

SULLA EREDOPATOLOGIA DELLE MESENCHIMOPATIE REATTIVE  
(COSIDETTE MALATTIE DEL COLLAGENO)

I - RICERCHE SUI FATTORI EREDITARI  
DEL REUMATISMO ACUTO PRIMARIO

di

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

P R E M E S S A

Le conoscenze nel campo della fisiopatologia microvascolare e della fisiopatologia della sostanza fondamentale dei connettivi, nonché dei loro meccanismi di regolazione endocrina e nervosa hanno portato a costituire, in questi ultimi anni (in base ad un criterio nosologico di raggruppare per analogie e distinguere per differenze) un gruppo particolare comprendente forme morbose diverse, collegate tuttavia fra loro dai seguenti caratteri comuni:

1) presenza di alterazioni diffuse dei tessuti di origine mesenchimale caratterizzate dalla prevalente partecipazione della sostanza fondamentale che, in un primo tempo, va incontro a turgescenza e trasformazione fibrinoide e, in un secondo tempo, a sclerosi sia per metaplasia diretta sia per proliferazione cellulare.

2) Frequente comparsa nel quadro clinico di una sindrome reumatica, sia pure lieve e transitoria, con manifestazioni articolari oscillanti in una ampia gamma, ai cui termini estremi stanno il reumatismo acuto primario di Bouillaud e il reumatismo cronico primario di Chauffard.

3) Presenza di una comune base disreattiva (disergico-iperergica) instauratasi o in seguito ad intervento di allergeni o per una variata reattività tissulare elementare.

Questo raggruppamento, a cui Lunedei ha dato il nome di mesenchimopatie reattive diffuse<sup>1</sup> comprende, quale nucleo centrale, le malattie reumatiche, e, a corona, varie entità quali il lupus eritematosus, la sclerodermia, la dermatomiosite, la tromboendoangite obliterante etc. Come abbiamo detto, alla base di tale raggruppamento sta una particolare variata reattività dei tessuti, la quale (come dimostra la comune osservazione cli-

---

<sup>1</sup> LUNEDI e coll. *Sulle cosiddette malattie del collagene (mesenchimopatie reattive diffuse)*. Relazione al 52 Congr. Soc. It. Med. int., Roma 1951 ed. Pozzi.

nica) è profondamente influenzata da fattori esogeni e endogeni, quali il sesso, l'età, la familiarità. Situazione questa che trova analogia con l'altro grande raggruppamento nosologico, alla cui base sta pure una variata reattività tissulare, ma che si estrinseca non con una alterazione di tipo fibrinoidosico, ma con la liberazione di sostanze pofogene di tipo istaminico ad azione sui vasi, sulle ghiandole, sulla muscolatura liscia e che comprende alcune delle più comuni malattie cosiddette allergiche, quali l'orticaria, l'asma, la rinite vasomotoria etc.

Il raggruppamento delle mesenchimopatie reattive diffuse va tenuto ben distinto da un altro grande gruppo nosologico con manifestazioni cliniche molteplici, alla cui base stanno, quale denominatore comune, particolari variazioni dello stato biochimico dei connettivi (esagerato catabolismo e soprattutto deficit di anabolismo proteico) e particolari modificazioni del rapporto fra sostanza fondamentale, collagene ed elastico, con la conseguenza di turbe funzionali, in particolare della « funzione di sostegno » dei connettivi (Lunedei). Per indicare questa diffusa labilità connettivale che clinicamente si esprime con la comparsa di una o più manifestazioni, le quali vanno (molte volte in passaggio fluente con l'evolvere dell'età) dall'epistassi giovanile recidivante all'ecchimosi spontanee ed alle teleangiectasie, dalle ernie alle varici e alle emorroidi, dall'artrosi all'osteoporosi e alle varie sindromi di lassità legamentosa viscerale ed estraviscerale — è stato da Lunedei proposto il termine di « stato mesenchimosico » o di « diatesi mesenchimosica », in quanto espressione di una genetica labilità connettivale.

In base a tali premesse, abbiamo voluto condurre alcune ricerche allo scopo di accertare l'esistenza o meno di fattori genetici condizionanti la suscettibilità individuale alle singole forme morbose comprese nel gruppo delle mesenchimopatie reattive.

Ci è poi sembrato particolarmente degno di interesse ricercare se esista una comune predisposizione ereditaria condizionante lo stato disreattivo (il nucleo comune di « disreazione » di Jimenez Diaz) che sta alla base del raggruppamento. In altri termini ci siamo posti il quesito dell'esistenza di una diatesi<sup>2</sup> condizionante l'insorgenza di una mesenchimopatia reattiva.

Qualora infatti risultasse provata l'esistenza di comuni fattori ereditari predisponenti a tutto il gruppo morbo, le mesenchimopatie reattive diffuse, già collegate fra loro per il comune denominatore anatomo-clinico e patogenetico, potrebbero trovare un ulteriore elemento per il loro inquadramento unitario.

Nello svolgimento delle ricerche verranno, volta a volta, prese in esame le varie entità nosologiche costituenti il raggruppamento delle mesenchimopatie reattive diffuse, e cioè: reumatismo acuto primario, reumatismo cronico primario, tromboendoangioite obliterante, sclerodermia etc. ricercando ed analizzando per ciascuna l'importanza dei fattori

---

<sup>2</sup> Per il concetto di diatesi rimandiamo a TEODORI, BORGHI, NERI SERNERI: *Eredità e localizzazioni morbose*. Ed. Omnia Medica, Pisa 1955.

Ricordiamo solamente che come diatesi noi intendiamo una predisposizione costituzionale geneticamente trasmessa particolarmente intensa a manifestazioni morbose di vario tipo e a varia localizzazione, ma fra loro collegate dalla associazione nello stesso individuo o nella stessa famiglia e riportabili ad un comune denominatore patogenetico.

eredo costituzionali, i rapporti, sul piano genetico, che possono collegare fra loro le singole entità del raggruppamento e gli eventuali rapporti, sempre sul piano genetico, che queste possono contrarre con altre predisposizioni note, in particolare con la diatesi allergica e con lo stato mesenchimosico.

In questo primo lavoro vengono riferiti i risultati di nostre indagini che hanno avuto lo scopo di ricercare l'esistenza e la importanza di fattori ereditari per la insorgenza del reumatismo acuto primario.

## I - RICERCHE SUI FATTORI EREDITARI DEL RAP

Da molti anni la tendenza del reumatismo acuto primario (RAP) a comparire nell'ambito di determinate famiglie, ha richiamato alla mente degli studiosi la possibilità che questa potesse essere dovuta all'esistenza di una predisposizione genotipica alla malattia reumatica. Tali studi hanno trovato particolare sviluppo in Germania e nei paesi di lingua anglosassone. Benchè anche in Italia e in Francia sia stata sostenuta una predisposizione familiare al RAP (Frontali; Coste), e non manchino comunicazioni di vari AA (Ferlazzo e Scarsella; Marini e Soragni; Azzena; Poppi Labò e coll. Debrè, Mozziconacci e Nouaille etc.) che segnalino, come osservazione personale, una certa familiarità della malattia, non ci sono note ricerche genetiche sistematiche rivolte ad accertare l'esistenza di un fattore ereditario di predisposizione, a stabilirne il meccanismo di trasmissione e a delimitare i rapporti della predisposizione alla malattia reumatica con le altre predisposizioni note, in particolare con la diatesi allergica, o meglio disreattiva ed emato pofoide, e con la diatesi mesenchimosica.

Pertanto abbiamo voluto condurre questo studio sperando di poter recare un piccolo contributo ad una maggiore comprensione patogenetica della malattia reumatica.

Ci esimiamo dall'illustrare i numerosi dati bibliografici perchè già oggetto di una precedente monografia (Teodori, Borghi e Neri Serneri) alla quale rimandiamo.

### Raccolta dei dati

1) *Famiglie reumatiche.* La presente ricerca è stata condotta su 287 famiglie ottenute partendo da 368 soggetti ricoverati nell'Istituto di Patologia Medica di Firenze dal 1940 al marzo 1955. Delle rimanenti 81 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) tien conto esclusivamente dei genitori e dei fratelli del probando, abbiamo escluso da questo studio tutte quelle famiglie nelle quali non fu possibile accertare con sicurezza l'esistenza o meno della malattia reumatica nei genitori e nei fratelli.

Tutte le famiglie esaminate risiedevano in Firenze e nella provincia.

L'indagine si è svolta nel periodo novembre 1953-maggio 1955.

In questo studio sono stati esaminati il probando, i suoi figli, fratelli, genitori, e nei limiti del possibile, i fratelli dei genitori e i nonni sia paterni che materni.

Il primo contatto con la famiglia in esame era stabilito dalle Assistenti Sociali che intervistavano il paziente ed i vari membri della famiglia illustrando lo scopo della ricerca al fine di ottenere il consenso alla nostra successiva visita a domicilio. Questa consisteva nella raccolta di una accurata anamnesi familiare e nell'esame clinico dei famigliari presenti. La diagnosi del probando risultava dalla cartella clinica riferentesi al ricovero in Istituto; quella dei fratelli e dei genitori viventi era posta in seguito alla nostra indagine anamnestica e al nostro esame clinico. Per i parenti deceduti e 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 familiare anemnestica e nell'esame clinico veniva ricercata la presenza di malattie reumatiche (reumatismo acuto primario e reumatismo cronico primario) di malattie allergiche (asma, orticaria, rinite vasomotoria e edema di Quincke) di manifestazioni mesenchimosiche (artrosi, varici, ernia, epistassi giovanile ed ecchimosi spontanee) e di glomerulonefrite.

2) *Criteri diagnostici.* Poichè il concetto di « reumatico » può essere molto lato abbiamo ritenuto opportuno precisare i criteri da noi seguiti per formulare la diagnosi di reumatismo acuto primario.

Venivano considerati « reumatici » quei soggetti che avevano presentato o presentavano:

a) febbre di lunga durata (due – sei settimane) con impegno articolare diffuso, con migrazione delle articolazioni colpite e con successiva restitutio ad integrum, con o senza sequela di vizio valvolare;

b) corea, anche senza chiara sintomatologia articolare;

c) vizio valvolare insorto in età giovanile, anche non associato a ricordo anamnestico di chiara sintomatologia articolare. Per questi ultimi e per quelli che presentavano una storia non soddisfacente si procedeva ad ulteriori visite di controllo nel nostro Istituto. In alcuni casi non si poté con sicurezza giungere a formulare la diagnosi di malattia reumatica, e pertanto tali casi vennero esclusi da ogni elaborazione statistica e considerati come reumatici sospetti.

3) *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 psico-neurosi, 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 287 famiglie di « reumatici » davano un totale di 2762 soggetti; dei 287 probandi 137 erano maschi e 150 femmine; oltre i probandi si avevano 337 nonni, 591 collaterali ascendenti, 574 genitori, 871 fratelli e 102 figli per un totale di 2475 famigliari.

Tavola 1 - Incidenza del RAP - Dati famigliari

	Maschi			Femmine			Totale		
	tot.	RAP	%	tot.	RAP	%	tot.	RAP	%
Probandi	137	137	100	150	150	100	287	287	100
Genitori	287	45	15,6	287	63	21,9	574	108	18,8
Fratelli	409	47	11,4	462	68	14,7	871	115	13,2
Figli	49	4	8,1	53	6	11,3	102	10	9,8
Nonni	167	12	7,1	170	14	8,2	337	26	7,7
Coll. Ascend.	272	13	4,7	319	19	5,9	591	32	5,4
Tot. Famigliari	1184	121	10,2	1291	170	13,1	2475	291	11,7
Tot. generale	1321	258	19,5	1441	320	22,2	2762	578	20,9

Nelle 287 famiglie furono trovati 291 casi di RAP così suddivisi: 26 negli avi (7,7%  $\pm$  1,34) di cui 12 maschi e 14 femmine; 32 nei collaterali ascendenti (5,4%  $\pm$  0,92) così ripartiti fra i due sessi: 13 maschi e 19 femmine; 108 nei genitori (18,8%  $\pm$  1,62) e precisamente 45 maschi e 63 femmine; 115 tra i fratelli (13,2%  $\pm$  1,14) di cui 68 femmine e 47 maschi; 10 fra i 102 figli (9,8%  $\pm$  2,94) di cui 4 maschi e sei femmine.

