

RICERCHE SULLA EREDITÀ DELLE MALATTIE ALLERGICHE

di

P. Carbonera e A. Cresseri

Il problema dell'ereditarietà delle malattie allergiche è stato da lungo tempo discusso: dalle prime osservazioni di Sennertus (1650) e di Sir John Floyer (1698) che nell'asma riconobbero una tendenza ereditaria, una larghissima letteratura si è venuta raccogliendo sull'argomento. Rimandando alle trattazioni complete (Hanhart, Relazione al I Congresso Internazionale degli Allergisti 1951, ecc.) ne ricorderemo solo i punti essenziali.

Innanzitutto variamente considerato è stato il fattore ereditario nella eziopatogenesi delle forme allergiche: così alcuni Autori (Bray 1930 e 1931, Ratner e Greenburgh 1932, Ratner e Abramson 1941, Ratner e Coll. 1941, Stiles e Johnston 1946, ecc.) ammettono la possibilità di una trasmissione transplacentare della sensibilizzazione; altri invece danno al fattore ereditario una importanza predominante, riferendo tuttavia valori molto diversi di incidenza familiare a seconda delle modalità di raccolta del materiale (alberi genealogici per così dire « selezionati » o « scelti a caso »).

È inoltre di particolare interesse distinguere l'eredità omeomorfa specifica (forme cliniche uguali con ipersensibilità allo stesso allergene o gruppo di allergeni), omeomorfa non specifica (forme cliniche simili con ipersensibilità ad allergeni diversi) ed eteromorfa (forme cliniche differenti con ipersensibilità allo stesso gruppo di allergeni o ad allergeni diversi). È ovvio che gli Autori che prendono in considerazione l'eredità eteromorfa abbiano percentuali di incidenza familiare piuttosto elevate che si aggirano sull'80-90% (Balyeat 1928, Scimone 1931, Bray 1936, ecc.), mentre coloro che studiano solo l'eredità omeomorfa trovino valori più bassi, circa il 20-30% (Garel 1906, Scheppegezell 1920, Giani 1927, ecc.).

Riguardo alle modalità della trasmissione ereditaria solo Adkinson (1920) sostenne trattarsi di un carattere recessivo, ma le sue osservazioni non furono riconfermate e la grande maggioranza degli Autori attualmente ritiene che le malattie allergiche siano delle forme ereditarie a tipo dominante (Spain e Cooke 1924, Fitch 1932, Jménez Diaz e Ojeda 1941, ecc.), monomero secondo alcuni (Drinkwater 1909, Smith 1928, Balyeat 1929, Fantham 1931, Schmidt-Kehl 1933, ecc.), dimero secondo altri (Hanhart 1934, Sachsse 1938, Vaughan 1939, ecc.).

Altri Autori (Freeman 1920, Bucher e Keeler 1934, ecc.) ammettono per le forme allergiche in genere una trasmissione dominante irregolare, che avrebbe la sua base nella deficiente penetranza e nella varia espressività del fattore ereditario. Wiener e Coll. (1936) ammisero l'esistenza di un fattore determinante la capacità generica di reazione agli antigeni e di un secondo fattore influenzante la particolare reazione a sostanze specifiche. Secondo tale concetto la ipersensibilità intesa in senso generale dipenderebbe pertanto da una sola coppia di alleli (Hh), di cui h determinerebbe la «condizione allergica»; i soggetti hh sarebbero allergici prima della pubertà, gli eterozigoti Hh invece conduttori normali o manifestanti il carattere soltanto dopo la pubertà: la percentuale di eterozigoti Hh con forma manifesta varierebbe molto in rapporto all'ambiente genotipico ed alla maggiore o minore esposizione agli allergeni.

Un decisivo chiarimento sul problema dell'ereditarietà delle allergopatie, delle modalità eventuali della loro trasmissione e della dibattuta questione dell'eredità omeomorfa ed eteromorfa, potrebbe essere dato da un'estesa e completa indagine clinica e genetica su vasto materiale rigorosamente non selezionato.

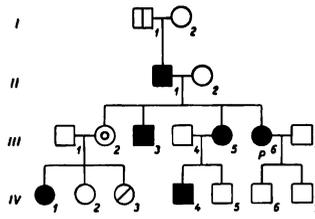
Abbiamo tuttavia ritenuto utile riportare un gruppo di alberi genealogici di soggetti affetti da varie allergopatie che abbiamo desunto dalla casistica personale del Prof. E. Giani dall'anno 1925 al 1951.

SIMBOLI USATI

		Pollinosi		Anafilassi alimentare	
		Emicrania			Asma bronchiale
		Orticaria		Asma da derivati epidermici	
		Colite allergica		Asma da miasmi dell'ambiente	
		Conduttore		Coriza vasomotoria	
		Nulla si sa rispetto ai caratteri in esame		Eczema allergico	

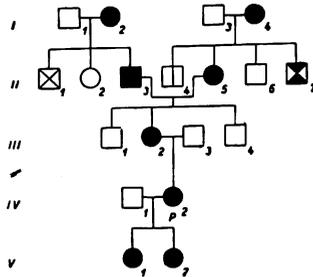
Osservazioni personali

Albero N. 1 - Famiglia S.



