	RR × RR
attesi	177,2	14,4	0,16
osservati	162	30	—

Considerando i tipi di matrimonio si ha che il 92,3% dovrebbe essere costituito da matrimoni DR × DR; il 7,5% da matrimoni DR × RR; infine lo 0,14% da matrimoni RR × RR.

Cimentando i nostri dati con questi valori, nel caso di una eredità recessiva, si osserva che su 192 matrimoni, 177 (92,3%) dovrebbero essere del tipo DR × DR, invece dei 162 (84,3%) osservati; 14 (7,5%) del tipo DR × RR invece dei 30 (15,7%) riscontrati.

Tali risultati male si accordano con l'ipotesi di una eredità recessiva sia pure a penetranza incompleta.

Incidenza delle malattie allergiche nelle famiglie reumatiche

Poichè spesse volte è stato invocato nella patogenesi del RCP una reattività di tipo allergico, abbiamo voluto ricercare nelle famiglie dei reumatici la presenza di manifestazioni allergiche, allo scopo di indagare se la predisposizione genetica al RCP fosse realizzata dallo stesso fattore ereditario condizionante la predisposizione alle malattie allergiche.

Abbiamo ricercato l'incidenza nei probandi e nei loro famigliari delle seguenti manifestazioni allergiche: asma, rinite vasomotoria, orticaria, ed edema di Quincke. Data la particolare difficoltà della ricerca famigliare di pregressi episodi di orticaria, rinite vasomotoria, ed edema di Quincke, per le anzidette malattie abbiamo considerato esclusivamente il gruppo dei probandi e dei loro genitori, fratelli e figli. Analoga ricerca è stata condotta nelle famiglie di controllo.

L'incidenza da noi osservata in queste ultime famiglie è in buon accordo con quella osservata da Schwartz nella popolazione generale. Soltanto l'incidenza dell'orticaria è risultata minore nelle nostre osservazioni. Non abbiamo preso in considerazione quelle manifestazioni allergiche che Schwartz ritiene geneticamente non collegate. Pertanto i

Tavola 14 - Incidenza delle manifestazioni allergiche nelle 300 famiglie di controllo

	asma	%	ortica- ria	%	rin. vas.	%	ed. Quin- cke	%	tot. sogg.	tot. aff.	%	
nonni	4	1,0							382	4	1,0	
coll. asc.	12	1,5							780	12	1,5	
genitori	7	1,1	11	1,8	10	1,6	3	0,5	600	27	4,5	
fratelli	5	0,58	9	1,0	8	0,9	10	1,1	849	30	3,5	
figli	1	0,4	5	2,0	6	2,4	1	0,4	246	9	3,6	
Totale	29	1,0	25	1,4	24	1,4	14	0,82	2857	82	2,8	
Totale per il gruppo genitori fratelli figli										1695	66	3,8

Tavola 15 - Incidenza delle manifestazioni allergiche nelle 192 famiglie reumatiche

	asma	%	ortica- ria	%	rin. vas.	%	Ed. Quin- cke	%	tot. sogg.	tot. aff.	%
nonni	6	2,7							215	6	2,7
coll. asc.	10	2,7							366	10	2,7
genitori	6	1,5	5	1,3	5	1,3	4	1,0	384	17	4,4
fratelli	4	0,65	10	1,6	6	0,97	7	1,1	614	23	3,7
figli	1	0,6	3	1,8	3	1,8	2	1,2	165	7	4,2
Totale	27	1,5	18	1,5	14	1,2	13	1,1	1744	63	3,6
Totale per il gruppo genitori, fratelli e figli									1163	47	4,0

nostri valori non si possono confrontare in linea assoluta con quelli riferiti da altri AA. (Short e coll.) i quali hanno esteso il concetto di allergia anche ad altre manifestazioni (allergia alimentare, da farmaci, malattia da siero etc.) che spesso non dimostrano uno stretto legame genetico fra loro (Schwartz).

L'incidenza delle manifestazioni allergiche nelle famiglie di soggetti reumatici non è significativamente diversa da quella trovata nelle famiglie di controllo, sia che si consideri l'insieme delle manifestazioni, sia che queste vengano confrontate singolarmente. Si osserva infatti che il $3,6 \pm 0,43\%$ dei famigliari dei probandi reumatici ha presentato almeno un episodio allergico, il che non è statisticamente significativo in confronto al $2,8 \pm 0,31\%$ osservato nelle famiglie di controllo.

Tale mancanza di significatività permane anche qualora si consideri il numero dei soggetti « allergici » nel gruppo dei genitori, fratelli e figli, rispettivamente nelle due serie di famiglie in esame: nelle famiglie dei reumatici si hanno infatti 47 soggetti allergici su 1163 pari al $4,0 \pm 0,57\%$; nelle famiglie di controllo invece 66 soggetti su 1695 pari al $3,8 \pm 0,45\%$. Considerando l'incidenza delle manifestazioni allergiche nei 192 probandi reumatici si osserva che soltanto 7 avevano presentato, al momento dell'inchiesta, almeno una delle già ricordate manifestazioni allergiche, per una incidenza del $3,6 \pm 0,42\%$, che non è significativamente diversa da quella riscontrata nei soggetti di controllo. Questi risultati confermano le osservazioni di Lewis-Faning e di Short. e coll., mentre sono in contrasto con quanto è rilevato da Hangarter nelle famiglie di 20 probandi, 11 con RCP e 9 con forme artrosiche. In queste famiglie l'A. osserva una incidenza di manifestazioni allergiche molto più alta che nella popolazione generale, $29,7\%$ contro 13% ; tuttavia quando considera l'incidenza delle manifestazioni allergiche nei probandi trova un indice di correlazione assai debole, inferiore al 20% .