Complessivamente, eccettuati i probandi, si avevano 291 casi di RAP su 2475 famigliari per una incidenza percentuale dell'11,7  $\pm$  0,64 di cui 121 maschi e 170 femmine con un rapporto maschi: femmine di 1 : 1,40.

La bassa percentuale di casi di reumatismo osservata fra i nonni ed i coll. ascendenti può essere spiegata tenendo presente che molti casi, nei quali non fu possibile giungere ad un giudizio sicuro circa le condizioni di salute dell'individuo, furono trascurati del tutto o classificati come reumatici sospetti.

Tavola 2 - Casi dubbi di reumatismo

Nonni	}	maschi	13
		femmine	11
		Totale	24
Coll. Ascend.	}	maschi	7
		femmine	12
		Totale	19

Circa la distribuzione dei casi di RAP per famiglia si osserva che 188 famiglie (65,5%) avevano almeno un altro membro malato oltre il probando; queste comprendevano 116 famiglie con un caso; 52 con due, 14 con tre, 4 con quattro, 1 con sei e 1 con sette casi

secondari. Inoltre in 100 famiglie uno dei due genitori aveva sofferto di RAP, in 4 entrambi i genitori erano reumatici, mentre nelle rimanenti 183 famiglie entrambi i genitori erano indenni da malattia reumatica.

Nell'analisi delle 300 famiglie di controllo per un totale di 2857 soggetti, eccettuati i probandi, si osservano 64 casi di RAP per una incidenza del  $2,24\% \pm 0,28$ . Tale valore è in buon accordo con i dati della diffusione del reumatismo acuto nella popolazione generale osservati da Frontali ( $1,7\%$  su 52338 bambini) da Robecchi ( $1,85\%$  di cardiopatia sicura su 2000 ragazzi) da Spolverini e da Vezzoso e Puddu, i quali hanno osservato, nella età scolare una incidenza di cardiopatie, sicuramente riferibili al RAP, dell' $1,77\%$  e  $1,35\%$  rispettivamente<sup>3</sup>. I valori leggermente più elevati che noi abbiamo osservato possono facilmente essere spiegati tenendo presente il più lungo periodo di osservazione delle famiglie in esame e l'estensione di questo a soggetti di tutte le età.

Le 300 famiglie comprendono 382 avi di cui 7 affetti, 780 collaterali ascendenti di cui 19 malati ( $2,4\% \pm 0,58$ ) 600 genitori di cui 17 reumatici ( $2,8 \pm 0,67$ ); 849 fratelli di cui 16 reumatici ( $1,8 \pm 0,44$ ) e 264 figli di cui 5 colpiti da RAP ( $1,9\% \pm 0,86$ ). Soltanto in 3 famiglie furono osservati due casi di RAP, tutte le altre presentavano un solo caso.

Tavola 3 - Incidenza del RAP nelle famiglie di controllo

	Maschi			Femmine			Totale		
	n. sogg.	RAP	%	n. sogg.	RAP	%	n. sogg.	RAP	%
probandi	126			174			300		
genitori	300	8	2,6	300	9	3,0	600	17	2,8
fratelli	431	7	1,6	418	9	2,1	849	16	1,8
figli	124	2	1,6	122	3	2,4	246	5	2,0
nonni	167	3	1,7	215	4	1,8	382	7	1,8
coll. ascend.	371	10	2,7	409	9	2,2	780	19	2,4
totale fam.	1393	30	2,1	1464	34	2,3	2857	64	2,2

Nei 2857 famigliari di controllo si avevano 1464 femmine e 1393 maschi; l'incidenza dei casi di RAP era rispettivamente di 34 e 30 con un rapporto femmine: maschi di 1 : 1,1.

Il confronto della diversa incidenza del RAP nelle due serie di famiglie in esame dimostra una netta concentrazione di casi nelle famiglie dei probandi reumatici.

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

<sup>3</sup> Altri AA. hanno osservato valori diversi calcolati però sui ricoveri ospedalieri (Ferralzo e Scarsella:  $0,62\%$  a Messina; Perra:  $1,31\%$  a Cagliari; Brogi e Verrotti:  $3,3\%$  in provincia di Siena); tali valori dimostrano una diffusione del RAP diversa nelle varie regioni e pertanto le ricerche statistiche condotte in differenti zone sono difficilmente comparabili fra loro.

## Distribuzione secondo il sesso

Dei 287 probandi, 137 erano maschi e 150 femmine, con un rapporto di 1 : 1,09.

Fra i 115 casi secondari trovati nei fratelli i maschi erano 47 e le femmine 68 con un rapporto di 1 : 1,44. L'insieme dei probandi e dei loro fratelli reumatici dava un totale di 402 soggetti di cui 184 maschi e 218 femmine con un rapporto di 1 : 1,18. La lieve prevalenza del sesso femminile si osserva anche fra i genitori, di cui risultarono malati 45 maschi (15,6%) e 63 femmine (21,9%) con un rapporto di 1 : 1,40. L'eccesso delle femmine malate sia nel gruppo dei probandi e dei fratelli sia nel gruppo dei genitori non può essere spiegato dal maggior numero di femmine nella popolazione generale. La maggior incidenza della malattia nel sesso femminile è stata già segnalata da altri AA. (Wilson e coll.; Roberts; Uchida; Stevenson e Cheeseman). La corea è stata osservata 38 volte nei probandi (13,2% dei reumatici) e 41 volte nei 233 reumatici del gruppo genitori fratelli e figli (17,1%). Il sesso femminile era quello che offriva il maggior numero di casi di corea 51 su 79, con un rapporto maschi: femmine di 1 : 2,6.

Tavola 4 - Incidenza del RAP nelle famiglie reumatiche e nelle famiglie controllo \*

	Famiglie reumatiche			Famiglie controllo		
	tot.	RAP	%	tot.	RAP	%
Genitori	574	108	18,8	600	17	2,8
Fratelli	871	115	13,2	849	16	1,8
Figli	102	10	9,8	246	5	2,0
Nonni	337	26	7,7	382	7	1,8
Coll. Asc.	591	32	5,4	780	19	2,4
Totale	2475	291	11,7	2857	64	2,24

\* Corretta con esclusione dei probandi (287 RAP e 300 controlli).

## Distribuzione secondo l'età

Data la difficoltà di valutare esattamente l'età di inizio del RAP i valori da noi riportati si riferiscono esclusivamente all'età di inizio della malattia nei probandi, nei quali fu potuta accertare con esattezza essendo questi ricoverati nel nostro Istituto.

Nei nostri casi l'età di comparsa va dai 5 ai 48 anni, con età media di inizio di  $16 \pm 0,07$ . L'età modale è 12 anni. I valori da noi riferiti sono più alti di quelli osservati da altri AA. (Wilson e coll. Uchida) i quali osservano una età modale molto più bassa (4,9 e 7,1 rispettivamente). Questo è dovuto al fatto che il nostro materiale non proviene da una clinica pediatrica.

Tavola 5 - Età di inizio del RAP (nei probandi)

Età	5-9	10-14	15-19	20-24	25-30	31-35	36-40	41-45	46-50
N° soggetti	42	106	69	22	31	13	2	1	1
età media d'inizio $16 \pm 0,07$									

Nei nostri probandi la malattia era insorta prima dei 15 anni nel 51,5%. Non si sono osservate differenze apprezzabili nell'età di inizio fra maschi e femmine nè fra discendenti da genitori malati e discendenti da genitori sani.

### Analisi genetica

L'osservazione dell'analisi statistica dei nostri dati depone chiaramente per una maggior concentrazione di casi nelle famiglie dei probandi reumatici rispetto a quelli di controllo. Una tale maggiore incidenza non è necessariamente indicativa per l'intervento di un fattore ereditario, potendo in ciò avere importanza i vari fattori ambientali, sia di ordine infettivo che economico e sociale. Tuttavia alcuni dati non possono in alcun modo trovare spiegazione sulla base di puri fattori paratipici.

Come già hanno dimostrato Warner e più dettagliatamente Read, Ciocco e Taussig non si spiega con il solo fattore epidemiologico la maggiore incidenza della malattia in parenti non stretti (nonni, collaterali ascendenti etc.) che di solito vivono lontano dal probando, in confronto all'incidenza osservata in parenti dello stesso grado nei gruppi di controllo. Altro argomento favorevole ad una predisposizione ereditaria è offerto dalla constatazione che è raro trovare in una famiglia colpiti più di due fratelli, anche se la diffusione del RAP è grande fra i consanguinei dei malati. Infatti se fosse l'ambiente solamente a condizionare l'insorgenza della affezione, mal si comprenderebbe perchè nelle famiglie esposte, la quasi totalità dei figli non ne venga colpita (Roberts e Thomson). Invece ciò viene comprensibile qualora si pensi ad una predisposizione ereditaria che prepari il terreno organico alla manifestazione reumatica. Così pure non si spiega con i soli fattori paratipici perchè il maggior numero di figli malati, che si osserva fra i discendenti da genitori che avevano sofferto della malattia, in confronto al numero dei figli malati, osservato fra i discendenti da genitori sani, tenda ad avvicinarsi alle proporzioni mendeliane. Infine anche gli studi gemellologici (Kaufmann e Scheerer, Claussen e Steiner, Brandt e Weihe, Wilson e Schweitzer, Stevenson e Cheeseman) dimostrano chiaramente l'importanza di uno specifico genotipo nella suscettibilità al RAP.

Tavola 6 - Distribuzione dei discendenti reumatici da genitori reumatici e non reumatici

Tipo di matrimonio	N. famiglie	N. figli	figli reumatici	%
genitori sani	183	792	252	31,8
un genitore malato	100	358	145	40,5
entrambi genitori malati	4	8	5	62,5

L'esame dei nostri dati dimostra, oltre ad una maggiore incidenza della malattia nei parenti non stretti dei probandi reumatici in confronto ai parenti dello stesso grado delle famiglie di controllo, anche una netta maggiore morbilità fra i discendenti da genitori malati.

Infatti come si osserva dalla tav. 6 nei discendenti da genitori sani si ha una percentuale

di reumatici del  $31,8 \pm 1,66$  in confronto al  $40,5 \pm 2,59$  riscontrato tra i discendenti da matrimoni con un genitore malato.

Sebbene l'analisi degli alberi genealogici e l'insieme dei dati suesposti siano significativamente probativi per l'esistenza di un fattore genetico di predisposizione al RAP, non sono ancora in grado di dimostrarci il meccanismo di trasmissione ereditaria. È necessario 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 nostri 287 probandi soltanto 100 (34,8%) presentavano un genitore malato, mentre quattro avevano entrambi i genitori reumatici.

Pertanto 183 probandi non presentavano nessuno dei due genitori colpiti da RAP, tuttavia 84 di questi avevano almeno un 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.

Dopo correzione per piccoli nuclei famigliari sulla base del rapporto 1 : 1 si trovano 402 soggetti reumatici invece dei 631,7 attesi. Questa correzione mostra una penetranza come dominante del 63,6%.

Tavola 7 - Correzione per piccoli nuclei famigliari  
Confronto tra il numero osservato di fratelli malati e quello atteso

grandezza famigliare	N° famiglie	N° fratelli	fratelli malati	dominante 1 : 1	
				fattore corr.	malati attesi
1	14	14	14	1,000	14
2	72	144	89	1,333	95,976
3	40	120	50	1,714	68,560
4	62	248	87	2,134	132,308
5	36	180	66	2,581	92,916
6	28	168	33	3,048	85,344
7	9	63	17	3,532	31,788
8	15	120	23	4,016	60,240
9	9	81	18	4,509	40,581
10	2	20	5	5,005	10,010
Totale	287	1158	402	—	631,723
			penetranza 63,6%		

183 probandi non presentavano nessuno dei due genitori malato, ma postulando un meccanismo ereditario dominante, almeno uno dei due genitori dovrebbe essere geno-

tipicamente malato, e quindi sulla base di un rapporto 1 : 1 sono attesi 424 soggetti malati invece dei 252 osservati, avendosi così una penetranza del 59,3%.

In 100 famiglie uno dei genitori era malato; dopo correzione per piccoli nuclei familiari, sulla base di un rapporto 1 : 1 si osservano 145 malati contro 200 attesi, avendosi una penetranza del 72,1%.