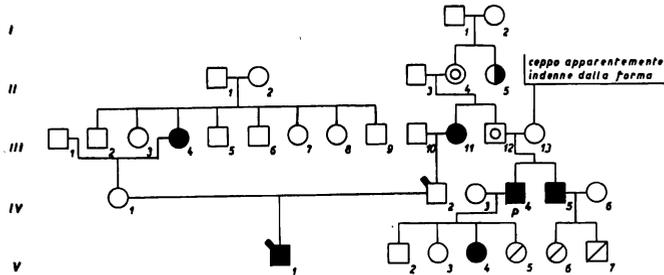
- P = Margherita P. in S., di anni 29, rinite ed asma da pollini; cutireazioni (1928) intensamente positive per i pollini delle graminacee (Dactylis + + + +, Poa + + + +, Phleum + + +, Lolium + + +) (Osservazione personale)
- 1/I = Luigi G., ripetuti e ricorrenti accessi di emicrania (notizie dai familiari)
- 1/II = Amedeo G., fin da giovane affetto da bronchiti con rinite e rinorrea, congiuntivite, cutireazioni positive per i pollini delle graminacee (Poa + + +, Phleum + + +) (n.d.f.)
- 2/III = Lina G. in M., immune dalla forma, (n.d.f.)
- 3/III = Marco G., bronchite ed oculorinite da pollini, cutireazioni positive per i pollini delle graminacee (o.p.)
- 5/III = Lella G. in E., grave forma di oculorinite ed asma pollinica durata per molti anni; cutireazioni positive per i pollini delle graminacee (Poa + + + +, Phleum + + + +) e delle urticacee (Parietaria + + +) (o.p.)
- 1/IV = Luisa M., oculorinite da pollini in forma blanda (n.d.f.)
- 4/IV = Enrico E., rinite e congiuntivite primaverile da pollini dei fiori (Rosa + + +) e delle graminacee (Poa + +, Dactylis + +)

Albero N. 2 - Famiglia S.



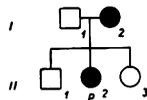
- P = Maria R. in S., di anni 28; dall'età di 15 anni intensa oculorinite nel periodo maggio-giugno, in seguito anche asma prevalentemente notturna; cutireazioni (1943) intensamente positive per i pollini delle graminacee (Poa + + +, Lolium + + + +, Dactylis + + + +, Phleum + + +, Anthoxantum + + +) (o.p.)
- 2/I = Irene F., in primavera avanzata rinite ed accessi di asma di natura certamente polinica (n.d.f.)
- 4/I = Paola S., oculorinite nei mesi di maggio-giugno sicuramente ad eziologia polinica (n.d.f.)
- 1/II = Mario F., orticaria (n.d.f.)
- 3/II = Luigi F., fin da giovane rinite ed asma da pollini delle graminacee e dei fiori (cutireazioni per i pollini della rosa + + +) (o.p.)
- 4/II = Giuseppe S., emicrania (n.d.f.)
- 5/II = Angela S. in F., congiuntivite e rinite primaverile da pollini delle graminacee (Phleum + + +, Agrostis + +, Dactylis + + +) (o.p.)
- 7/II = Marco S., colite di probabile natura allergica (n.d.f.)
- 2/III = Anna F. in R., oculorinite ed asma da pollini delle graminacee e da miceti (Phleum + + +, Poa + + +, Anthoxantum + +, Aspergillus + + +, Monilia + +) (o.p.)
- 1/V = Anna S., oculorinite in forma blanda da pollini delle graminacee (Phleum + +; Poa + + + +, Lolium + +) (o.p.)
- 2/V = Marisa S., non presenta la forma morbosa, ma è cutipositiva ai pollini delle graminacee (Poa + +, Agrostis +, Dactylis + +) (o.p.)

Albero N. 3 - Famiglia P.



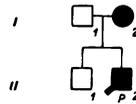
- P = Virgilio P., di anni 41, medico; dall'età di anni 13 rinite da fieno con acme nel periodo maggio-giugno, forma che si aggravò in seguito con accessi asmatici; cutireazioni (1945) leggermente positive per i pollini delle graminacee (Poa ++, Anthoxantum ++, Dactilis +, Agrostis +) (o.p.).
- 4/II = Virginia T. in P., soggetto apparentemente immune dalla forma, non sono mai state fatte le cutireazioni (n.d.f.).
- 5/II = Maria T., in età matura asma bronchiale ed enfisema polmonare con insufficienza cardiocircolatoria (n.d.f.).
- 4/III = Sandra R. in S., fin dalla gioventù artrite, poi asma e rinite da pollini dei fiori in forma blanda (Rosa ++) (n.d.f.).
- 11/III = Ida P. in B. E., asma e rinite ad eziologia pollinica (graminacee) (o.p.).
- 12/III = Carlo P., apparentemente immune dalla forma, (n.d.f.).
- 1/IV = Mina S. in B. E., oculorinite da pollini delle graminacee e dei fiori (Rosa +) (n.d.f.).
- 2/IV = Gigino B. E., anafilassi alimentare con particolare allergia per l'albumo d'uovo (++++) (o.p.).
- 5/IV = Lauro P., dall'età di anni 35 coriza primaverile ad eziologia pollinica (Poa ++, Phleum +++), Dactilis +++ (o.p.).
- 1/V = Guido B. E., eczema durante l'allattamento, dall'età di 6 anni anafilassi alimentare particolarmente per l'albumo d'uovo, per le fragole e per le noci (cutireazioni per l'albumo d'uovo ++++) ed asma da fieno (Dactilis ++, Poa ++) e da polvere dell'ambiente (++++) (o.p.).
- 4/V = Adriana P., raffreddore e congiuntivite da fieno in forma blanda (cutireazioni positive per i pollini delle graminacee) (o.p.).