Incidenza delle manifestazioni mesenchimosiche nelle famiglie reumatiche

Dati i rapporti che possono intercorrere fra mesenchimopatie degenerative e mesenchimopatie flogistiche abbiamo voluto ricercare nei probandi e nei loro famigliari l'incidenza di alcune manifestazioni della diatesi mesenchimosica (Lunedei) quali l'artrosi,

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 al RCP, o se la presenza dell'una possa favorire il manifestarsi dell'altra.

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

Tavola 16 - Incidenza delle manifestazioni mesenchimose nelle 300 famiglie di controllo

	* artrosi	%	varici	%	ernia	%	epist. giov.	%	ecchim. spont.	%	totale sogg.	totale affetti	%
nonni	20	5,2	24	6,2	24	6,2					382	53	13,8
coll. asc.	25	3,2	37	4,7	33	4,2					780	99	12,6
genitori	21	3,5	34	5,6	30	5,0	28	4,6	18	3,0	600	107	17,8
fratelli	24	2,8	38	4,4	44	5,1	49	5,7	28	3,3	849	148	17,5
figli	2	0,8	10	4,0	14	5,6	18	7,3	13	5,2	246	31	12,6
Totale	92	3,2	143	5,0	145	5,1	95	5,6	59	3,4	2857	438	15,3
totale per il gruppo genitori fratelli e figli											1695	286	16,8

Tavola 17 - Incidenza delle manifestazioni mesenchimose nelle 192 f. reumatiche

	* artrosi	%	varici	%	ernia	%	epist. giov.	%	ecchim. spont.	%	totale sogg.	totale affetti	%
nonni	8	3,7	18	8,3	17	7,9					215	35	16,2
coll. asc.	13	3,5	26	7,1	32	8,7					366	59	16,2
genitori	25	6,5	26	6,7	22	5,9	26	6,7	13	3,3	384	79	20,5
fratelli	20	3,2	26	4,2	28	4,5	42	6,8	33	5,3	614	117	19,0
figli	4	2,4	5	3,0	5	3,0	14	8,3	12	7,2	165	26	15,7
Totale	70	4,0	101	5,6	104	5,9	82	7,0	58	4,9	1744	316	18,1
totale per il gruppo genitori fratelli e figli											1163	222	19,0

Nelle famiglie reumatiche si osserva in confronto alle famiglie di controllo una maggiore incidenza di soggetti presentanti manifestazioni mesenchimose a limite di significato statistico ($18,1 \pm 0,91\%$ contro $15,3 \pm 0,67\%$, con una differenza di $2,8 \pm 1,25$), tuttavia,

* 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).

qualora si confrontino le incidenze relative ai due gruppi di genitori, fratelli e figli, la differenza dei soggetti presentanti manifestazioni mesenchimose non è più statisticamente significativa ($19,0 \pm 1,14\%$ contro $16,8 \pm 0,9\%$, con una differenza di $2,2 \pm 1,42$).

Inoltre qualora si considerino le singole manifestazioni nelle due serie di famiglie in esame non si notano differenze statisticamente significative. Abbiamo ricercato le manifestazioni mesenchimose nei probandi reumatici, allo scopo di evidenziare se, esistendo una maggiore incidenza della diatesi mesenchimosa nei soggetti reumatici, questa avesse favorito l'insorgere del RCP. Non è stato possibile valutare l'incidenza dell'artrosi nei probandi reumatici, data la difficoltà di distinguere un processo artrosico in un soggetto con RCP, e data la mancanza di sicuri dati clinici e radiologici che deponessero per l'esistenza di una artrosi prima che insorgesse il processo reumatico.

Tavola 18 - Incidenza delle manifestazioni mesenchimose nei probandi reumatici e in quelli di controllo

	varici	%	ernia	%	epist. giov.	%	ecch. spont.	%	tot. sogg.	tot. affetti	%
probandi reumatici	48	4,1	10	5,2	29	15,1	25	13,4	192	51	26,5
probandi controllo	14	4,6	15	5,0	24	8,0	16	5,3	300	45	15,0

La differenza che si osserva circa la diffusione delle manifestazioni mesenchimose nel gruppo dei probandi reumatici e in quello di controllo è esclusivamente dovuta alla maggiore incidenza nel primo delle epistassi giovanili e delle ecchimosi spontanee. Se ne deduce pertanto che l'epistassi giovanile e l'ecchimosi spontanee possono essere un rapporto con la malattia reumatica anche senza essere espressione della diatesi mesenchimosa. Un comportamento simile, ed anche molto più evidente, è stato osservato nei soggetti affetti da reumatismo acuto primario.

In base a quanto sopra ci sembra lecito affermare che la predisposizione genetica al RCP non sembra essere geneticamente collegata con la diatesi mesenchimosa.