Si hanno infine 4 probandi con entrambi i genitori malati: postulando entrambi i genitori eterozigoti, data la estrema rarità degli omozigoti, si attende il 75% di discendenti malati; nel nostro caso si hanno 5 malati su otto, cioè il 62,5% dei figli, dimostrando una penetranza dell'83% circa.

Questo è in accordo con l'ipotesi di un gene dominante a penetranza ridotta.

La più bassa penetranza osservata nei genitori, in confronto a quella del gruppo dei fratelli, può essere il risultato di una bassa espressività della malattia per cui qualche genitore può avere avuto una forma molto leggera sì da passare inosservata. A sostegno di questa ipotesi stanno i molti casi di diagnosi autoptica di cardite reumatica senza che ne fosse esistita una qualsiasi sintomatologia clinica.

Pertanto l'analisi dei nostri dati dimostra che il fattore ereditario per la suscettibilità al RAP non è costituito da un gene singolo autosomico dominante a completa penetranza, ma è in accordo con l'ipotesi di una penetranza ridotta variabile dal 59% all'83%, a seconda della presenza o meno di genitori malati, essendo più bassa quando i genitori sono fenotipicamente sani che quanto uno, od, ancor più, entrambi, sono malati.

#### Analisi come recessivo

Il ritrovare nel nostro materiale molti casi di reumatismo acuto primario in soggetti nati da genitori sani potrebbe far sospettare l'esistenza di un meccanismo ereditario a carattere recessivo.

Fra i nati dai 183 matrimoni con genitori sani si osserva una incidenza di 252 figli malati in confronto alla teoria di 281 attesi, essendo in tal caso la penetranza dell'89,5%.

Nel gruppo dei fratelli nati dai 100 matrimoni con un genitore malato si osserva una incidenza di 145 figli malati in confronto alla teorica di 200 attesi, avendosi in tal caso una penetranza del 72,1%.

Nei nati da matrimoni con entrambi i genitori malati, tutti i discendenti dovrebbero risultare colpiti dalla malattia.

Nei nostri casi invece si osservano cinque malati su otto, il che dimostrerebbe una penetranza del 62,5%. Tale valore è in accordo con quello trovato da Gray, Quinn e Quinn (66%) mentre è inferiore a quello osservato da Wilson e coll. (86%).

È da notare che tutti gli otto figli delle quattro famiglie in esame hanno superato il ventesimo anno di età.

Questi risultati non sono in accordo con l'ipotesi di un singolo gene autosomico recessivo a completa penetranza.

Ci sembra significativo sottolineare che, postulando un meccanismo genetico recessivo, risulterebbe una penetranza maggiore nei nati da genitori sani (89,5%) rispetto a quella osservata fra i nati da un genitore malato (72,1%) ed a quella fra i nati da entrambi

Tavola 8 - Correzione per piccoli nuclei famigliari  
 Confronto fra il numero osservato di fratelli malati e quello atteso  
 Ipotesi di un gene recessivo

gr. fam.	matrimoni S × S (3 : 1)					Matrimonio M × S (1 : 1)				
	N. fam.	N. frat.	frat. malati	fattore corr.	attesi	N. fam.	N. frat.	frat. malati	fattore corr.	attesi
1	6	6	6	1	6	7	7	7	1	7
2	33	66	42	1,142	37,686	37	74	45	1,333	49,321
3	27	81	31	1,297	35,019	12	36	17	1,714	20,568
4	47	188	66	1,462	68,714	15	60	21	2,134	32,010
5	22	110	37	1,638	36,036	14	70	29	2,581	36,134
6	21	126	24	1,824	38,304	7	42	9	3,048	21,336
7	9	63	17	2,012	18,108	—	—	—	—	—
8	12	96	18	2,222	26,664	3	24	5	4,016	12,048
9	4	36	6	2,433	9,732	5	45	12	4,509	22,545
10	2	20	5	2,619	5,238	—	—	—	—	—
Tot.	183	792	252	—	281,501	100	358	145	—	200,962
	penetranza 89,5 %					penetranza 72,1 %				

grandezza familiare	Matrimonio M × M			
	numero famiglie	numero figli	figli malati	attesi
1	1	1	1	1
2	2	4	2	4
3	1	3	2	3
Totale	4	8	5	8
		penetranza 62,5 %		

genitori reumatici (62,5%). Un tale comportamento della penetranza 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 attesa di matrimoni DR × DR con quella RR × DR (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 9 - Prova per l'eredità recessiva secondo Reid

Grand. famigl.	Entrambi genitori sani (DR × DR) $q = \frac{3}{4}$		Un genitore malato (RR × DR) $q = \frac{1}{2}$	
	$n_s$	$N_s = \frac{n_s}{1 - q^s}$	$n^s$	$N_s = \frac{n_s}{1 - q^s}$
1	6	24	7	14
2	33	75,3	37	49,3
3	27	46,6	12	13,7
4	47	68,4	15	15,9
5	22	28,8	14	14,4
6	21	25,5	7	7,1
7	9	10,4	—	—
8	12	13,3	3	3,0
9	4	4,3	5	5,0
10	2	2,0	—	—
	183	298,6 (70,9%)	100	122,4 (29,1%)
	Proporzioni attese (incidenza 2,5%)		0,0123 (14,9%)	
		0,0707 (85,1%)		

La proporzione di matrimoni DR × DR e RR × DR viene confrontata con la proporzione attesa basata sulla frequenza del carattere nella popolazione generale.

Come si vede dalla tavola, nei dati in esame si ha un difetto di matrimoni DR × DR (70,9% invece di 85,1%) ed un eccesso di matrimoni RR × DR (29,1% invece di 14,9%), il che depone contro 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 RAP. Sebbene la malattia possa essere considerata come un carattere che segrega chiaramente, è probabile tuttavia che la suscettibilità vada incontro a variazioni.

Un tentativo per provare una tale ipotesi presupporrebbe che il grado di gravità della malattia o meglio il grado di suscettibilità fosse adeguatamente considerato nei differenti gruppi famigliari: è chiaro che un tale esame non può essere eseguito.

Potrebbe essere possibile invece confrontare la incidenza della malattia nelle varie famiglie; tuttavia una tale procedura ci sembra più teorica che reale, in una malattia come il RAP ove i fattori ambientali giocano un ruolo importante nel determinare la manifestazione e dove la suscettibilità nelle singole famiglie non può essere determinata.

Pertanto la possibilità di una eredità multifattoriale del RAP non può essere provata allo stato 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 genetici che paratipici, condizionanti la particolare espressione come reumatismo acuto primario del gene principale.

## Eredità legata al sesso

Abbiamo già visto precedentemente nel considerare la diffusione del RAP nei nostri casi a seconda del sesso, come non esistano differenze grossolane fra maschi e femmine, sia che si considerino i probandi da soli o con i loro fratelli, sia che si consideri il totale dei malati.

Comunque è stata sempre osservata una leggera prevalenza di casi di malattia nel sesso femminile. Questo 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.

Tavola 10 - Casi di RAP nei probandi e fratelli (secondo il sesso)

Genitori	probandi		fratelli	
	maschi	femmine	maschi	femmine
genitori sani	91	92	29	40
totale		183		69
padre malato	19	22	7	11
totale		41		18
madre malata	25	34	10	17
totale		59		27
Totale generale	135	148	46	68

Nei nostri dati si osserva che da 41 padri, che ebbero a soffrire di RAP, nacquero 26 maschi e 33 femmine che a loro volta si ammalarono di RAP. Fra la progenie di madri positive con padri sani il 48,1% di 106 figlie e il 42,1% di 83 figli erano positivi per il RAP. 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 sufficienti ad escludere una eredità legata al sesso.

Tavola 11 - Frequenza delle varie coppie di fratelli

fratello-fratello	fratello-sorella	sorella-sorella
24	76	48

La costante prevalenza di soggetti malati fra le femmine potrebbe lasciar supporre una eredità parzialmente legata al sesso, o quanto meno una maggior penetranza del gene nella popolazione femminile. L'indagine eseguite sui nonni non è utilizzabile per questa analisi.

Noi abbiamo esaminato dettagliatamente le 89 famiglie ove, oltre il probando esisteva un fratello reumatico.

Considerando le coppie di fratelli in queste famiglie, noi troviamo la coppia sorella-sorella 48 volte, la coppia fratello-sorella 76 volte e quella fratello-fratello 24 volte.

Tali dati ci sembrano sufficienti da soli ad escludere un fattore legato anche parzialmente al sesso.

Tavola 12 - Incidenza del RAP secondo il sesso fra i nati da genitore reumatico

sesso		reumatici	non reumatici	totale	% reumatici
madre reumatica	maschi	35	48	83	42,1
	femmine	51	55	106	48,1
	totale	86	103	189	45,5
padre reumatico	maschi	26	51	77	33,7
	femmine	33	59	92	35,8
	totale	59	110	169	34,9
Totale	maschi	61	99	160	38,1
	femmine	84	114	198	42,4

I nostri dati sono in accordo con quelli della maggioranza degli AA. (Wilson e coll. Gray e coll. Uchida; Stevenson e Cheeseman).

L'ipotesi di Draper e Seegal che la suscettibilità al RAP sia trasmessa da un fattore legato al sesso non trova conferma nè nei dati della letteratura, nè nei nostri. L'esame dei dati dei due AA. rivela che l'eccesso di femmine malate viene eliminato qualora si escludano i probandi; poichè un numero eccessivo di questi erano femmine.

Pertanto possiamo affermare che la predisposizione al RAP non è trasmessa da un gene interamente o parzialmente legato al sesso; si può tuttavia sospettare, in base all'esame dei dati nostri e di altri AA. (Roberts; Wilson e coll. Stevenson e Cheeseman etc.) che il gene sia maggiormente penetrante nel sesso femminile.

#### Frequenza del gene

L'analisi dei dati surriportati circa la predisposizione al RAP sembra possa essere sufficientemente in accordo con l'ipotesi di un gene principale autosomico dominante con penetranza del 72% circa. Tuttavia l'ipotesi di un gene autosomico recessivo con penetranza dell'82% circa non può essere del tutto esclusa. L'esame della diffusione del gene nella popolazione da cui è stato tratto il campione può fornire una ulteriore conferma circa il meccanismo genetico interessato.

Per valutare la frequenza del gene nella popolazione è necessario calcolare la diffusione della malattia. Nelle nostre famiglie di controllo essa è risultata di circa il 2,2%; questo valore può essere ritenuto sufficientemente esatto, poichè in accordo con i dati della maggioranza degli AA., concernenti la diffusione del RAP in regioni avvicinati per situazione ambientale, economica, geografica a quella dalla quale proviene il nostro campione. Nell'elaborazione ulteriore tale valore è stato arrotondato in eccesso a 2,5%.

Ammettendo una trasmissione genetica dominante con il 72% di penetranza, la fre-

quenza degli individui con una costituzione genetica per il RAP, è 0,0347. Con accoppiamenti a caso, in una popolazione in equilibrio genetico, gli omozigoti dominanti, gli eterozigoti e gli omozigoti recessivi sono presenti nelle frequenze:  $d^2 + 2dr + r^2 = 1$ , ove  $d$  è la frequenza del fattore per il RAP ed  $r$  è la frequenza dell'allele normale recessivo e  $d + r = 1$  da cui si ricava la frequenza di  $d = 0,0173$  ed il valore di  $r = 0,9827$ .

Come risulta dalla tavola seguente la frequenza degli omozigoti per il fattore dominante è 0,000299, e quella degli eterozigoti 0,035.

Tavola 13 - RAP. Frequenza del gene come dominante.  
Penetranza del 72 %

	d	r
	0,0173	0,9827
d	dd	dr
0,0173	0,000299	0,017
r	dr	rr
0,9827	0,017	0,965

Considerando poi il modo di combinazione dei matrimoni, da cui originano figli reumatici, si vede che praticamente nella popolazione generale tutti i matrimoni sono del tipo DR × DR e DR × RR, essendo le altre eventualità estremamente rare.