Albero N. 4 - Famiglia H.



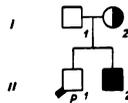
- P = Berta H. in C., di anni 45; in gioventù angine ripetute e attacchi di R. A. A., a 18 anni orticaria ed eczemi diffusi; nel periodo maggio-giugno dello stesso anno congiuntivite e raffreddore con intensa rinorrea; diagnosi (1927) di oculorinite da pollini delle graminacee (Dactilis ++, Phleum ++) (o.p.).
- 2/1 = Anna Maria C., raffreddore da fieno (n.d.f.).

Albero N. 5 - Famiglia H.



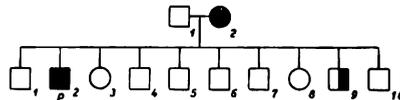
- P = Franco H., di anni 8; in primavera bronchite asmatica, da pollini delle graminacee (Poa + + + +, Dactylis + +) e delle urticacee (+ + +) e da forfora di cavallo (+ + +); nel 1946 la forma si ripresentò anche in ottobre con asma grave e orticaria nel periodo della pollinazione (o.p.).
- 2/1 = Luisa R. in H., dall'età di anni 17 asma da fieno che peggiorò nel periodo della me-pausa con positività delle cutireazioni per i pollini delle graminacee (Poa + + +, Phleum + +, Dactylis + + +) (o.p.).

Albero N. 6 - Famiglia T.



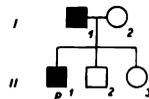
- P = Enrico T., di anni 28, proprietario di una filanda; dall'età di anni 21 attacchi di asma particolarmente intensi nel periodo dell'ammasso dei bozzoli: diagnosi (1927) di asma da derivati epidermici (cutireazioni per piume di pollo + + +, coniglio + + +, oca + + +, lana +, seta + + + +, frumento + +) (o.p.).
- 2/1 = Luisa R. in T., asma bronchiale (n.d.f.).
- 2/II = Mario T., asma e rinite da pollini delle graminacee, (Poa + + +, Agrostis + + +, Lolium + +) (o.p.).

Albero N. 7 - Famiglia D'A.



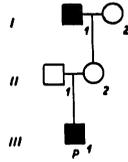
- P = Giovanni D'A., di anni 36; cutireazioni (1927) positive per i pollini delle graminacee (Poa + + +, Phleum + + +) e delle urticacee (Parietaria + +) e per i batteri (Micrococcus + + +, Streptococcus + + +, Bac. Friedländer + + +) (o.p.).
- 2/I = Valeria B. in D'A., asma e raffreddore da fieno (n.d.f.).
- 9/II = Francesco D'A., asma bronchiale ed enfisema polmonare (o.p.).

Albero N. 8 - Famiglia L.



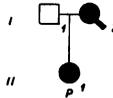
- P = Salvatore L., di anni 40; soggetto artritico, dall'età di anni 32 rinite e bronchite nel periodo maggio-giugno, diagnosi di pollinosi oculo-naso-bronchiale con accessi asmatici; cutireazioni (1927) positive per i pollini delle graminacee (Phleum + + + +, Poa + + +, Lolium + + + +, Capriola + + +) (o.p.).
- 1/I = Angelo L., oculorinite da pollini (n.d.f.).

Albero N. 9 - Famiglia K.



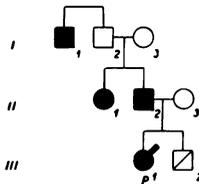
- P = Alberto K. di anni 13; soggetto con ipertrofia tonsillare e modica disfunzione epatica, dall'età di anni 9 in maggio-giugno rinorrea, lagrimazione con fotofobia e prurito al palato; cutireazioni (1946) positive per le graminacee (Poa + + +, Lolium + + +, Anthoxantum + +) (o.p.).
- 1/I = Bernardo L., oculorinite ed asma da pollini (n.d.f.).

Albero N. 10 - Famiglia I.



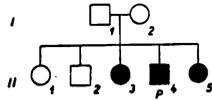
- P = Elda I. di anni 20; operata di appendicectomia a 19 anni, nello stesso anno in maggio oculorinite, cutireazioni (1945) leggermente positive per i pollini delle graminacee (Phleum + +, Poa + +, Bermuda + +) (o.p.).
- 2/II = Giuseppina F. in I., oculorinite ed asma da pollini delle graminacee (Phleum + + +, Poa + + +, Bermuda + + +) e da polvere dell'ambiente (+ + + +) (o.p.).

Albero N. 11 - Famiglia K.