Incidenza di alcune malattie diatesiche nelle famiglie dei reumatici cronici

È noto come la vecchia medicina costituzionalistica avesse riunito sotto un unico termine di diatesi neuroartritica, un insieme di manifestazioni diverse comprendenti alcune forme reumatiche in senso lato, la calcolosi, l'obesità etc. Abbiamo voluto ricercare l'incidenza del diabete, della calcolosi, epatica e renale, e dell'obesità nelle famiglie reumatiche e in quelle di controllo. Non è stata osservata nelle due serie una differenza statisticamente significativa: l'incidenza di tali manifestazioni è risultata lievemente superiore nella popolazione generale che in quella reumatica: $3,8 \pm 1,12\%$ contro $3,4 \pm 1,37\%$ rispettivamente.

Discussione

L'esame di 192 famiglie, tutte con almeno un membro affetto da RCP e di 300 famiglie di controllo, ha rivelato una notevole incidenza di tale malattia nelle prime in confronto alle seconde. Su di un totale di 1744 membri delle 192 famiglie di reumatici cronici, esclusi i probandi, si osserva una incidenza del RCP pari al $6,3 \pm 0,57\%$, mentre nelle 300 famiglie di controllo per un totale di 2857 soggetti, esclusi i probandi, tale incidenza scende allo $0,38 \pm 0,11\%$. Qualora si consideri il gruppo genitori e il gruppo fratelli dei probandi, si osserva una incidenza rispettivamente del $7,8\%$ e del $6,5\%$ contro lo $0,66\%$ e lo $0,23\%$ dei gruppi delle famiglie di controllo. Questi valori sono inferiori a quelli trovati da Barter e da Davidson (Barter 9% e 11% circa nei genitori e nei fratelli dei probandi reumatici; Davidson 11% e $3,8\%$ rispettivamente) e superiori a quelli presentati da Stecher e coll. ($4,5$ e $2,8$ rispettivamente). Questa diversa incidenza famigliare della malattia può essere facilmente spiegata, tenendo presenti, oltre la diversità di ambiente in cui le varie ricerche si sono svolte, i diversi criteri diagnostici adottati e il periodo di osservazione delle famiglie in esame. Comunque tutti gli AA. sono concordi nell'osservare una netta diversità di incidenza del RCP fra le famiglie reumatiche e quelle di controllo.

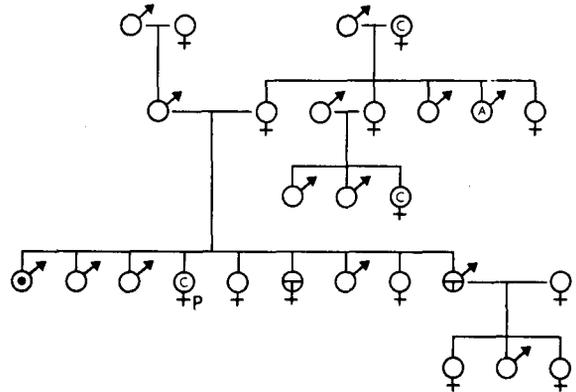
Allo stato attuale delle nostre conoscenze sull'etiologia del RCP, una tale concentrazione famigliare di casi non trova spiegazione se non ammettendo l'esistenza di un fattore genetico di predisposizione. Il ruolo di primo piano rivestito dai fattori « costituzionali » nell'etiopatogenesi del RCP è dimostrato da un'ampia e minuziosa indagine di Lewis-Faning, condotta su 532 pazienti con RCP. Mentre praticamente non si rileva nessun fattore ambientale quale fattore etiologico, ma solo una costellazione di fattori predisponenti o favorenti, risulta chiaramente la necessità di un substrato organico di predisposizione perchè la malattia si manifesti. D'altra parte anche gli studi gemellari (Claussen, Edström, Brandt, e Weihe) dimostrano la sicura, notevole, influenza del fattore genetico nello stabilirsi del RCP. Più difficile è il determinare la modalità di trasmissione di tale fattore ereditario.

Le analisi genetiche nella specie umana incontrano notevoli difficoltà per le caratteristiche stesse della nostra specie: lentezza nello sviluppo e nelle manifestazioni, accoppiamenti casuali, scarso numero di figli, impossibilità di indurre sperimentalmente mutazioni cromosomiche, fanno sì che i dati ricavati dalle analisi statistiche siano sempre fortemente irregolari.

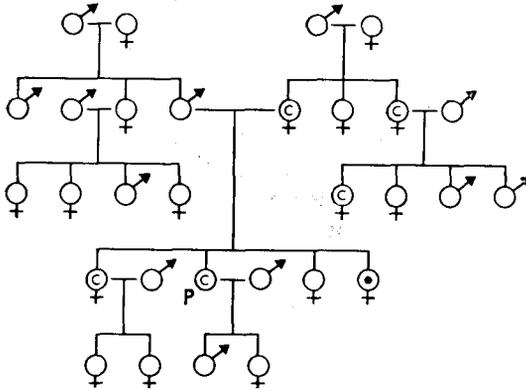
Ad accrescere tale irregolarità contribuisce per una malattia come il RCP, ove si tratta di una ereditarietà di predisposizione e non di malattia, oltre l'eventuale gioco di fattori paratipici, la variabilità stessa nell'età di inizio (da 13 a 71 anni secondo Stecher e coll.). Trattandosi inoltre di una forma morbosa con età media d'inizio piuttosto tarda (oltre i 40 anni) esistono molte probabilità che molti soggetti muoiano prima che la malattia possa insorgere, e che in molti altri la malattia non si sia ancora manifestata, al momento dell'indagine, pur essendo soggetti genotipicamente interessati. Ci sembra che queste considerazioni spieghino sufficientemente la difficoltà che si incontra per stabilire il meccanismo di trasmissione ereditaria del fattore genetico predisponente.