Tavola 14 - RAP. Tipi di matrimoni come dominante

costituzione della madre	Costituzione del padre		
	dd	dr	rr
	0,000299	0,034	0,965
dd	dd × dd	dd × dr	dd × rr
0,000299	0,000000089	0,00001	0,000288
dr	dr × dd	dr × dr	dr × rr
0,034	0,00001	0,00115	0,0328
rr	rr × dd	rr × dr	rr × rr
0,965	0,000288	0,0328	0,931

Ammettendo invece una eredità recessiva con l'82% di penetranza, la frequenza del genotipo essendo pari a 0,0305, il valore di  $r$  è uguale a 0,174 e di  $d$  a 0,826. Da ciò si deduce che il 28% circa degli individui sarebbe portatore del gene recessivo per il RAP.

Considerando i tipi di matrimonio si ha che l'81,9% dovrebbe essere costituito da matrimoni del tipo DR × DR; il 17,1% da matrimoni DR × RR e lo 0,89% da matrimoni RR × RR.

Tavola 15 - Frequenza del gene come recessivo.  
Penetranza dell' 82 %

	d	r
	0,826	0,174
d	dd	dr
0,826	0,682	0,1437
r	dr	rr
0,174	0,1437	0,030

Tavola 16 - RAP. Tipi di matrimonio come recessivo

costituzione della madre	costituzione del padre		
	dd	dr	rr
	0,682	0,287	0,030
dd	dd × dd	dd × dr	dd × rr
0,682	0,465	0,195	0,0204
dr	dr × dd	dr × dr	dr × rr
0,287	0,195	0,0823	0,0086
rr	rr × dd	rr × dr	rr × rr
0,030	0,0204	0,0086	0,0009

Cimentando i nostri dati con questi valori, nel caso di una eredità recessiva, su 287 matrimoni, 235 (81,9%) dovrebbero essere del tipo DR × DR, invece dei 183 (63,7%) osservati; 49 (17,1%) del tipo DR × RR invece dei 100 (34,8%) riscontrati; infine 2,5 (0,89%) del tipo RR × RR invece dei 4 (1,40%) osservati.

Tavola 17 - Distribuzione osservata e attesa dei 287 matrimoni

	dr × dr	dr × rr	rr × rr
attesi	235	49	2,5
osservati	183	100	4

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

#### Incidenza delle malattie allergiche nelle famiglie in esame

Nel corso degli ultimi anni, il vecchio concetto del ruolo fondamentale della reattività di tipo allergico nel determinismo del RAP ha trovato conferma negli studi anatomico patologici e negli effetti terapeutici degli ormoni cortico surrenalici tanto sulle reazioni allergiche che sull'infiammazione reumatica. Così le opinioni di Rössle e di Klinge, che

Gudzent aveva sintetizzato affermando che « la gotta ed i reumatismi in tutte le loro forme cliniche sono delle malattie allergiche », hanno preso nuovo vigore. Ci si può domandare quindi se la predisposizione genetica al RAP non sia unicamente realizzata da quella alle manifestazioni allergiche.

A questo scopo abbiamo ricercato anche l'incidenza di manifestazioni allergiche nei probandi reumatici e nei loro famigliari.

Data la particolare difficoltà della ricerca famigliare di progressi episodi di rinite vasomotoria, di orticaria, di edema di Quincke, per le suddette malattie abbiamo esclusivamente considerato il gruppo dei probandi e dei loro genitori, fratelli e figli.

Analoga ricerca è stata condotta nelle famiglie di controllo. A questo proposito va notato che l'incidenza delle malattie allergiche in queste ultime famiglie, è in buon accordo con i valori osservati da Schwartz nella popolazione generale. Solo l'incidenza dell'orticaria è risultata minore nelle nostre osservazioni. Quali manifestazioni allergiche sono state da noi considerate solamente quelle che Schwartz ritiene geneticamente collegate. Pertanto i nostri valori non si possono confrontare in linea assoluta con quelli riferiti da altri AA; (Gray Quinn e Quinn; Short o 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).

Tacola 18 - Incidenza delle manifestazioni allergiche nelle 300 famiglie controllo

	asma	%	orticaria	%	rin. vas.	%	ed. Quincke	%	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
<b>Totale</b>	<b>29</b>	<b>1,0</b>	<b>25</b>	<b>1,4</b>	<b>24</b>	<b>1,4</b>	<b>14</b>	<b>0,82</b>	<b>2857</b>	<b>82</b>	<b>2,8</b>
<b>Totale per il gruppo genitori, fratelli, figli . . . . .</b>									<b>1695</b>	<b>66</b>	<b>3,8</b>

L'incidenza delle manifestazioni allergiche non presenta differenze significative fra le famiglie reumatiche e quelle di controllo, sia che si consideri l'insieme delle manifestazioni, sia che queste vengano confrontate singolarmente.

Si osserva inoltre che il  $3,7\% \pm 0,43$  dei famigliari dei probandi reumatici ha presentato un episodio allergico, il che non è statisticamente significativo in confronto all'incidenza del  $2,8 \pm 0,31\%$  osservata 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 reumatiche si hanno infatti 74 soggetti allergici su 1547 pari al  $4,7\% \pm 0,28$ , nelle famiglie di controllo invece 66 soggetti su 1695 pari al  $3,8\% \pm 0,45$ .

Tavola 19 - Incidenza delle manifestazioni allergiche nelle 287 famiglie reumatiche

	asma	%	ortica- ria	%	rin. vas.	%	ed. Quin- cke	%	Tot. sogg.	Tot. aff.	%
nonni	7	2,0							337	7	2,0
coll. asc.	11	1,8							591	11	1,8
genitori	14	2,4	10	1,7	11	1,9	6	1,0	574	27	4,7
fratelli	10	1,1	16	1,8	12	1,3	12	1,3	871	40	4,5
figli	1	0,9	4	3,9	3	2,9	2	1,9	102	7	6,8
<b>totale</b>	<b>43</b>	<b>1,7</b>	<b>30</b>	<b>1,9</b>	<b>26</b>	<b>1,6</b>	<b>20</b>	<b>1,2</b>	<b>2475</b>	<b>92</b>	<b>3,7</b>
totale per il gruppo genitori, fratelli figli . . . . .									1547	74	4,7

Considerando l'incidenza delle manifestazioni allergiche nei 287 probandi si osserva che solamente 15 avevano presentato al momento della indagine almeno una delle già ricordate manifestazioni allergiche per una incidenza del  $5,2\% \pm 1,31$ , che non è significativamente diversa da quella osservata nel gruppo genitori fratelli e figli delle famiglie di controllo.

I risultati delle nostre osservazioni sono in accordo con quanto era già stato rilevato da Gray, Quinn e Quinn, che hanno dimostrato non esistere differenze significative nell'incidenza della febbre da fieno, dell'asma, della malattia di siero, delle allergie alimentari e da farmaci, considerate in gruppo o separatamente, fra le famiglie di controllo e le reumatiche, nè fra i soggetti reumatici ed i loro fratelli non reumatici nelle famiglie reumatiche. A risultati analoghi giungono anche Short e coll. Gli studi gemellari infine confermano quanto sopra, dimostrando come nelle coppie di gemelli MZ, nelle quali uno dei due componenti era colpito da reumatismo, siano molte rare le affezioni di natura allergica (Kaufmann e Scheerer).

Queste osservazioni sono invece in contrasto con quanto è rilevato da Stettner, che su 50 soggetti colpiti da RAP ritrova nel 26% dei casi precedenti allergici personali o famigliari.

#### Incidenza delle manifestazioni mesenchimosiche nelle famiglie in esame

Dati i rapporti che possono intercorrere fra mesenchimopatie degenerative e mesenchimopatie flogistiche, abbiamo voluto ricercare nei probandi reumatici e nei loro famigliari l'incidenza di alcune manifestazioni della diatesi mesenchimosica (Lunedei), quali l'artrosi, l'ernia, le varici, le epistassi giovanili e le ecchimosi spontanee, allo scopo di accertare se esista una correlazione genetica fra la diatesi mesenchimosica e la predisposizione al RAP, o se la presenza dell'una possa favorire il manifestarsi dell'altra.

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

Tavola 20 - Incidenza delle manifestazioni mesenchimosiche nelle 300 famiglie controllo \*

	artrosi*	%	varici	%	ernia	%	ecchim. spont.	%	epist. giovan.	%	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

\* 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 soltanto come quella percentuale delle medesime che si manifesta clinicamente (artrosi dolorosa di Fischer).

Nelle famiglie reumatiche si osserva, in confronto alle famiglie di controllo, una maggior percentuale di soggetti presentati manifestazioni mesenchimosiche (17,7% ± 0,78 contro 15,3% ± 0,67, con una differenza sul limite di significatività statistica: 2,4 ± 1,2).

Tuttavia, osservando l'incidenza delle manifestazioni mesenchimosiche nelle famiglie reumatiche, un primo dato che si rileva è l'alta percentuale di epistassi e in grado minore, di ecchimosi spontanee. Tale fatto spiega la maggiore incidenza delle mesenchimosi in generale nelle famiglie reumatiche; infatti qualora si consideri la diffusione in queste delle altre manifestazioni (artrosi varici ed ernia) in rapporto a quella osservata nelle famiglie di controllo, tale maggiore incidenza viene ad essere quasi completamente annullata.

Tavola 21 - Incidenza delle manifestazioni mesenchimosiche nelle 287 famiglie reumatiche

	artrosi	%	varici	%	ernia	%	ecchim. spont.	%	epist. giovan.	%	totale sogg.	totale affetti	%
nonni	25	7,4	23	6,8	22	6,5					337	47	13,9
coll. asc.	27	4,5	30	5,0	29	4,9					591	71	12,0
genitori	28	4,8	37	6,4	36	6,2	78	13,5	32	5,5	574	158	27,5
fratelli	9	1,0	28	3,2	38	4,3	114	13,0	43	4,9	871	151	17,3
figli	—	—	3	2,9	2	1,9	9	8,8	3	2,9	102	13	12,7
totale	89	3,5	121	4,8	127	5,1	181	11,7	78	5,0	2475	440	17,7
totale per il gruppo genitori fratelli e figli . . . . .											1547	322	20,8

Tavola 22 - Incidenza delle manifestazioni mesenchimiche nei soggetti reumatici e nei probandi di controllo

	artrosi	%	varici	%	ernia	%	spont. ecchim.	%	epist. giovan.	%	totale affetti	totale sogg.	%
reumatici	13	2,5	23	4,5	21	4,1	242	47,4	49	9,6	510	297	58,2
probandi controllo	8	2,6	14	4,6	15	5,0	24	8,0	16	5,3	300	49	16,3

Inoltre, considerando l'incidenza dell'epistassi e delle ecchimosi spontanee nei probandi reumatici e nei casi secondari fra i genitori ed i fratelli, si osserva come questa raggiunga delle percentuali nettamente superiori sia a quelle osservate nella totalità delle famiglie reumatiche e nelle famiglie di controllo e sia in confronto ai probandi di controllo, mentre i valori percentuali delle altre manifestazioni mesenchimiche rimangono pressochè della stessa entità.

Se ne deduce pertanto che l'epistassi giovanile e forse le ecchimosi spontanee possono essere in rapporto con la malattia reumatica anche senza essere espressione della diatesi mesenchimica. Un comportamento simile, sebbene in maniera molto meno evidente si nota anche per il reumatismo cronico primario.

Di una possibile interpretazione del fenomeno sarà più diffusamente trattato in un prossimo lavoro.<sup>4</sup>

Pertanto nel considerare l'incidenza delle manifestazioni mesenchimiche nelle famiglie reumatiche ed in quelle di controllo ci sembra necessario valutare l'incidenza di queste sulla base dell'esistenza di almeno una delle altre manifestazioni, quali l'ernia, le varici, e le artrosi.

Con una tale metodica si ottengono dei valori assoluti inferiori ai reali, ma, trattandosi di una ricerca comparativa, i valori relativi che risultano confrontando la incidenza nelle due serie possono essere sufficientemente probativi per evidenziare eventuali differenze.

Come si vede dalle tavole, l'incidenza della mesenchimosi non dimostra differenze statisticamente significative sia fra i famigliari dei probandi reumatici rispetto a quelli di controllo, sia fra i soli soggetti reumatici (probandi e casi secondari fra i genitori ed i fratelli) e probandi di controllo.

Tale mancanza di significatività permane anche considerando la incidenza delle varie manifestazioni mesenchimiche, eccettuate le epistassi giovanili e l'ecchimosi spontanee, nel gruppo genitori fratelli e figli dei probandi reumatici ed in quello analogo di controllo.