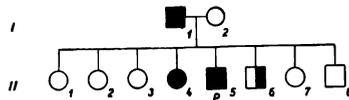
- P = Adelaide K. di anni 38; dall'età di anni 20 in giugno rinite ed eczema alle mani ed al viso, a 30 anni attacchi di asma e dispnea notturna; cutireazioni (1944) positive per i pollini delle graminacee (Poa + + +, Phleum + + +) (o.p.).
- 1/I = Andrea K., in maggio-giugno asma e rinite da pollini delle graminacee e dei fiori (n.d.f.).
- 1/II = Luigia F., oculorinite da pollini delle graminacee (n.d.f.).
- 2/II = Mario F., oculorinite da pollini delle graminacee (Poa + +, Lolium + +) e dei fiori (Rosa + +) (o.p.).

Albero N. 12 - Famiglia C.



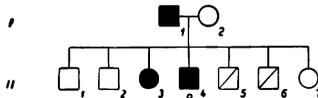
- P = Ildefonso C., di anni 25; oculorinite ed asma da pollini delle graminacee (1925) (Phleum + + + +, Bermuda + + + +, Poa + + + +) e dei fiori (Rosa + + + +) e da peli di cavallo (+ + + +) (o.p.).
 3/II = Emma C., asma da pollini (n.d.f.).
 5/II = Bianca C., rinite da pollini delle graminacee (Poa + + + +, Agrostis + + + +) (o.p.).

Albero N. 13 - Famiglia D. F.



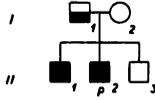
- P = Rosario D. F., di anni 45; in primavera avanzata raffreddore, congiuntivite, accessi asmatici; diagnosi (1929) di asma da pollini delle graminacee (Poa + + + +, Capriola + + + +), dei fiori (Crisantemo + + + +) e del frumento (+ +) (o.p.).
 1/I = Mario D. F., asma da fieno (n.d.f.).
 4/II = Angelina D. F. in C., asma e rinite da polline delle graminacee (Poa + +, Lolium + +, Bermuda + +), delle tiliacee (+ +), dei fiori (Rosa +) e da carne di maiale (+ +) (o.p.).
 6/II = Emilio D. F., asma bronchiale (n.d.f.).

Albero N. 14 - Famiglia L.



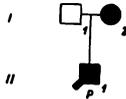
- P = Mario L., di anni 26; dall'età di anni 5 in maggio oculorinite, poi anche asma sia nello stesso mese che in autunno; cutireazioni (1929) intensamente positive per i pollini delle graminacee (Poa + + + +, Phleum + + + +, Anthoxantum + + + +), delle composite (Arthemisia + + + +, Solidago + +) e dei fiori (Rosa +, Crisantemo +) (o.p.).
 1/I = Luigi L., asma da fieno (n.d.f.).
 3/II = Nella L., oculorinite da polline delle graminacee (Phleum + +, Poa +) e dei fiori (Rosa + +) (o.p.).

Albero N. 15 - Famiglia L.



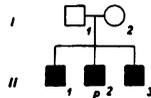
- P = Alberto L., di anni 38; dall'età di anni 5 accessi asmatici nel periodo aprile-agosto, intensa oculorinite, cutireazioni (1928) intensamente positive per i pollini delle graminacee (Phleum + + + +, Capriola + + + +, Dactilis + + + +, Segale +) e delle plantaginee (Plantago + +) (o.p.).
 1/I = Vittorio L., corizza vasomotoria (n.d.f.).
 1/II = Emanuele L., asma e raffreddore da fieno (n.d.f.).

Albero N. 16 - Famiglia L.



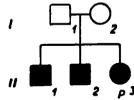
- P = Luigi L. di anni 11; nel luglio 1943 ad 11 anni improvviso accesso notturno di asma seguito da intensa orticaria con ricaduta nell'ottobre successivo; cutireazioni (1943) positive per i pollini delle graminacee (Poa + +, Dactilis + +) e per la forfora di coniglio (+ +) (o.p.).
 2/I = Anna Maria C. in L., asma da pollini delle tiliacee (Tilia + + +) e delle urticacee (Parietaria +) (o.p.).

Albero N. 17 - Famiglia L.



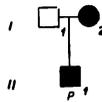
- P = Riccardo L. di anni 22; dall'età di anni 17 oculorinite da giugno a metà luglio; cutireazioni (1938) positive per i pollini delle graminacee (Dactilis + +, Lolium + +), per la camomilla (+ + +) e per i bacteri (Streptococcus + +, Stafilococcus +) (o.p.).
 1/II = Federico L., oculorinite da polline delle graminacee (Poa + + +, Dactilis + + +) (o.p.).
 3/II = Gianfranco L., oculorinite da polline delle graminacee (Lolium + +, Dactilis + +) e delle querciacee (+ + +) (o.p.).

Albero N. 18 - Famiglia L.



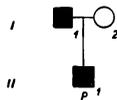
- P = Gina L., di anni 35; in gioventù orticaria, per vari anni oculorinite ed accessi asmatici; cutireazioni (1934) positive per i pollini delle graminacee (Dactilis ++, Phleum ++) (o.p.).
 1/II = Luigi L., asma da pollini delle graminacee (Dactilis +++, Poa ++) (o.p.).
 2/II = Piero L., asma da pollini delle graminacee (Dactilis ++, Poa ++) e dei fiori (Rosa +) (o.p.).

Albero N. 19 - Famiglia L.