Le nostre ricerche depongono per fattore ereditario dominante, la cui espressione come R.C.P. ha una penetranza ridotta, variabile intorno al 60%.

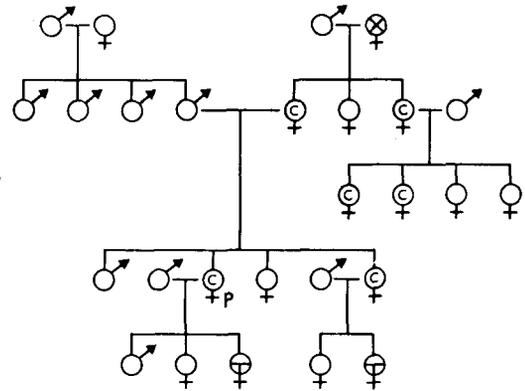
Contro l'ipotesi di un meccanismo recessivo stanno: 1. le variazioni della penetranza del gene, che, in tal caso, avrebbe una penetranza maggiore nei nati da genitori sani, cioè entrambi eterozigoti (78% circa) rispetto a quella che risulterebbe calcolata nei nati da un genitore sano e uno malato, cioè un omozigote e un eterozigote (62% circa); 2. la pro-



Albero n. 24 - Fam. M.
P=Giovanna M. di anni 40 - RCP iniziato a 30 anni



Albero n. 56 - Fam. S.
P = Livia S. di anni 38 - R.C.P. iniziato a 32 anni



Albero n. 59 - Fam. B.
P = Iginia B. di anni 41 - R.C.P. iniziato a 35 anni

- ⊙ ♂ Soggetto con R.C.P.
- ⊙ ♀ Soggetto con R.A.P.
- ⊕ ♀ Soggetto con reumatalgie diffuse.
- ⊖ ♀ Soggetto portatore di cardiopatia valvolare di non sicura origine reumatica.
- ⊙ ♂ Soggetto morto in tenera età.
- ⊗ ♂ Nulla si sa rispetto ai caratteri in esame.

porzione dei vari tipi di matrimoni nel materiale in esame confrontata con quella teorica attesa.

Anche lo studio della diffusione del gene nella popolazione è maggiormente indicativo per un carattere dominante che per uno recessivo.

Considerando inoltre le varie famiglie e la distribuzione della malattia nei differenti membri e nelle varie generazioni, oltre ai dati derivanti dalla elaborazione statistica, il comportamento del gene è fortemente indicativo per una dominanza con penetranza ridotta. Infatti:

1. la trasmissione unilaterale è molto più frequente (55 famiglie) mentre quella bilaterale si osserva solo in 3 famiglie.

2. In sei famiglie il RCP compare in tre generazioni in linea diretta, ed in 3 famiglie per tre generazioni, senza interruzione, ma non in linea diretta.

3. In 17 famiglie la malattia compare in due generazioni con il salto della generazione intermedia.

4. La malattia si presenta nel genitore ed in almeno un figlio in 24 famiglie oltre quelle riportate sopra (punti 2 e 3).

5. Nessuno dei 192 matrimoni era fra consanguinei.

D'altra parte per una malattia come il RCP non deve meravigliare un difetto di penetranza: abbiamo accennato sopra come la diversa età di inizio della malattia, probabilmente in funzione di fattori endogeni ed esogeni (Dunn), determini una irregolarità nella raccolta dei dati, che si traduce costantemente in un minor numero di soggetti malati. A questo dev'essere aggiunta le ampie variazioni nella espressività della malattia: ed è noto come il RCP possa iniziare violentemente con rapido interessamento di molte articolazioni, dolore, impotenza funzionale, e come, d'altro lato, l'inizio possa essere lieve, subdolo, lungamente protratto nel tempo, sì che ad alcuni pazienti può passare del tutto inosservato, almeno per un certo tempo. Si comprende da ciò come la varia espressività possa a sua volta modificare il tasso di penetranza e conseguentemente i dati di una ricerca.

Dobbiamo infine anticipare quanto dimostreremo in un successivo lavoro, e cioè che lo stesso fattore genetico predisponente al R.C.P. predispone anche al reumatismo acuto primario, ciò che comporta già per suo conto una riduzione della penetranza del gene qualora si consideri una soltanto di queste forme morbose, dato che di regola, esse si escludono vicendevolmente nello stesso soggetto.