Concludendo ci sembra di poter affermare che:

a) La epistassi e le ecchimosi spontanee tendono a combinarsi con il RAP in una percentuale molto superiore a quella riscontrata per le altre manifestazioni mesenchimo-

<sup>4</sup> NERI SERNERI e BARTOLI: Sul significato di una pregressa epistassi giovanile recidivante nei soggetti con reumatismo acuto primario. *Riv. Clin. Med.* 1955.

siche, per cui non possono essere considerate da sole come segni di diatesi mesenchimica in generale;

b) l'incidenza dell'artrosi, dell'ernia e delle varici non differisce significativamente nel gruppo delle famiglie di reumatici rispetto al gruppo di controllo.

c) l'incidenza dell'epistassi e dell'ecchimosi spontanee non differisce in maniera significativa nei due gruppi suddetti, qualora si escludano i soggetti che hanno sofferto di RAP.

#### Incidenza della glomerulonefrite acuta

Per una maggior sicurezza la ricerca di questa è stata limitata al gruppo genitori fratelli e figli dei probandi.

La malattia è stata osservata 79 volte (5,1%) nei famigliari, mentre nei probandi è stata riscontrata 11 volte (3,8%). Nelle famiglie di controllo 51 soggetti su 1695 (gruppo genitori fratelli e figli dei probandi) presentavano una anamnesi positiva per una nefrite pari ad una incidenza del 3,0%.

#### Discussione

L'esame delle 287 famiglie, tutte con almeno un soggetto affetto da RAP e delle 300 famiglie di controllo ha rilevato una notevole incidenza della malattia reumatica nelle prime in confronto alle seconde. Su di un totale di 2475 membri delle 287 famiglie reumatiche, esclusi i probandi, si osserva una incidenza del RAP pari all'11,7%, mentre nelle 300 famiglie di controllo tale incidenza scende al 2,2%.

I valori da noi osservati sono dello stesso ordine di quelli riferiti da altri AA. (Lawrence 14,8%; Draper Allen e Seegal 15,2%; Roberts e Thomson 14,6%; Read Ciocco e Taussig 12% circa; Gray Quinn e Quinn 15,2%; Stevenson e Cheeseman 10,3%).

Che una tale concentrazione familiare di casi non sia riferibile ad eventuali fattori paratipici, di ordine infettivo, economico, sociale, da alcuni AA ritenuti soli responsabili della diffusione del RAP in certe famiglie (Faulkner e White; Griffith e coll.) è dimostrato dalle seguenti considerazioni, che non trovano spiegazione su sole basi ambientali:

I) La malattia è più frequente fra i nati da genitori malati che fra i nati da genitori sani; e viceversa i genitori di soggetti colpiti da RAP hanno di gran lunga più frequentemente sofferto della stessa malattia che non i genitori di soggetti di controllo.

II) La maggiore incidenza di malati nei parenti non stretti (nonni zii) dei probandi reumatici in confronto a quella osservata nei parenti dello stesso grado delle famiglie di controllo.

III) L'alta proporzione di gemelli MZ con RAP concordante, nettamente superiore a quella osservata nei gemelli DZ, dimostrato da vari Autori.

Le nostre ricerche confermano pienamente quanto già messo in evidenza da altri AA. (Warner; Read Ciocco e Taussig; Roberts e Thomson; Wilson Stevenson e Cheeseman; Gray Quinn e Quinn).

Fattori ambientali, quali le scarse possibilità economiche, le abitazioni disagiate, il sovraffollamento, da alcuni AA. osservati frequentemente nelle famiglie reumatiche (Quinn; Gray Quinn e Quinn; Perry e Roberts) potrebbero avere importanza in quanto

in grado di favorire la trasmissione e la persistenza dell'agente infettivo: ma, a parte il fatto che tali fattori non siano costanti, e da alcuni ritenuti dubbi (Schwentker), possono essere operanti per il ristretto gruppo dei fratelli e dei loro genitori, ma non possono spiegarci nè la più alta incidenza di malattia nei parenti di grado più lontano, ascendenti e collaterali, i quali di solito vivono in ambienti, e spesso in regioni, lontane, nè la maggior concordanza che si osserva nei gemelli MZ in confronto ai DZ (Wilson; Jones; Kaufmann e Scheerer, etc.). Che nella insorgenza del RAP stia in primo piano l'ospite e non l'agente infettivo, è dimostrato dal fatto che solo una piccolissima proporzione, forse il 5%, secondo Long, di soggetti con infezioni da streptococco emolitico gruppo A si ammala di RAP. Le ricerche di Madsen e Kallak, di Weinstein e Potsubay ed i risultati della commissione americana delle malattie acute dell'apparato respiratorio, dimostrano che solamente il 3-4% circa dei soggetti con precedente infezione streptococcica vengono colpiti dal RAP.

Anche in campo sperimentale, ove non si possono invocare variazioni della carica batterica e della virulenza dell'agente infettivo, lo stato di reattività dell'ospite è di fondamentale importanza nella genesi della malattia, come dimostrano le vaste ricerche di Murphy, e di Murphy e Swift sulla provocazione sperimentale della malattia reumatica.

Ci sembra pertanto giustificato affermare che la diffusione del RAP nell'ambito di certe famiglie trova essenzialmente la sua spiegazione nell'esistenza di fattori genetici che predispongono alla insorgenza della malattia, senza con questo voler disconoscere il ruolo rivestito dai fattori paratipici.

La specie umana, per ovvi motivi, mal si presta ad una analisi genetica: 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 notevolmente irregolari. Ad accrescere tale irregolarità contribuisce per una malattia come il RAP, dove si tratta di una ereditarietà di predisposizione e non di malattia, il notevole grado di variabilità della espressività stessa della forma morbosa, influenzata da numerosi fattori esogeni.

Non deve destare meraviglia, pertanto il fatto, che, mentre si può ritenere pressochè unanime l'accordo dei vari AA. sull'esistenza di un fattore genetico di predisposizione, molto discusso ne sia il meccanismo di trasmissione ereditaria.

Una eredità legata al sesso è stata sostenuta da Draper e Seegal, ma non ha trovato mai conferma nelle successive ricerche. I dati dei due AA. infatti contengono un errore di campionamento dovuto ad una netta prevalenza di femmine fra i probandi; qualora si astraggano i probandi dalla elaborazione dei dati, viene a mancare la netta prevalenza di femmine colpite.

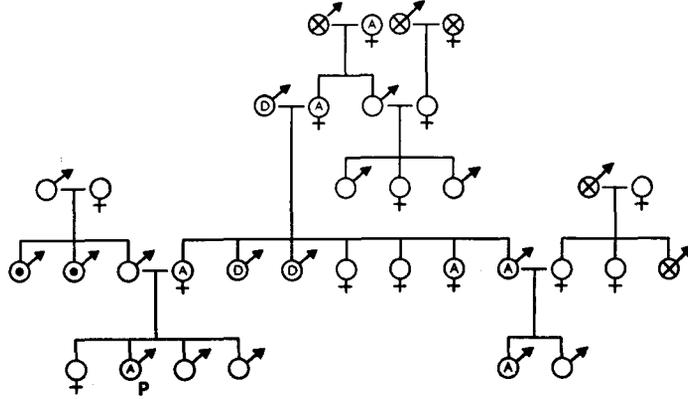
Le nostre ricerche depongono per l'esistenza di un fattore ereditario dominante la cui espressione come RAP ha una penetranza ridotta, variabile intorno al 70% circa.

Un meccanismo ereditario recessivo a piena penetranza è stato ripetutamente sostenuto dalla Wilson e dai suoi coll., i quali concludono che « la suscettibilità al RAP è trasmessa da un singolo gene autosomico recessivo », poichè il numero dei figli affetti fra i discendenti di 59 famiglie con un genitore malato e fra quelli di 50 famiglie con genitori sani è in accordo con il valore teorico calcolato mediante la formula di Lenz-Hogben.

---

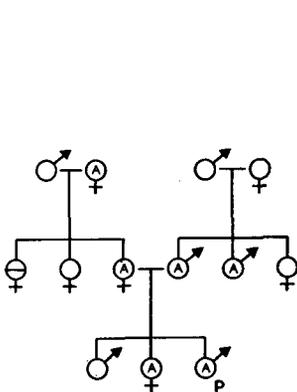
Queste ricerche sono aperte alla critica.

Va innanzitutto notato che l'incidenza della malattia osservata dalla Wilson nelle sue famiglie è notevolmente più alta di quella comunemente osservata da tutti gli altri AA. La proporzione di famiglie con un genitore malato e la proporzione di figli malati nell'insieme delle famiglie considerate è molto più alta di quella osservata non solo nelle

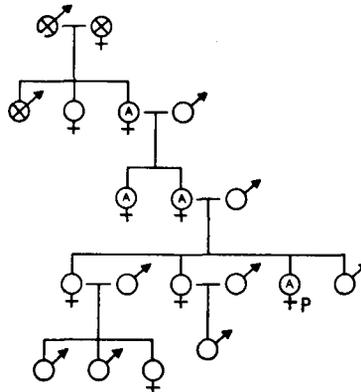


Albero n. 3 - Fam. B  
P = Angiolo di 22 anni - RAP a 15 anni

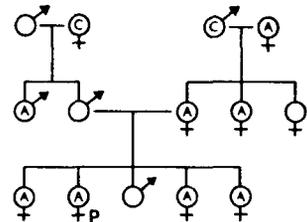
- ⊙ ⊙ Soggetto con RAP.
- ⊙ ⊙ Soggetto con m. di Dupuytren.
- ⊙ ⊙ Soggetto con RCP.
- ⊙ ⊙ Soggetto portatore di una cardiopatia di non sicura origine reumatica.
- ⊙ ⊙ Soggetto morto in tenera età.
- ⊙ ⊙ Nulla si sa rispetto ai caratteri in esame.
- ⊙ ⊙ Soggetti sani.



Albero n. 12 - Fam. C.  
P = Alfiero, di 11 anni  
RAP a 11 anni



Albero n. 15 - Fam. B.  
P = Ornella, di 25 anni  
RAP a 23 anni



Albero n. 48 - Fam. P.  
P = Silvana, di anni 18  
RAP a 15 anni

nostre ricerche, ma anche in quelle di Paul; di Roberts e Thomson, di Roberts, di Gauld e Read, di Uchida, di Gray, Quinn e Quinn, di Stevenson e Cheeseman.

Wilson giustifica tale alta proporzione di malati con il lungo periodo di osservazione. Però non poco turbamento ci coglie quando consideriamo che 160 su 471 soggetti sono ancora sotto i 16 anni e che molti dei fratelli sani dei probandi non erano stati sottoposti ad un esame clinico, per cui si potrebbe pensare che se il periodo di osservazione fosse stato protratto ulteriormente il numero degli individui colpiti da RAP sarebbe stato superiore al valore teorico calcolato sulla ipotesi di un gene singolo recessivo.

Osservando più dettagliatamente i dati della Wilson si nota che nei discendenti nati da un matrimonio fra un genitore sano ed uno reumatico si trovano 117 figli malati su 205, invece dei 111,  $9 \pm 6,43$  attesi.

L'incidenza dei figli colpiti da RAP aumenta quando si considerino i discendenti da genitori sani: su 251 figli, 101 risultavano reumatici invece dei 90 teoricamente attesi con il calcolo di Lenz-Hogben. Tale valore è superiore al doppio della deviazione standard, essendo  $\sigma = 5,35$ . Per spiegare questo eccesso di malati Wilson e coll. ritengono che tre dei genitori possano essere stati erroneamente ritenuti sani. Inoltre, quando si consideri la penetranza del gene nei nati da matrimoni fra genitori sani ed in quelli con un genitore malato, si osserva una penetranza del 100%, mentre nei discendenti nati da entrambi i genitori malati la penetranza discende all'86%.

Questi due valori sono incompatibili con l'ipotesi di una eredità recessiva. In verità si comprende male un difetto di penetranza solamente fra i nati da due omozigoti che non fra i nati da eterozigoti.

Quando infine si sottopongano i dati di Wilson al test dei matrimoni a caso, secondo Reid, la proporzione dei matrimoni fra eterozigoti supera largamente la proporzione teorica attesa (39,1 contro 17,3%) deponendo contro l'ipotesi di una eredità recessiva.