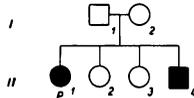
- P = Giuseppe L., di anni 30, medico; fin da ragazzo in primavera attacchi di asma mano mano aggravatisi; cutireazioni (1929) fortemente positive per i pollini delle graminacee (Poa +++++, Phleum +++++, Lolium +++++, Bermuda ++) (o.p.).
 2/I = Luisa N. in L., asma da pollini delle graminacee (Poa +++++, Bermuda ++) e dei fiori (Rosa ++, Crisantemo +) (o.p.).

Albero N. 20 - Famiglia A.



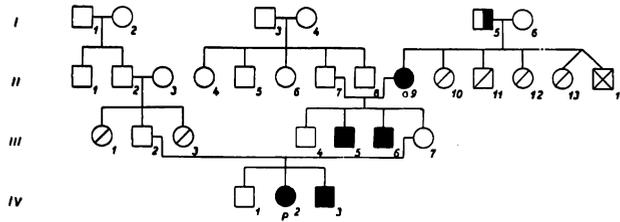
- P = Renzo A., di anni 13; soggetto adenoideo, a 8 anni ittero, a 9 nel mese di maggio attacco di asma con intensa oculorinite, cutireazioni (1928) positive per i pollini delle graminacee (Anthoxantum +++++, Dactilis +++++, Avena +) (o.p.).
 1/I = Roberto A., asma da pollini delle graminacee (n.d.f.).

Albero N. 21 - Famiglia M.



- P = Emilia M. di anni 15; a 12 anni in primavera rinite, congiuntivite e leggeri attacchi d'asma, negli anni successivi la stessa sintomatologia anche in settembre; cutireazioni (1925) positive per i pollini delle graminacee (Dactilis +++++, Poa ++) e delle urticacee (Urtica ++) (o.p.).
 4/II = Marco M., congiuntivite da pollini delle graminacee (Poa ++ Phleum ++) (o.p.).

Albero N. 22 - Famiglia N.



- P = Anna Maria N., di anni 18; soggetto linfatico, da bambina tracheo-bronchite, dall'età di anni 11 in aprile e maggio rinorrea e congiuntivite; cutireazioni (1951) positive per i pollini delle graminacee (Poa + + +, Phleum + +, Dactilis + +, Anthoxantum +) (o.p.).
- 5/I = Luigi G., asma bronchiale (n.d.f.).
- 9/II = Piera G. in S., asma da fieno (n.d.f.).
- 5/III = Mauro S., oculorinite ed asma da pollini delle graminacee (Poa + +, Dactilis + +) e delle urticacee (urtica + +) (o.p.).
- 6/III = Sandro S., oculorinite da pollini delle graminacee (Lolium + + +, Poa + +) (o.p.).
- 3/V = Gigino N., dall'età di anni 6 in primavera congiuntivite e bronchite, operato di tonsillectomia, adenoidectomia e cauterizzazione nasale, in seguito rinite e leggeri attacchi di asma; cutireazioni positive per i pollini delle graminacee (Poa + + +, Dactilis + +, Lolium + +) (o.p.).

Elaborazione dei dati

Nel complesso dei 22 alberi genealogici riportati sopra un totale di 202 soggetti si hanno 80 ammalati di forme a carattere allergico. Si sono osservati in totale 27 casi di diretta trasmissione, dei quali 15 da uno dei genitori ad un figlio, 10 da uno dei genitori a più figli e 2 da entrambi i genitori ad un figlio. Inoltre la forma è stata riscontrata 17 volte in più fratelli.

Si può formulare l'ipotesi che si tratti di una trasmissione ereditaria dominante monomera. Si procede al controllo con l'applicazione del metodo dei fratelli. Trattandosi di un carattere che ha con molta probabilità un valore della penetranza piuttosto basso, come si vedrà in seguito, si possono in teoria ammettere diversi tipi di soggetti:

DD	omozigoti dominanti	fenotipicamente malati
DR _m	eterozigoti	fenotipicamente malati
DR _s	eterozigoti	fenotipicamente sani
RR	omozigoti recessivi	fenotipicamente sani

Nell'applicazione del metodo dei fratelli si tiene conto dei matrimoni tra eterozigote ed omozigote recessivo: nel caso presente essi potranno essere sia DR_m x RR (soggetto fenotipicamente malato x soggetto sano), sia DR_s x RR (soggetto fenotipicamente sano x soggetto sano). Abbiamo seguito il criterio di considerare tutti i matrimoni discordanti (soggetto fenotipicamente malato x soggetto fenotipicamente sano), ad eccezione dei rari casi (albero N. 2, individui 2/III e 3/III) nei quali il soggetto malato, provenendo da un matrimonio concordante positivo, ha una notevole probabilità di essere omozigote dominante, anzichè eterozigote. Inoltre si sono considerati anche tutti i matrimoni concordanti negativi, nella cui progenie compaia almeno un figlio ammalato, in quanto in tal caso si deve forzatamente ammettere che uno dei coniugi sia eterozigote (DR_s fenotipicamente sano).

Nei diversi alberi genealogici enumerando le famiglie generazione per generazione da sinistra a destra si ottengono i seguenti dati (cfr. tab. 1).

Si ha in totale un rapporto tra malati e sani di 59/48; invece dell'atteso rapporto 1/1, quale si dovrebbe avere dall'incrocio DR x RR. Il confronto dei valori effettivi con quelli teorici dà un $\chi^2 = 1,1308$ che per $n = 1$ grado di libertà corrisponde ad un valore di P compreso tra 0,20 e 0,30.