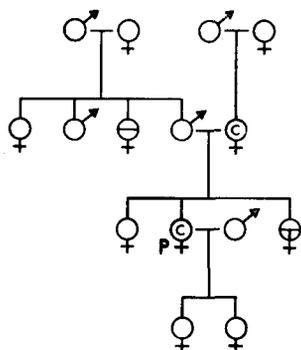
Le stesse variazioni nella espressività del gene depongono per una dominanza della forma: è noto infatti, che l'espressività tende ad essere più variabile allo stato eterozigote che allo stato omozigote, e così pure il difetto di penetranza, costantemente osservato dai vari AA. (Edström, Stecher e coll.) sta in favore di una dominanza della forma, essendo molto rari i difetti di penetranza dei geni recessivi (Ford).

D'altra parte anche l'esame dei dati della letteratura è concorde nell'affermare un meccanismo genetico dominante con penetranza ridotta. Stecher e coll. in base ad una indagine condotta su 294 famiglie, concludono affermando che « sembra più plausibile che il RCP sia un carattere dominante autosomico con circa il 50% di penetranza ». Anche per Edström « il fattore ereditario predisponente è di natura irregolarmente dominante ».

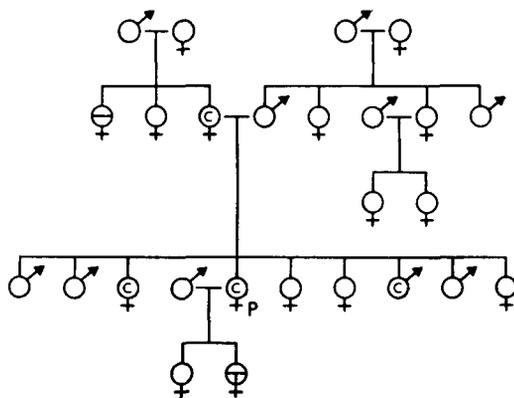
Da una analisi di 16 famiglie, tratte dal materiale di Edström, Stecher e coll. deducono che il gene avrebbe una penetranza del 70% circa.

Per una dominanza del gene si erano pronunciati anche Claussen e Hangarter. Recentemente Wittinghill e Hendricks in uno studio di una numerosa famiglia che comprendeva dieci matrimoni fra cugini, escludono una eredità recessiva.

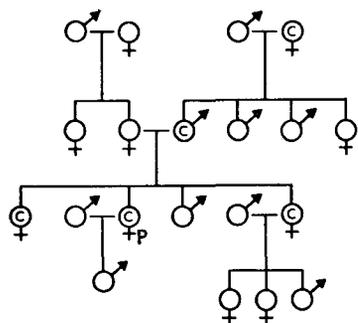
Da quanto risulta dalle nostre ricerche, sembra che il gene presenti, perlomeno nel sesso femminile, il fenomeno dell'anticipazione. Infatti, oltre ad osservare una diversa età media d'inizio della malattia fra maschi e femmine (anni $47,2 \pm 2,1$ per i primi e $40,7 \pm 1,02$ per le seconde) già constatata da altri AA. (Stecher e coll.), si è notato che le femmine nata da madre malata, non solo presentano la malattia più precocemente che gli altri soggetti (anni $35,9 \pm 1,7$ contro $40,7 \pm 1,02$) ma anche si ammalano molto



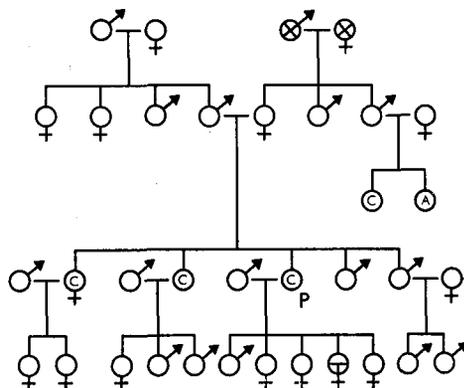
Albero n. 68 - Fam. L.
P = Rita L. di anni 41
R.C.P. iniziato a 35 anni



Albero n. 121 - Fam. P.
P = Assunta P. di anni 45
R.C.P. iniziato a 32 anni



Albero n. 170 - Fam. G.
P = Maria G. di anni 46
R.C.P. iniziato a 43 anni



Albero n. 186 - Fam. P.
P = Giovanna P. di anni 60
R.C.P. iniziato a 49 anni

prima, in media dieci anni circa, delle proprie madri ($35,9 \pm 1,7$ contro $46,6 \pm 1,7$).

Un fenomeno che è stato costantemente osservato dai vari AA. è la più alta diffusione della malattia nel sesso femminile. Nel nostro materiale le femmine vengono colpite più dei maschi con una frequenza più che doppia. Tuttavia, come abbiamo visto, una eredità legata al sesso sembra da escludersi. È invece probabile possa trattarsi di una maggiore penetranza del gene nel sesso femminile, come d'altra parte si verifica per altre condizioni morbose, quali i noduli di Heberden (Stecher e Hersh).

Una maggiore incidenza di malattia nel sesso femminile è stata messa in evidenza anche per il reumatismo acuto primario, sebbene in misura minore (Wilson e coll., Gray e coll., Uchida, Stevenson e Cheeseman, Neri Serneri e Bartoli). Molto probabilmente la maggiore penetranza del gene nel sesso femminile è in funzione di fattori accessori modificatori, i quali, oltre che di origine genica, possono essere di origine paratipica (Ford).