Uchida ritiene che i dati presentati da Wilson siano incompatibili sia con l'ipotesi di una eredità recessiva, sia con quella di una eredità dominante. I risultati di Wilson non hanno trovato conferma in indagini più recenti quali quelle di Gray, Quinn e Quin, di Uchida, di Stevenson e Cheeseman. Tuttavia tali indagini mentre confermano l'esistenza di un substrato genetico predisponente al RAP, non portano elementi conclusivi riguardo al meccanismo ereditario interessato.

L'ipotesi di una eredità dominante, già avanzata da Claussen, da Pickles, da Weitz, più recentemente è stata sostenuta da Beers in base ad uno studio di una famiglia reumatica, seguita per 4 generazioni, nella quale il fattore ereditario ha dimostrato un comportamento chiaramente dominante.

Le due famiglie, per quattro generazioni, noi abbiamo osservato vari membri colpiti da RAP (albero n. 3 e albero n. 73). In queste famiglie l'eredità è chiaramente dominante.

Il risultato dell'analisi dei nostri dati non si dimostra in accordo con l'ipotesi di un meccanismo recessivo, sia pure con un gene a penetranza ridotta. Contro una tale ipotesi stanno la scarsa incidenza di figli malati osservata fra i nati da genitori entrambi malati (62,5% contro il teorico 100%), le variazioni della penetranza del gene che avrebbe una penetranza maggiore nei nati da genitori sani, cioè entrambi eterozigoti (89,5%) rispetto

a quella osservata nei nati da un genitore sano e uno malato, cioè da un omozigote e da un eterozigote (72,1%) e a quella osservata nei figli nati da genitori entrambi malati, cioè omozigoti (62,5%). Anche la proporzione dei vari tipi di matrimoni nel materiale in esame e lo studio sulla diffusione del gene nella popolazione depongono contro l'ipotesi di un gene recessivo. L'elaborazione statistica dei nostri dati si dimostra in accordo con l'ipotesi che il fattore genetico di predisposizione al RAP sia trasmesso da un gene dominante a penetranza ridotta.

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 suggestivo per una dominanza con penetranza ridotta.

I seguenti dati parlano per la dominanza:

1) la trasmissione ereditaria unilaterale è molto più frequente 152 famiglie, mentre quella bilaterale si osserva solo in sette famiglie.

2) In due famiglie per quattro generazioni in linea diretta vari membri vengono colpiti dalla malattia reumatica, in 18 famiglie il RAP compare in tre generazioni in linea diretta ed in 3 famiglie per tre generazioni, senza interruzione, ma non in linea diretta.

3) In 13 famiglie la malattia compare in due generazioni con il salto della generazione intermedia.

4) La malattia si presenta nel genitore ed almeno in un figlio in 84 famiglie, oltre quelle riportate sopra (punto 2 e 3).

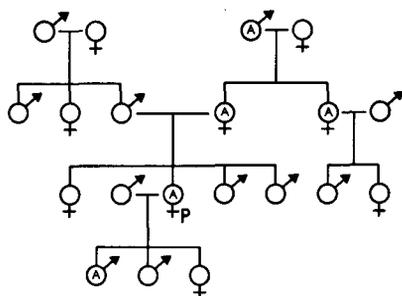
5) Sebbene di scarso significato per una malattia non rara come il reumatismo acuto primario, va tuttavia segnalato che nessuno dei 287 matrimoni era avvenuto fra consanguinei.

Tutte le combinazioni ricordate sopra parlano per una dominanza e per una penetranza ridotta della manifestazione reumatica acuta. L'evenienza di molti casi sporadici (in totale 99 pari al 34,5%) può essere interpretata in favore della recessività più che della dominanza; tuttavia, postulando una penetranza del 70% circa, quale deriva dall'indagine genetica mediante l'elaborazione con la formula di Lenz-Hogben, si osservano i due dati essere in discreto buon accordo. Il numero dei casi sporadici sarebbe stato sicuramente inferiore qualora avessimo potuto accertare con sicurezza l'etiologia delle numerose cardiopatie osservate nei nonni e nei collaterali ascendenti.

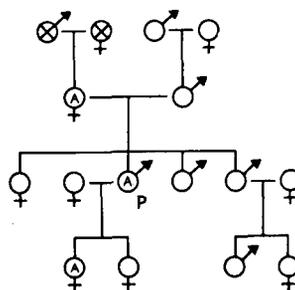
Non deve meravigliare per una malattia come il RAP una penetranza incompleta del gene: va infatti tenuto presente che il gene trasmette la predisposizione alla malattia e non la malattia stessa, e che nel manifestarsi di questa i fattori paratipici rivestono una importanza sicura. I fattori esogeni, come affermano Stevenson e Cheeseman, « fanno sì che anche se solo i genotipi specifici sono suscettibili alla malattia reumatica, sia altamente improbabile che la malattia si manifesti in tutte le persone di un dato genotipo... e non necessariamente tutte le persone suscettibili contraggono la malattia ».

Dobbiamo inoltre qui anticipare quanto dimostreremo in un successivo lavoro, e cioè che lo stesso fattore genetico predisponente al RAP predispone anche al reumatismo cronico 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. Perché il gene prin-

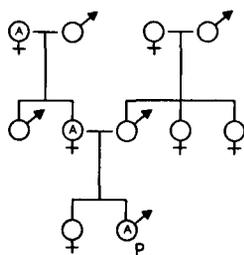
cipale responsabile della predisposizione reumatica si manifesti sotto l'espressione del RAP è necessario che vi concorrano altri fattori. Alcuni di questi sono probabilmente essi stessi ereditari (geni accessori modificatori) come meglio vedremo in un lavoro successivo dedicato alla eredità comune dei due reumatismi primari; la loro esistenza è postulata dalla particolare concentrazione di RAP in alcune famiglie e di RCP in altre.



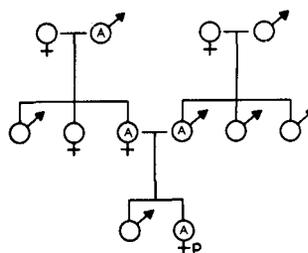
Albero n. 73 - Fam. B.  
P = Alessandra di anni 35  
RAP a 7 anni, recidivato a 31 e a 25  
anni con poliartrite reumatica



Albero n. 76 - Fam. A.  
P = Mario, di anni 30  
RAP a 15 anni



Albero n. 82 - Fam. S.  
P = Leone, di anni 10  
RAP a 10 anni



Albero n. 86 - Fam. V.  
P = Maria, di anni 12  
RAP a 12 anni

Altri fattori sono sicuramente paratipici, rappresentati anzitutto dal fattore infettivo e poi da condizioni ambientali favorenti la realizzazione della malattia. Infine il difetto di penetranza può essere in parte imputabile anche a variazioni del grado di espressività della stessa forma reumatica acuta, che può decorrere in modo subdolo, come è provato ad es. dai reperti di cardite reumatica che talora costituiscono una sorpresa di autopsia.

Le stesse variazioni nella espressività del gene depongono per una dominanza della forma. È noto come l'espressività di un gene tenda ad essere più variabile allo stato eterozigote che non allo stato omozigote: Frazer Roberts ha messo in evidenza come le malattie recessive nell'uomo siano più costanti di quelle eterozigoti. Questo è stato dimostrato anche sperimentalmente (Ford). Inoltre il difetto stesso di penetranza del fattore genetico predisponente al RAP, quasi costantemente osservato dai vari AA. (Uchida; Gray Quinn

e Quinn; Stevenson e Cheeseman, etc.) depone più a favore di una dominanza del gene stesso che di una recessività, essendo infatti molto rari i difetti di penetranza dei geni recessivi (Ford). Le notevoli variazioni quindi della espressività ed il difetto stesso di penetranza del fattore genetico di predisposizione al RAP ci sembrano essere in accordo più con l'ipotesi di un meccanismo ereditario dominante che non con quella di un meccanismo ereditario recessivo.

Fra i dati della letteratura solamente Salazar-Mallen e Castillo si dimostrano in accordo con Wilson e coll. nel ritenere operante nella genetica del RAP un meccanismo recessivo con una penetranza dell'80%. Tuttavia lo scarso numero di osservazioni dei due AA. (40 famiglie con 115 figli di cui ben il 48% reumatici), la mancanza nel materiale in esame di famiglie con entrambi i genitori malati, la mancanza di ulteriori elaborazioni statistiche atte a confermare la recessività del gene, ci rendono alquanto cauti nell'accettare le conclusioni.

Gray, Quinn e Quinn cimentano i propri dati solamente con l'ipotesi di un meccanismo genetico recessivo e non confermano una tale ipotesi tanto che gli AA. concludono affermando che il « fattore ereditario non segue uno specifico comportamento genetico ». Tuttavia le loro osservazioni sono in buon accordo con l'ipotesi di una ereditarietà dominante a penetranza ridotta. Così pure lo studio di Uchida è compatibile con una dominanza a penetranza molto bassa.

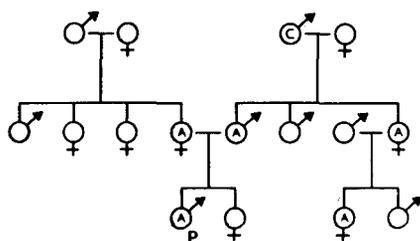
Pertanto per quanto deriva dalle nostre ricerche e dai vari dati della letteratura noi riteniamo che la predisposizione al RAP sia sostenuta da un fattore ereditario dominante con penetranza ed espressività variabili, in funzione di altri fattori genetici o paratipici. Questo non esclude, anzi ci sembra probabile, che la predisposizione al RAP, pur essendo dominante, possa in alcune famiglie assumere le caratteristiche di un gene recessivo e questo in funzione di geni accessori modificatori, che, se ancora ipotetici per il RAP, sono noti in genetica umana e dimostrati in genetica sperimentale. È noto infatti che un gene, dominante in presenza di una data serie di fattori accessori modificatori, prende un comportamento recessivo in presenza di altri fattori modificatori. Così avviene per la calvizie nella donna (Osborn), per i noduli di Heberden nell'uomo (Stecher e coll.), per il colore del pelo nei bovini e per le corna nella pecora (Snyder).

Così le manifestazioni cliniche dell'epiloia sono molto variabili e Gunther e Penrose hanno dimostrato che ciò è in parte dovuto all'intervento di fattori modificatori influenzanti l'espressione di un singolo gene responsabile della malattia. I fattori accessori modificatori, oltre che di origine genetica, possono essere anche di origine ambientale (Ford), come dimostra anche la genetica sperimentale.

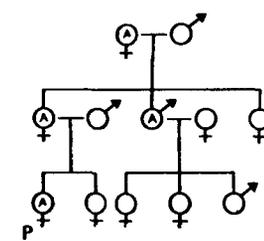
Le differenze nel tipo e nel grado di severità delle manifestazioni del RAP, nell'ambito di una singola famiglia, oltre che in quello di diverse famiglie, sono suggestive per l'esistenza di differenti gradi di predisposizione. Mentre la penetranza del gene è probabilmente più strettamente in funzione di fattori endogeni, il grado di espressività della malattia è, forse, più strettamente dipendente da fattori paratipici. Questo potrebbe spiegarci almeno in parte perchè la mortalità, più che la morbilità, per il RAP sia in relazione con la classe sociale degli individui (Stevenson e Cheeseman) e perchè più frequentemente nelle più disagiate condizioni sociali e ambientali si osservino i casi di malattia più gravi e spesso fatali.

Concludendo quindi noi riteniamo verisimile che la predisposizione al reumatismo acuto primario sia condizionata dalla presenza di un gene principale, sicuramente non legato al sesso, a carattere dominante con penetranza ridotta (circa il 70%), ed espressività variabile, forse in funzione di geni accessori modificatori, i quali possono, in talune famiglie, per particolari circostanze, nascondere la dominanza del gene principale per una o più generazioni si da simulare una eredità recessiva.

Tale predisposizione genetica sembra non avere alcun rapporto con la diatesi disreattiva edematoponfoide e con la diatesi mesenchimosica. Vedremo in un lavoro successivo che essa invece ha stretti rapporti con la predisposizione al RCP.