L'ipotesi della trasmissione ereditaria dominante monomera venne anche controllata con l'applicazione del metodo aprioristico (cfr. tab. 2).

Elaborazione dei dati

Nel complesso dei 22 alberi genealogici riportati sopra un totale di 202 soggetti si hanno 80 ammalati di forme a carattere allergico. Si sono osservati in totale 27 casi di diretta trasmissione, dei quali 15 da uno dei genitori ad un figlio, 10 da uno dei genitori a più figli e 2 da entrambi i genitori ad un figlio. Inoltre la forma è stata riscontrata 17 volte in più fratelli.

Si può formulare l'ipotesi che si tratti di una trasmissione ereditaria dominante monomera. Si procede al controllo con l'applicazione del metodo dei fratelli. Trattandosi di un carattere che ha con molta probabilità un valore della penetranza piuttosto basso, come si vedrà in seguito, si possono in teoria ammettere diversi tipi di soggetti:

DD	omozigoti dominanti	fenotipicamente malati
DR _m	eterozigoti	fenotipicamente malati
DR _s	eterozigoti	fenotipicamente sani
RR	omozigoti recessivi	fenotipicamente sani

Nell'applicazione del metodo dei fratelli si tiene conto dei matrimoni tra eterozigote ed omozigote recessivo: nel caso presente essi potranno essere sia DR_m x RR (soggetto fenotipicamente malato x soggetto sano), sia DR_s x RR (soggetto fenotipicamente sano x soggetto sano). Abbiamo seguito il criterio di considerare tutti i matrimoni discordanti (soggetto fenotipicamente malato x soggetto fenotipicamente sano), ad eccezione dei rari casi (albero N. 2, individui 2/III e 3/III) nei quali il soggetto malato, provenendo da un matrimonio concordante positivo, ha una notevole probabilità di essere omozigote dominante, anzichè eterozigote. Inoltre si sono considerati anche tutti i matrimoni concordanti negativi, nella cui progenie compaia almeno un figlio ammalato, in quanto in tal caso si deve forzatamente ammettere che uno dei coniugi sia eterozigote (DR_s fenotipicamente sano).

Nei diversi alberi genealogici enumerando le famiglie generazione per generazione da sinistra a destra si ottengono i seguenti dati (cfr. tab. 1).

Si ha in totale un rapporto tra malati e sani di 59/48; invece dell'atteso rapporto 1/1, quale si dovrebbe avere dall'incrocio DR x RR. Il confronto dei valori effettivi con quelli teorici dà un $\chi^2 = 1,1308$ che per $n = 1$ grado di libertà corrisponde ad un valore di P compreso tra 0,20 e 0,30.

L'ipotesi della trasmissione ereditaria dominante monomera venne anche controllata con l'applicazione del metodo aprioristico (cfr. tab. 2).

Tab. 1

Albero N.	Famiglia N.	N. dei figli malati	N. dei figli sani	N. dei figli di cui non si hanno dati
1	1	1	—	—
	2	3	1	—
	3	1	1	1
	4	1	1	—
	5	—	2	—
2	1	2	1	—
	2	3	1	—
	5	2	—	—
3	1	1	1	—
	2	1	7	—
	3	1	1	—
	4	1	—	—
	5	1	—	—
	6	2	—	—
	8	1	2	1
	9	—	—	2
4	1	1	2	—
5	1	1	1	—
6	1	2	—	—
7	1	2	8	—
8	1	1	2	—
9	1	—	1	—
	2	1	—	—
10	1	1	—	—
11	1	2	—	—
	2	1	—	1
12	1	3	2	—
13	1	3	5	—
14	1	2	3	2
15	1	2	1	—
16	1	1	—	—
17	1	3	—	—
18	1	3	—	—
19	1	1	—	—
20	1	1	—	—
21	1	2	2	—
22	3	1	—	5
	5	2	2	—
	6	2	1	—
Totale		59	48	12

Tab. 2

s	w _s	n	n.w _s	μ ²	n.μ ²
1	1,000	10	10,000	0,000	0,000
2	1,333	9	11,997	0,222	1,998
3	1,714	8	13,712	0,489	3,912
4	2,133	4	8,532	0,782	3,128
5	2,580	2	5,160	1,110	2,220
6	3,047	—	—	1,378	—
7	3,527	—	—	1,569	—
8	4,015	2	8,030	1,944	3,888
9	4,504	—	—	2,212	—
10	5,004	1	5,004	2,477	2,477
Totale			62,435		17,623

Nel complesso degli alberi considerati il numero dei soggetti affetti da forme allergiche di vario genere quale ci dovremmo attendere secondo le leggi della dominanza monomera è dunque dato da 62, 435, mentre quello effettivamente osservato nei gruppi di fratelli presi in esame è n_m=59. Essendo tale valore effettivo compreso tra

$$\begin{aligned} \Sigma n \cdot w_s + 3 \cdot \sqrt{\Sigma n \cdot \mu^2} &= 62,435 + 3 \cdot \sqrt{17,623} = \underline{75,026} \\ \Sigma n \cdot w_s - 3 \cdot \sqrt{\Sigma n \cdot \mu^2} &= 62,435 - 3 \cdot \sqrt{17,623} = \underline{49,844} \quad e \end{aligned}$$

si può ritenere sufficientemente buono l'accordo tra i dati osservati e quelli attesi secondo l'ipotesi prima formulata.