Fattori accessori modificatori, che, se ancora ipotetici per il RCP, sono noti in genetica umana (Osborn, Stecher e Hersh) e dimostrati in genetica sperimentale (Snyder), possono spiegarci le differenze nel tipo e nel grado di gravità delle manifestazioni del RCP nell'ambito di una singola famiglia, e forse, la mancata penetranza del gene in determinati individui. Se infatti si tiene presente, come ritiene Bartels in uno studio sull'eredità del m. di Basedow, che il gene richiede uno speciale ambiente genotipico per manifestarsi, si può comprendere come, non verificandosi tale condizione, un gene possa, in specie se è allo stato eterozigote, non manifestarsi.

Concludendo quindi, noi riteniamo verosimile che la predisposizione al RCP sia condizionata dalla presenza di un gene principale autosomico, a carattere dominante, con penetranza ridotta (circa il 60%), maggiore nel sesso femminile, ed espressività variabile, forse in funzione di fattori accessori modificatori, i quali, possono in talune famiglie, per particolari circostanze, nascondere la dominanza del gene principale per una o più generazioni sì da simulare una eredità recessiva.

Tale predisposizione genetica sembra non avere alcun rapporto con la diatesi disreattiva edematopomfoide (cosiddetta allergica) e con la diatesi mesenchimosa, dimostrando così un comportamento analogo al RAP. Inoltre come vedremo in un lavoro successivo la predisposizione al RCP ha stretti rapporti con quella al RAP.

La ricerca dell'incidenza delle varie manifestazioni della diatesi disreattiva edematopomfoide (asma, orticaria, rinite vasomotoria, edema di Quincke) e della diatesi mesenchimosa (artrosi, ernia, varici, epistassi, ecchimosi spontanee) nei reumatici e nei loro famigliari ha dimostrato essere la predisposizione al RCP geneticamente indipendente dai fattori che condizionano la comparsa di queste ultime. Infatti l'incidenza delle manifestazioni allergiche nelle famiglie dei reumatici si è dimostrata dello stesso valore statistico di quella osservata nelle famiglie di controllo. Si poteva pensare che i soggetti allergici fossero preferibilmente colpiti dalla malattia reumatica. Sarebbe stato logico attendersi in tal caso un maggior numero di soggetti allergici fra i probandi in confronto a quello osservato nella popolazione generale, o nel gruppo dei loro genitori e fratelli. Le differenze fra i due valori osservati non si sono dimostrate statisticamente significative. Le nostre ricerche confermano quelle recenti di Lewis-Faning e di Short, Abrams e Sart-

well, mentre discordi rimangono le osservazioni di Hangarter condotte sulle famiglie di 20 probandi, di cui 11 con RCP e 9 con forme artrosiche. In queste famiglie l'A. osserva una incidenza di manifestazioni allergiche molto più alta che nella popolazione generale (29,7% contro 13%), pur essendo l'indice di correlazione assai debole, inferiore al 20% quando si consideri l'incidenza delle manifestazioni allergiche nei probandi.

In base a quanto sopra ci sembra verosimile affermare che la diatesi disreattiva edematopomfoide è geneticamente indipendente dal fattore che condiziona la predisposizione al reumatismo cronico primario.

Lo studio dell'incidenza delle manifestazioni mesenchimosiche nelle famiglie dei reumatici e nei probandi in confronto a quella osservata nelle famiglie di controllo non ha rivelato differenze statisticamente significative ove si eccettui l'incidenza dell'epistassi e dell'ecchimosi spontanee nei soggetti reumatici.

I rapporti fra artrosi e reumatismo, sia acuto che cronico, sono stati particolarmente studiati da Hangarter in uno studio su 20 famiglie ottenuto partendo da 11 probandi con RCP e 9 con artrosi. L'A. osserva una forte incidenza di forme artrosiche nelle famiglie di reumatici. Inoltre, secondo l'A. sembrerebbe esistere un rapporto di reciprocità fra artrosi e reumatismo nel senso che i nati da artrosici sono più predisposti al RAP se colpiti in giovane età; sono invece predisposti al RCP, se colpiti in età più avanzata dalla forma reumatica, mentre i nati da soggetti che hanno sofferto di RAP sono più frequentemente colpiti dalla forma artrosica in confronto ai soggetti non reumatici.

I nostri dati non sembrano confortare un tale punto di vista. Abbiamo già accennato come per la pratica impossibilità di eseguire l'esame radiologico a tutti i soggetti in studio ci siamo dovuti limitare a rilevare solamente l'artrosi clinicamente manifesta, la cosiddetta « artrosi dolorosa ».

Il fatto che l'artrosi si manifesta clinicamente solo in una parte dei casi (Fischer, Lunedei) potrebbe costituire una obiezione alla validità delle nostre conclusioni. A tale obiezione si può controbattere con l'argomento che, se l'artrosi fosse stata realmente più frequente nelle famiglie con RCP, avrebbe assunto più facilmente il tipo di « artrosi dolorosa » in queste famiglie che non in quelle di controllo, poichè si trattava di soggetti con particolare predisposizione in senso flogistico. Tutto questo non è stato da noi osservato. L'incidenza dell'artrosi (artrosi dolorosa) è pressochè uguale nei famigliari dei probandi reumatici che in quelli di controllo. L'incidenza delle altre manifestazioni mesenchimosiche, ove si faccia astrazione dall'epistassi e dall'ecchimosi spontanee, è dello stesso valore nei vari gruppi in esame.