Albero n. 161 - Fam. B.  
P = Franco, di anni 10  
RAP a 9 anni



Albero n. 230 - Fam. R.  
P = Piera, di anni 15  
RAP a 15 anni

La ricerca dell'incidenza delle varie manifestazioni della diatesi disreattiva edematoponfoide (asma, orticaria, rinite vasomotoria, edema di Quincke) e della diatesi mesenchimosica (artrosi, ernia varici, epistassi, ecchimosi spontanee) nei reumatici e nei loro famigliari ha dimostrato essere la predisposizione al RAP geneticamente indipendente dai fattori che condizionano la comparsa di queste ultime. 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 tuttavia pensare che i soggetti allergici fossero preferenzialmente 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 Gray Quinn e Quinn e di Short e coll. Discordi rimangono le vecchie osservazioni di Stettner che aveva rilevato una più alta incidenza di manifestazioni allergiche nelle famiglie reumatiche che nella popolazione generale. In base a quanto sopra ci sembra verosimile affermare che la diatesi disreattiva edematoponfoide è geneticamente indipendente dal fattore che condiziona la predisposizione al RAP.

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 rilevato differenze statisticamente significative, ove si eccettui l'incidenza dell'epistassi e dell'ecchimosi spontanee nei soggetti reumatici.

I rapporti fra artrosi ed altre forme reumatiche sono stati particolarmente studiati da Hangarter in uno studio su 20 famiglie ottenute da 11 probandi con RCP e 9 con artrosi. L'Autore osserva una maggiore 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 anche nelle sue localizzazioni extraarticolari, se colpiti in giovane età; sono invece predisposti al reumatismo cronico primario, 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 con esterizzazione clinica, cosiddetta « artrosi dolorosa » con esterizzazione clinica. Ciò da ancora maggiore validità alle nostre conclusioni: infatti limitando l'esame ai casi con artrosi dolorosa, che presuppone quasi sempre l'associazione di un processo flogistico a quello puramente degenerativo (Lunedei) avremmo dovuto osservare una ancora maggiore frequenza di soggetti artrosici nei famigliari di reumatici acuti. In questi soggetti infatti, più facilmente che nei controlli, su di una artrosi preesistente avrebbe dovuto impiantarsi un processo artritico con risultante di una artrosi artrite. Tutto questo non è stato da noi osservato. L'incidenza dell'artrosi (artrosi dolorosa) è pressochè uguale nei probandi reumatici, nei loro famigliari e nei soggetti di controllo. L'incidenza delle altre manifestazioni mesenchimosiche, ove si faccia astrazione dall'epistassi e dall'ecchimosi spontanee, è dello stesso valore nei tre gruppi. In base alle suesposte considerazioni, e soprattutto in base ai risultati di un nostro studio sulla erodofamigliarità della diatesi mesenchimosa,<sup>5</sup> ove non risulta una incidenza di RAP maggiore di quella osservabile nella popolazione generale, mentre l'artrosi, sia come artrosi clinicamente muta, sia come artrosi dolorosa, presenta una incidenza nettamente maggiore rispetto alle famiglie di controllo, ci sembra giustificato ritenere che non esiste alcun rapporto genetico fra la predisposizione al RAP e la predisposizione alle manifestazioni mesenchimosiche. Tuttavia, tenendo presente le attuali conoscenze sui rapporti fra mesenchimopatie degenerative e mesenchimopatie flogistiche-disreattive non si può escludere che l'esistenza di un processo artrosico diffuso possa favorire l'instaurarsi di un processo artritico, proprio in funzione dello stato degenerativo dei tessuti articolari, senza postulare la esistenza di un comune fondamento diatesico.

*Per quanto concerne la fenogenesi, cioè il meccanismo con il quale il gene determina la manifestazione della malattia, non è possibile allo stato attuale delle nostre conoscenze che avanzare delle ipotesi.*

Il difetto ereditario non consiste, evidentemente, in una deficienza di difesa immunitaria, poichè, in linea di massima, come hanno messo in evidenza gli studi immunologici, il soggetto con RAP ha una risposta anticorpale maggiore dei soggetti con infezione streptococcica non seguita da RAP. (Rantz, Randall e Rantz; Anderson Kunkel e McCarty Quinn; Harris e Harris; Quinn e Liao etc.). D'altra parte casi frequenti di chiara malattia

---

<sup>5</sup> G. G. NERI SERNERI e V. BARTOLI: *Studi sulla diatesi mesenchimosa* - In corso di stampa.

reumatica con basso titolo anticorpale (McCarty) ci sembra escludano che la causa genetica possa consistere all'opposto in una più facile produzione di anticorpi. Anche sperimentalmente la comparsa di lesioni miocardiche caratteristiche della cardite reumatica è del tutto indipendente dal titolo anticorpale (Murphy).

Così pure ci sembra poco probabile che il carattere ereditario consista in una maggiore ipersensibilità ai vari antigeni, batterici o non. L'incidenza delle varie manifestazioni allergiche nelle famiglie reumatiche si è dimostrata non significativamente diversa da quella osservata nelle famiglie di controllo. Così pure l'incidenza delle manifestazioni allergiche nei probandi reumatici non è stata significativamente diversa da quella osservata nei loro fratelli non reumatici e nei soggetti di controllo.

Gay Quinn e Quinn avanzano l'ipotesi che il fattore ereditario non sia « per se » responsabile di una aumentata sensibilità alla infezione reumatica, ma piuttosto di una alterata risposta del soggetto a infezioni ripetute queste ultime favorite e ricorrenti nell'ambito familiare, in specie quando siano presenti disagiate condizioni ambientali. Una tale ipotesi non si discosta molto dal vecchio concetto di Koster secondo il quale la predisposizione al RAP sarebbe dovuta a fattori costituzionali legati ad un terreno congenitalmente suscettibile di reagire con un atteggiamento iperergico all'aggressione della noxa reumatica: la cosiddetta « reizbare Konstitution ».

Le attuali conoscenze sul meccanismo di azione dei geni possono permetterci di avanzare qualche ipotesi sulla fenogenesi.

Beadle e coll. hanno dimostrato nella neurospora che la mutazione di un gene può portare ad una incapacità a svolgere una data funzione biologica per la perdita di un sistema enzimatico specifico richiesto per questa reazione. Si possono così avere nuove reazioni portanti a differenti processi biologici. Così una mutazione genica prodotta mediante una esposizione ai raggi ultravioletti, può provocare delle reazioni portanti eventualmente a nuovi fattori di accrescimento (Beadle e coll.) e così pure, per una singola mutazione, si ha la incapacità a sintetizzare certe sostanze; come fattori vitaminici del gruppo B e vari aminoacidi. Esistono dati che fanno ritenere che il meccanismo di azione cromosomica sia essenzialmente simile per ogni essere vivente (Mason e Turner; Levine; Neuber e coll.).

Noi sappiamo che il RAP è essenzialmente una malattia disreattiva del mesenchima interessante tutti i componenti di questo, cellule, fibre, e sostanza fondamentale, la cui espressione anatomico istologica è infiammazione sierosa con trasformazione fibrinoide, con o senza reazione cellulare. Questa riconosce il suo momento patogenetico in una liberazione di sostanze attive da parte dei tessuti in funzione di una turba del metabolismo tissulare stesso. Le stesse reazioni cellulari, portanti soprattutto alla formazione del granuloma, sembrerebbero in parte legate, secondo le ultime ricerche di Menkin, a questo meccanismo chimico tissulare, attraverso la liberazione di cosiddetti « fattori locali di crescita ».

Il processo flogistico disreattivo, a patogenesi allergica o non, è in ultima analisi quindi espressione di un alterato metabolismo tissulare. Si può avanzare l'ipotesi pertanto che almeno uno dei meccanismi attraverso il quale il fattore genetico condiziona la predisposizione al reumatismo consista in una peculiare turba dell'intimo metabolismo cellulare in particolare delle cellule mesenchimali, forse per un qualche difetto delle catene enzi-

matiche. Un tale stato degli elementi cellulari potrebbe condizionare una maggiore facilità alle alterazioni del proprio metabolismo, con facilitata produzione di sostanze attive (istamina e sostanze istamino simili, polipeptidi a varia catena di amini acidi, enzimi depolimerizzanti, necrosine, leucotassine, algesine, congestine) responsabili della flogosi sierosa con alterazione fibrinoide e quindi di una esaltata reattività ai vari reattogeni, allergici e non allergici. È verisimile ritenere tuttavia che la espressione clinica di tale abnorme reattività dei connettivi (in questo caso il reumatismo acuto) sia condizionata alla presenza di fattori accessori, genotipici e paratipici, capaci di modificare e variamente caratterizzare la risposta reattiva organica. Nel RAP l'intima turba del metabolismo cellulare può essere responsabile anche di uno stato particolare della sostanza fondamentale del mesenchima stesso, regolata attraverso fenomeni di eccitazione e di inibizione delle cellule connettivali secernenti alcuni componenti la sostanza fondamentale stessa, mucopolisaccaridi in specie. Una tale alterazione della sostanza fondamentale potrebbe esprimersi con una maggiore diffusibilità agli eventuali reattogeni. Vogliamo ricordare a questo proposito le ricerche di Lurie sui ceppi di conigli resistenti alla TBC nei quali si dimostra una minor diffusibilità a livello della sostanza fondamentale dei connettivi, parallela alla minor suscettibilità a contrarre la malattia.

Di suggestivo significato, a questo proposito, potrebbe essere la nostra osservazione che il 60% circa dei soggetti colpiti da RAP avevano sofferto nella loro infanzia, e molti anni prima dell'inizio della malattia, di epistassi o di ecchimosi spontanee, espressione entrambi di uno alterato stato delle fibre e della sostanza fondamentale dei mesenchimi. Tale alterazione non sembra essere dello stesso tipo di quella che si osserva nella diatesi mesenchimosca, poichè, come già accennato sopra, questa non compare nei reumatici e nei loro famigliari più frequentemente che nelle famiglie dei controlli.

Nostre ricerche, attualmente in corso, sembrano confermare tale impostazione teorica, evidenziando una turba funzionale della sostanza fondamentale dei connettivi, esprimendosi con una alterata risposta alla prova della diffusione intradermica della sostanza colorante, rilevabile nei reumatici anche a distanza di molti anni dalla manifestazione morbosa. La cosiddetta « costituzione endoteliale » di Frontali potrebbe costituire un aspetto, quello morfo-funzionale dei capillari, di questa diffusa alterazione del mesenchima.

Postulando una tale ipotesi si può meglio comprendere il ruolo giocato da altri fattori: endogeni, quali sesso, temperamento endocrino, orientamento neuro-vegetativo, e esogeni quali malattie pregresse, errori diatetici, carenze vitaminiche etc. i quali possono favorire, rilevare o aggravare l'errore metabolico, geneticamente determinato, che è alla base della predisposizione alla malattia reumatica.

### Riassunto

Dall'esame di 287 famiglie con probando affetto da reumatismo acuto primario, e di 300 famiglie di controllo, gli AA. concludono per l'esistenza di un fattore ereditario nel reumatismo acuto. Su di un totale di 2475 membri delle 287 famiglie reumatiche, esclusi i probandi, si osserva una incidenza di RAP pari all'11,7%, mentre

nelle famiglie di controllo tale incidenza scende al 2,2%. La predisposizione al reumatismo acuto primario è condizionata alla presenza di un gene principale autosomico, dominante, con penetranza ridotta ed espressività variabile.

Il gene principale sembra agire trasmettendo una particolare reattività dei connettivi, che costituisce il fondamento patogenetico del processo reumatico; la sua penetranza e la sua espressività, sotto forma di reumatismo acuto primario, sono condizionata alla presenza di altri fattori ereditari e all'intervento di fattori esogeni.

La predisposizione al reumatismo acuto primario non sembra avere alcun rapporto genetico con la diatesi allergica e con la diatesi mesenchimosa.