Per quanto riguarda la penetranza del gene una valutazione approssimativa può essere fatta tenendo conto delle coppie di genitori nella cui progenie compaiono figli con forme allergiche e facendo il rapporto fra il numero delle coppie nelle quali per lo meno uno dei componenti manifesti il carattere, ed il numero totale delle coppie; in questo caso si ha:

parentadi con almeno un figlio affetto ed almeno un genitore affetto	n. 27
parentadi con almeno un figlio affetto e con genitori entrambi fenotipicamente sani	n. 12
totale parentadi con almeno un figlio affetto	<u>n. 39</u>

Penetranza = f = 27/39 = 0,69 cioè 69%.

Discussione

Nel materiale di nostra osservazione le allergopatie in genere si comportano come forme a tipo ereditario dominante monomero con bassa penetranza (circa il 70%).

Due dati ci sembrano degni di nota: il relativo eccesso di malati nei matrimoni discordanti e la notevole incidenza di forme pollinosiche.

Circa il primo punto possiamo rilevare che, sebbene la penetranza abbia un valore relativamente basso, con l'applicazione del metodo dei fratelli risulta un numero di soggetti malati discretamente superiore, anzichè inferiore, a quello dei soggetti sani: una spiegazione di tale fatto può essere data tenendo conto di diversi fattori.

Innanzitutto sfuggono al computo statistico tutte quelle famiglie con matrimoni di tipo $DR_s \times RR$ (eterozigote fenotipicamente sano \times omozigote sano) e di tipo $DR_s \times DR_s$ (eterozigote fenotipicamente sano \times eterozigote fenotipicamente sano), nelle quali non compare nessun figlio ammalato. Infatti il metodo aprioristico, che tiene conto solo delle famiglie nelle quali almeno uno dei figli presenta il carattere, dà risultati più congruenti (62,435 malati attesi contro 59 effettivi).

D'altra parte si deve pure ricordare che il fattore per le allergopatie ha probabilmente una notevole frequenza nella popolazione. Sebbene statistiche americane, basate sia sulle dirette testimonianze dei pazienti, sia sulle prove cutanee (dati questi però, come affermano Urbach e Gottlieb (1946), assai poco attendibili), riportino valori percentuali notevolmente diversi fra loro, resta tuttavia ben documentato che la frequenza dei soggetti allergopatici nell'intera popolazione è relativamente alta. Infatti accettando il concetto di Vaughan (1939) di « major allergics », e considerando cioè solo le forme conclamate, solitamente subacute o croniche, i valori percentuali variano dal 7 al 15% (Duke 1923, Spain e Cooke 1924, Touton 1925, Bray 1934, Ratner 1937, ecc.); mentre invece allargando l'indagine a tutti quei soggetti che nel corso della vita hanno presentato episodi di natura allergica, anche se sporadici e transitori (« minor allergics »), tali valori salgono al 20-60% (Rowe 1931, Vaughan 1934, Pipes 1937, Service 1939, ecc.).

Riferendoci al nostro materiale si potrebbe pensare che agli allergici conclamati (« major allergics » di Vaughan) corrispondano i soggetti da noi indicati con DD oppure con DR_m (in cui per le particolari condizioni dell'ambiente genotipico o dell'ambiente esterno il fattore si manifesta nettamente), mentre ai soggetti « minor allergics » di Vaughan, oppure ai conduttori normali corrispondano alcuni degli individui da noi indicati come DR_s (nei quali invece il fattore per deficiente penetranza o per varia espressività non è in grado di realizzare la forma o può soltanto condurre a manifestazioni fruste). Data la relativamente alta frequenza del gene nella popolazione ne risulterebbe pertanto che:

1. molti matrimoni malato \times sano non sono $DR_m \times RR$, ma $DR_m \times DR_s$, oppure $DD \times RR$ oppure ancora $DD \times DR_s$;
2. alcuni matrimoni sano \times sano con progenie affetta non sono $DR_s \times RR$, ma $DR_s \times DR_s$.

Tutte queste condizioni tendono a spostare a favore dei malati il rapporto malati: sani, quale risulta dall'applicazione sia del metodo dei fratelli, sia del metodo aprioristico.

Circa il secondo punto le nostre osservazioni sarebbero in accordo con quanto è già noto: così Giani (1927), Bray (1928), Hanhart (1934) riportano alberi genea-

logici nei quali la pollinosi mostra una netta prevalenza sulle altre allergopatie.

Si potrebbe pensare che la osservata prevalenza della pollinosi nel nostro materiale sia da attribuire al fatto che essa tra le forme allergiche conclamate è la più diffusa e la più facile a diagnosticare. Non è però da escludersi del tutto l'ipotesi che tale prevalenza sia l'espressione di una determinata costituzione idiopatica. Tuttavia il materiale da noi esaminato non ci permette di giungere in merito ad una conclusione definitiva.