Inoltre nostre ricerche² nelle famiglie di soggetti con diatesi mesenchimosica non hanno dimostrato una incidenza di RCP maggiore di quella osservabile nella popolazione generale, e invece hanno mostrato una incidenza nettamente maggiore dell'artrosi, sia clinicamente muta che dolorosa, rispetto alle famiglie di controllo. *Per tutte queste considerazioni ci sembra giustificato ritenere che non esiste alcun rapporto genetico fra predisposizione al RCP e predisposizione alle manifestazioni mesenchimosiche in generale*

² G. G. NERI SERNERI e V. BARTOLI: *Studi sulla diatesi mesenchimosica*. In corso di stampa.

e all'artrosi in particolare, dimostrando così la predisposizione al RCP un comportamento analogo al reumatismo acuto primario.

Per quanto concerne la *fenogenesi*, allo stato attuale delle nostre conoscenze, non possiamo che avanzare delle ipotesi.

Il fatto che fino ad oggi sia assolutamente ignoto un agente etiologico, ma invece sia frequentemente possibile ritrovare una costellazione di fattori, che possono volta a volta rivestire il ruolo di fattori scatenanti (agenti infettivi, in particolare gli streptococchi, turbe endocrine neurogene, alterazioni del metabolismo degli elettroliti etc.) ci fa sospettare che la predisposizione al reumatismo cronico primario consista in una abnorme reattività dei tessuti di origine mesenchimale ai vari reattogeni.

La caratterizzazione anatomo-clinica della malattia può, a sua volta, essere in funzione di fattori accessori modificatori sia di natura genotipica che paratipica.

Riassunto

Dall'esame di 192 famiglie con probando affetto da reumatismo cronico primario e di 300 famiglie di controllo, gli AA. concludono per l'esistenza di una predisposizione genetica al reumatismo cronico primario. Su di un totale di 1744 membri delle 192 famiglie reumatiche, esclusi i probandi, si osserva una incidenza di RCP pari al 6,3%, mentre nelle famiglie di controllo tale incidenza scende allo 0,38%.

La predisposizione al reumatismo cronico primario è condizionata alla presenza di un gene principale autosomico a carattere dominante, con penetranza ridotta ed espressività variabile.

La sua penetranza e la sua espressività sotto forma di reumatismo cronico primario sono in funzione della presenza di altri fattori genotipici e paratipici.

La predisposizione al RCP non ha alcun rapporto genetico con la diatesi allergica e con la diatesi mesenchimosa, dimostrando così un comportamento analogo alla predisposizione al reumatismo acuto primario.

Bibliografia

- BANNATYNE: *Rheumatic arthritis: its pathol., morb., anat., and treatment*. Bristol, 1896.
BARBENSI G.: *Introduzione alla biometria*, Vallecchi. Firenze 1952.
BARTELS: E. D.: *Heredity in Grave's Disease*. pp. 384 Hunksgaard. Copenhagen 1942.
BARTER R. W.: Familial incidence of rheumatoid arthritis and acute rheumatism in 100 rheumatoid arthritis. *Ann. Rheumat. Dis.* 11, 39, 1952.
BRANDT G., WEIHE F. A.: Polyarthritis rheumatica bei Zwillingen. *Z. menschl. Vererb. u. Konstit. lehre* 23, 169, 1939.
— Der Erbeinfluss bei Polyarthritis rheumatica (Zwillingsuntersuchungen). *Z. menschl. Vererb. u. Konstit. lehre.* 27, 199, 1943.
CLAUSSEN F.: Ueber Erblichkeit innerer Krankheiten. *Zbl. inn. Med.* 58, 897 e 913, 1937.
— Erbfragen bei rheumatischen Krankheiten. *Zschr. Indukt. Abstam. Vererb. lehre.* 73, 541, 1937.
DAVIDSON L. S. P.: A controlled investigation into the etiology of rheumatoid arthritis. *Am. Rheum. Ass. Rheumatic Dis.* W. B. Saunders ed. 1952. Philadelphia.
EDSTROM G.: Klinische Studien über den chronischen Gelenkrheumatismus. *Acta Med. Scandin.* 108, 398, 1941.
-