### Bibliografia

- ANDERSON H. C., KUNKEL H. G., MC CARTY M.: Quantitative anti-streptokinase studies in patients infected with group A hemolytic streptococci, etc. *J. Clin. Invest.* 27, 425, 1948.
- AZZENA L.: Familiarità e costituzione nella malattia reumatica nell'infanzia. *Atti del XX Congr. it. ped.* 1949 vol. II. pg. 448.
- BARBENSI G.: *Introduzione alla biometria*. Ed. Vallecchi. Firenze, 1952.
- BARTELS E. D.: *Heredity in Grave's Disease* Copenhagen, 1941, pg. 384.
- BEADLE G. W.: Genetic control of biochemical reactions. *Harvey Lectures* 40, 179, 1945.
- BEERS C. V.: Four generations of rheumatic heart disease. *Hereditas suppl.* 35, 534, 1948.
- BONNER D. M.: Combined staff clinics: insborn errors of metabolism. *Am. J. Med.* 8, 90, 1950.
- BRANDT G., WEIHE F. A.: Polyarthritits rheumatica bei Zwillingen. *Z. menschl. Vererb. u. Konstit. lehre* 23, 169, 1939.
- — Der Erbeinfluss bei Polyarthritits rheumatica (Zwillinguntersuchungen). *ibidem* 27, 199, 1934.
- BAUER J.: *Constitution and disease*. N. York, 1947.
- BROGI G., VERROTTI M.: Alcune osservazioni sulla malattia reumatica con particolare riguardo alla frequenza nella provincia di Siena e alla terapia. *Atti XX Congr. It. Ped.* 1949 vol. II pg. 410.
- CLAUSSEN F.: Erbfragen bei rheumatischen Krankheiten. *Ztschr. Indukt. Abstam. Vererb. Lehre* 73, 541, 1937.
- CLAUSSEN F., STEINER F.: Die bedeutung der Konstitution für die Erkrankung an Gelenkrheumatismus. *Verh. dtsh. Ges. inn. Med.* 229, 1938.
- COMMISSION on acute respiratory disease: A study of a food borne epidemic of tonsillitis and pharyngitis due to beta hemolytic streptococcus typed. *Bull. J. Hopk. Hosp.* 77, 143, 1945.
- COSTE F.: *Le rhumatisme. Etudes cliniques et thérapeutiques.* Expansion Scientifique Française. Paris, 1951.
- DEBRE R., MOZZICONACCI P., NOUAILLE J.: Elements du diagnostic de la maladie de Bouillaud. *Arch. mal. coer. vaiss.* 48, 76, 1955.
- DRAPER G., SEEGAL D.: The importance to the clinician of the study of genetics. Genetic survey of 50 families with acute rheumatic fever. *Eugen. News* 8, 63, 1923.
- FAULKNER J. M., WHITE P. D.: The incidence of rheumatic fever corea and rheumatic heart disease. *J.A.M.A.* 83, 425, 1924.
- FERLAZZO A., SCARSELLA L.: Indagine clinico epidemiologica sulla malattia reumatica a Messina. *Atti XX Congr. It. Ped.* 1949, vol. II pg. 370.
- FORD E. B.: *Genetica*. Longanesi edit. Milano 1948.
- FRONTALI G.: La disposizione costituzionale della malattia reumatica. *Atti XX Congr. It. Ped.* 1949, vol. II pg. 284.
- GAULD R. L., READ F. E. M.: Studies of rheumatic disease. II familial association and aggregation in rheumatic disease. *J. Clin. Invest.* 19, 393, 1940.
- GEDDA L.: *Studio dei gemelli*. Ed. Orizzonte medico. Roma, 1951.
-

- GRAY F. G., QUINN R. W., QUINN J. P.: Along term survey of rheumatic and non rheumatic families. Whit particular reference to environment and heredity. *Am. J. Med.* 13, 400, 1952.
- GRIFFITH G. C., MOORE F. J., MC GINN S., COSBY R. S.: The familial incidence of rheumatic fever. *Am. Heart. J.* 35, 438, 1948.
- GUDZENT: *Gicht und Rheumatismus*. Berlino, 1928.
- GUNTHER M., PENROSE L. S.: The genetics of epiloia. *J. Gen.* 31, 413, 1935.
- HANHART E.: In *Handbuch der Erbbiologie des Menschen*. Vol. II. J. Springer ed. Berlino, 1940.
- HANGARTER W.: Erbliche Disposition bei chronischer Arthritis. *Z. menschl. Vererb. u. Konstit. lehre* 16, 244, 1931.
- *Das Erbbild der rheumatischen und chronischen Gelenkerkrankungen*. *Der Rheumatismus*. Vol. 13. Th. Steinkopff ed. Dresda 1939.
- HARRIS T., HARRIS S.: Studies in the relation of the hemolytic streptococcus to rheumatic fever etc. *Am. J. Med. Sci.* 211, 174, 1949.
- HOGBEN L.: *Introduction to mathematical genetics*. Norton ed. N. York, 1946.
- KAUFMANN O., SCHEERER E.: Ueber die Erblichkeit des akuten Gelenkrheumatismus. *Z. menschl. Vererb. u. Konstit. lehre*. 21, 687, 1938.
- KOSTER: citato da Lucherini.
- IRVINE-JONES E.: Acute rheumatism as a familial disease. *Am. J. Dis. Child.* 45, 1184, 1933.
- LEVINE S.: Thyronine and phenylalanine metabolism in infants and the role of vitamin C. *Harvey Lect* 42, 303, 1937.
- LONG D. A.: The pathogenesis of rheumatic fever. *Lancet* I, 529, 1954.
- LUCHERINI T., CECCHI E. *Trattato di reumatologia* Ed. Vallardi 1955.
- LUNEDI A.: Concetti e limiti del reumatismo. *Reumatismo* 3, 65, 1951.
- LUNEDI A., e Coll.: Aspetti del problema della localizzazione dei morbi. *Rel. 55° Congr. Soc. It. Med. Int.* Roma, 1954.
- LUNEDI A., MORANDI G. A.: I reumatismi distrofici. *Rel. VIII Congr. Soc. It. Reumat.* 1954. *Reumatismo Suppl.* 3, 1955.
- LURIE: citato da Lunedei e coll.
- MC CARTY M.: The immune response in rheumatic fever. *Symposium on Rheumatic Fever* pg. 136, Thomas ed. Minneapolis, 1952.
- MADDEN T., KALLAK K.: Investigation on rheumatic fever subsequent to some epidemics of septic sore throat (especially milk epidemics). *Acta path. microbiol. scand.* 17, 305, 1940.
- MARINI C., SORAGNI E.: La malattia reumatica nella provincia di Modena. *Atti XX Congr. It. Ped.* 1949, vol. II pg. 418.
- MASON H. H., TURNER M. E.: Chronic galactemie. Report of case with studies of carbohydrates. *Am. J. dis. Child.* 50, 359, 1935.
- MURPHY G., SWIFT H. F.: *J. Exp. Med.* 89, 687, 1949.
- MURPHY G.: Attempts to induce rheumatic fever in experimental animals. *Symposium on rheumatic fever*. Ed. Thomas Minn. 1952.
- NEUBERGER A., RIMINGTON C., WILSON J. M. G.: citati da Bonner.
- OSBORN D.: Inheritance of baldness. *J. Herd.* 7, 347, 1916.
- PENROSE L. S.: On the interaction of heredity and environment in the study of human genetics. *J. Genet.* 25, 407, 1932.
- PERRY C. B., ROBERTS J. A. F.: Study on the variability in the incidence of rheumatic heart disease within the city of Bristol. *Brith. Med. J. suppl.* 2, 154, 1940.
- PICKLES W. N.: A rheumatic family. *Lancet* 245, 241, 1943.
- POPPI A., LABÒ G., LENZI G. e ROSA L.: Epidemiology of rheumatic fever in a rural district in Italy with particular reference to some environmental factors. *Ann. Rheum. Dis.* 12, 310, 1953.
- QUINN R. W.: Antihyaluronidase studies of sera from patients with rheumatic fever, streptococcal infections and miscellaneous non streptococcal disease. *J. clin. Invest.* 27, 471, 1948.
- The incidence of rheumatic fever and heart disease in school children in Dublin, Georgia, with some epidemiological and sociological observations. *Am. Heart J.* 32, 234, 1946.
-

- QUINN R. W., LIAO S. J.: A comparative study of anthyaluronidase, antistreptolysin «O», antistreptokinase and streptococcal agglutination titers in patients with rheumatic fever etc. etc. *J. Clin. Invest.* 29, 1156, 1950.
- RANTZ L. A., RANDALL E., RANTZ H. H.: Antistreptolysin O.A study of this antibody in healt and hemolytic streptococcus respiratory disease in men. *Am. J. Med.* 5, 3, 1948.
- READ F. E. M., CIOCCO A., TAUSSIG H.: The frequency of rheumatic manifestations among siblings, parents, uncles, aunts and grandparents of rheumatic and control patiens. *Am. J. Hyg.* 27, 719, 1938.
- REID: *citato da Uchida I.*
- ROBERTS J. A. F., THOMSON W. A. R.: An enquiry into the familial incidence of acute rheumatism. *Ann. Eugen.* 6, 3, 1934.
- ROBERTS L.: Notification of rheumatism in Sheffield. *Med. Offr.* 86, 159, 1951.
- SALAZAR MALLEN M., CASTILLO F.: Estudios sobre la genetica del reumatismo cardioarticular. *Arch. inst. Cardiol. Mexico.* 22, 136, 1952.
- SCHWARTZ M.: *Heredity in bronchial asthma* Munksgaard. 1952 Copenhagen.
- SCHWENTKER F. F.: The epidemiology of rheumatic fever. *Symposium on rheumatic fever.* Ed. Thomas Minn. 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. *Rheumatic disease Phyladelphia*, 1952 W. B. Saunders ed.
- SNYDER L. H.: *The principles of heredity.* D. C. Heat. ed. N. York, 1946.
- SPOLVERINI L.: *Rass. clin. scient.* IBI 17, 1939.
- STECHER R. M., HERSH A. H.: Hebersen's nodes: the mechanism of inheritance in hyperthrophic arthritis of the fingers. *J. Clin. Invest.* 23, 699, 1944.
- STEVENSON A. C., CHEESEMAN E. A.: Heredity and rheumatic fever. A study of 642 families ascertained by an affected child and 51 familias ascertained by an affected mother. *Ann. Eugenics* 17, 177, 1953.
- TEODORI U.: Significato e limiti del concetto di « malattia del collagene ». *Recenti progr. Med.* 13, 495, 1952.
- TEODORI U., 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.
- VEZZOSO B., PUDDU V.: *Not. ann. san.* 8, 525, 1947.
- WEINSTEIN L. POTSUBAY: A comparison of « sintomatic treatment » gamma globulin and penicillin in the treatment of scarlet fever. *J. Pediatr.* 37, 291, 1950.
- WEITZ W.: *Die Vererbung innerer Krankheiten.* F. Enke ed. Stoccarda 1936.
- WILSON M. G., SCHWEITZER M. D.: Rheumatic fever as a familial disease. Environment, communicability and heredity in their relation to the observed familial incidence of the disease. *J. Clin. Invest.* 16, 555, 1937.
- 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.
- WILSON M. G., SCHWEITZER M.: Pattern of hereditary susceptibility in rheumatic fever. *Circulation* 10, 699, 1954.
-

### RÉSUMÉ

Après l'examen de 287 familles avec un sujet affecté de rhumatisme aigu primaire (maladie de Bauilland) et de 300 familles de contrôle, les AA. concluent pour l'existence d'une prédisposition héréditaire au rhumatisme aigu primaire.

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

La prédisposition au rhumatisme aigu primaire ne semble avoir aucune relation génétique avec la diathèse allergique et avec la diathèse mésenchymotique.

### SUMMARY

This study is based on pedigrees of 287 patients with Rheumatic Fever, which are compared with pedigrees of 300 controls: 11,7 per cent of all relatives in the first group had rheumatic fever, compared to 2,2 per cent of all relatives in the control group.

An hereditary predisposition to rheumatic fever 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 287 Familien der Probanden mit akuten primären Gelenkrheumatismus, und von 300 Kontrollfamilien, beweisen das Bestehen einer erbbedingten Prädisposition zum akuten primären Gelenkrheumatismus. Diese Prädisposition ist abhängig von der Anwesenheit eines autosomischen dominanten Hauptgen. mit verkleinert Penetranz und veränderlicher Expressivität.

Die Prädisposition zum akuten Gelenkrheumatismus scheint keine genetische Beziehung mit allergischer und mesenchymotischer Diathese zu haben.