Bibliografia

- ADKINSON J., *Genetics* 5, 363, 1920.
 BALLYEAT R. M., *Am. J. Med. Sci.* 176, 332, 1928. *Ann. Int. Med.* 5, 713, 1931.
 BRAY G. W., *Brit. Med. J.* 1, 384, 1930. *J. Allergy* 2, 205, 1931. *Recent Advances in Allergy*, Blakiston Ed., Philadelphia, 1934. *Brit. Med. J.* 1, 751, 1936.
 BUCHER C. S. and KEELER C. E., *J. Allergy* 5, 611, 1934.
 COOKE R. A. and VANDER VEER A., *J. Immunol.* 1, 201, 1916.
 DRINKWATER H., *Brit. Med. J.* 1, 88, 1909.
 DUKE W. W., *J. A. M. A.* 80, 1835, 1923.
 FANTHAM H. B., *S. Afr. J. Sci.* 22, 400, 1931.
 FITCH R., *Eugen. News* 17, 88, 1932.
 FLOYER J., citato da Gates.
 FREEMAN E. A., *Proc. Roy. Soc. Med.* 13, 129, 1920.
 GAREL D., *Das Heufieber*, Munchen, 1906.
 GATES R. R., *Human genetics*, vol. II, The Macmillan Co. Ed., New York, 1946.
 GIANFERRARI L. e CANTONI G., *Manuale di genetica*, Vallardi Soc. Ed., Milano 1945.
 GIANI E., *Rass. Clin. Scient.* 5, 1, 1927. *Atti Memor. Soc. Lomb. Med.* 1, 1, 1933.
 HANHART E., *Deutsch. Med. Wschr.* 60, 1110, 1934. Relazione al 1° Congresso internazionale degli Allergisti, Zurigo, 23-29 sett. 1951.
 JMENEZ DIAZ C. e OJEDA V., *Rev. Clin. Espan.* 3, 504, 1941.
 PIPES D. M., *South. Med. J.* 30, 1012, 1937.
 RACKEMANN F. M., *Arch. Int. Med.* 71, 107, 1943.
 RATNER B., *J. Allergy* 8, 273, 1937.
 RATNER B., and ABRAMSON H. A., *Trans. N. Y. Acad. Scie.* 4, 45, 1941.
 RATNER B. and GREENBURGH J. E., *J. Allergy* 3, 149, 1932.
 RATNER B., SILBERMAN D. E. and GREENBURGH J. E., *J. Allergy* 12, 272, 1941.
 RICHARDS M. H. and BALLYEAT R. M., *Genetics* 18, 129, 1933.
 ROWE A. H., « Food allergy », Lea Ed., Philadelphia, 1931.
 SACHSSE H., *Zeitschr. Konst-lehre* 22, 165, 1938.
 SANGIORGI P., *La pollinosi*, Collana di monografie sull'allergia, I quaderni dell'allergia Ed., Milano 1937.
 SCHEPPEGRELL W., *Publ. Health Rpts.* 35, 2241, 1920.
 SCHMIDT-KEHL L., *Arch. Rass. Ges. Bibl.* 27, 175, 1933.
 SCIMONE V., *La Clin. Med. It.* 62, 280, 1931.
 SENNERTUS, citato da Gates.
 SERVICE W. C., *J. A. M. A.* 112, 2034, 1939.
 SMITH A. E., *Arch. Int. Med.* 41, 472, 1928.
 SPAIN W. C. and COOKE R. A., *J. Immunol.* 9, 521, 1924.
 STILES K. O. and JOHNSTON E. J., *J. Allergy* 17, 11, 1946.
 TOUTON K., citato da URBACH e GOTTLIEB.
 URBACH E. and GOTTLIEB P. M., *Allergy*, Heinemann Ed., London, 1946
 VAUGHAN W. T., *Practice of allergy*, Mosby Ed., St. Louis, 1939.
 WIENER A. S., ZIEVE I. and FRIES J. H., *Ann. Eugen.* 7, 141, 1936.
 ZIEVE I., WIENER A. S. and FRIES J. H., *Ann. Eugen.* 7, 163, 1936.

RIASSUNTO

Gli A.A. dall'esame di un gruppo di alberi genealogici di soggetti con allergopatie concludono che nel materiale di loro osservazione le allergopatie si comportano come forme dominanti monomere a scarsa penetranza. Propongono poi una spiegazione del relativo eccesso di malati nei matrimoni discordanti e della notevole incidenza di forme pollinosiche.

RÉSUMÉ

Après l'examen d'un groupe d'arbres généalogiques où il s'agit des sujets allergopathiques, les A.A. concluent que les allergopathies se comportent comme des formes dominantes monomères avec une insuffisante pénétrance. Ils proposent ensuite une explication des nombreux cas des malades dans les mariages discordantes et de la fréquence des formes qui proviennent du pollen.

SUMMARY

The Authors from the examination of a group of pedigrees belonging to subjects with allergopathies conclude that in their observations allergopathies behave like monomeric dominant forms with little penetrance. Afterwards they propose an explanation of the relative excess of sick persons in the discordant marriages and of the remarkable incidence of pollinosis.

ZUSAMMENFASSUNG

Die V. auf Grund umfangreicher Familienforschungen bestätigen das die allergischen Erkrankungen einen einfach dominanten Erbgang mit weniger Durchdringung beweisen. Sie schlagen dann eine Erklärung vor für die relativ übermäßige Anzahl von Kranken die bei den diskordanten Ehen der betrachteten Sippen bemerkt worden ist und über die bedeutende Häufigkeit von Blütenstaubeskrankheiten.