- FISCHER: citato da Lunedei e coll. 1954.
- FORD E. B.: *Genetica*. Longanesi ed. Milano, 1948.
- GARROD G.: *A treatise on rheumatism and rheumatoid arthritis*. Londra, 1890.
- GEDDA L.: *Studio dei gemelli*. Orizzonte Medico ed. Roma, 1951.
- GRAY F. G., QUINN R. W., QUINN J. P.: Along term survey of rheumatic and non rheumatic families. With particular reference to environment and heredity. *Am. J. Med.* 13, 400, 1952.
- HANGARTER W.: Erbliche Disposition bei chronischer Arthritis. *Z. menschl. Vererb. Konstit. lehre.* 16, 244, 1931.
- *Das Erbbild der rheumatischen und chronischen Gelenkerkrankungen. Der Rheumatismus*. Th. Steinkopff ed. Dresda e Lipsia, 1939.
- HANHART E.: in *Handbuch der Erbiologie des Menschen*, vol. II. Springer ed. Berlino 1940.
- LEWIS FANING E.: Report on an enquiry into the etiological factors associated with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheumat. Dis. Suppl.* 9, 1950.
- LUNEDEI A.: Concetti e limiti del reumatismo. Rel. IV Congr. Soc. It. Reum. 1950 *Reumatismo.* 3, 65, 1951.
- e Coll.: Aspetti del problema della localizzazione dei morbi. *Relazione al 55° Congr. Soc. It. Med. Int.* Ed. Pozzi. Roma, 1954.
- MORANDI G. A.: *I reumatismi distrofici*. Relaz. all'VIII Congr. Soc. It. Reum. 1954. *Reumatismo 1955 Supp.* fas 3.
- MAYER M.: Heredo-familiäres Auftreten chronischer Gelenkerkrankungen. *Arch. inn. med.* 16, 97, 1928.
- NERI SERNERI G. G., BARTOLI V.: Sulla eredopatologia delle mesenchimopatie reattive. I. Ricerche sui fattori ereditari del reumatismo acuto primario. *A.Ge.Me.Ge.* 5, 155, 1956.
- OSBORN D.: Inheritance of baldness. *J. Hered.* 7, 347, 1916.
- PEMBERTON R.: citato da Stecher, Hersh, Solomon e Wolpaw.
- REID: citato da Uchida.
- SCHWARTZ M.: *Heredity in bronchial asthma*. Munksgaard ed. Copenhagen. 1952.
- SHORT C. L., ABRAMS N. R., SARTWELL P. E.: Factors associated with the onset of rheumatoid arthritis. A statistical study of 293 patients and controls. *Am. Rheum. Ass. Rheumatic Disease*. W. B. Saunders ed. Philadelphia, 1952.
- SKALA P.: *Riv. neur. psychiatr.* 1908.
- SNYDER L. H.: *The principles of Heredity*. D. C. Heath ed. N. York, 1946.
- STECHE R. M., HERSH A. H.: Heberden's nodes: the mechanism of inheritance in hypertrophic arthritis of the fingers. *J. Clin. Invest.* 23, 699, 1944.
- SOLOMON W. M., WOLPAW R.: The genetics of rheumatoid arthritis. Analysis of 224 families. *Am. J. Human genet.* 5, 118, 1953.
- STEVENSON A. C. e CHEESEMAN E. A.: Heredity and rheumatic fever. A study of 462 families ascertained by an affected child and 51 families ascertained by an affected mother. *Ann. Eugen.* 17, 177, 1953.
- TEODORI U.: Significato e limiti del concetto di « malattie del collagene ». *Rec. progr. med.* 13, 495, 1952.
- BORGHI A., NERI SERNERI G. G.: Eredità e localizzazioni morbose. Ed. *Omnia Medica* 1955 Pisa.
- UCHIDA I. A.: Possible genetic factors in the etiology of rheumatic fever. *Am. J. Human genetics* 5, 61, 1953.
- WILSON M. G., SCHWEITZER M. D., LUBSCHEZ R.: The familial epidemiology of rheumatic fever: genetic and epidemiologic studies. *J. Pediat.* 22, 468 e 581, 1943.
- WHITTINGHILL M., HENDRICKS E. E.: Studies on the inheritance of rheumatoid arthritis in a Nash Country (N.C.) pedigree. *J. Elisha Mitchell Sci. Soc.* 67, 185, 1951.

RÉSUMÉ

Après l'examen de 192 familles avec un sujet affecté de polyarthrite chronique évolutive (rhumatisme chronique primaire) et de 300 familles de contrôle, les AA. concluent pour l'existence d'une prédisposition héréditaire à la polyarthrite chronique évolutive.

Cette prédisposition est liée à la présence d'un gène principal autosomique, dominant avec défaut de pénétrance et avec une expressivité variable.

La prédisposition à la p. c. e. ne semble avoir aucune relation génétique avec la diathèse allergique et avec la diathèse mesenchymotique.

SUMMARY

This study is based on pedigrees of 192 patients with rheumatoid arthritis which are compared with pedigrees of 300 controls.

6.3 per cent of all relatives in the first group had rheumatoid arthritis compared to 0.38 per cent of all relatives in the control group. An hereditary predisposition to rheumatoid arthritis is definitely to be admitted.

This predisposition is due to the presence of a principal autosomal dominant gene with reduced penetrance and variable expressivity. It seems to have no genetic relationship to the diathesis of allergic diseases and the diathesis of degenerative connective tissue disorders (mesenchymotic diathesis).

ZUSAMMENFASSUNG

Die V. auf Grund von 192 Familien der Probanden mit chronischen primären Gelenkrheumatismus, und von 300 Kontrollfamilien, beweisen das Bestehen einer erbbedingten « Prädisposition zum chronischen primären Gelenkrheumatismus. Diese Prädisposition ist abhängig von der Anwesenheit eines autosomischen dominanten Hauptgenes, mit verkleinert Penetranz und veränderlicher Expressivität. Die Prädisposition zum akuten Gelenkrheumatismus scheint keine genetische Beziehung mit allergischer und mesenchymotischer Diathese zu haben.