



## Tre Coppie di Gemelle in Tre Generazioni Successive Nate da Madri Gemelle

G. Andreano<sup>1</sup>, M. Dobosz<sup>2</sup>, I. Boschi<sup>2</sup>, L. E. Ruscitti<sup>1</sup>, A. Liberti<sup>1</sup>,  
D. Casa<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servizio di Genetica Medica, Università degli Studi "La Sapienza" di Roma"; <sup>2</sup>Istituto di Medicina Legale e delle Assicurazioni, Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma

**Abstract.** It is generally held that there are genetic factors for dizygotic (DZ) twinning, but the pattern of inheritance is far from clear.

We report on a rare pedigree with three sets of spontaneous DZ female twin births in three successive generations. To our knowledge no similar pedigrees have been reported in literature.

Zygosity determination in three pairs of twins was performed with ABO, MN and Rh blood groups from erythrocytes and with STR analysis from samples of saliva.

In our pedigree, the direct transmission of the DZ twinning through the maternal line seems show an autosomal dominant pattern of inheritance. We believe that the inheritance of DZ twinning appears to be recessive in most case and autosomal dominant only in rare instances. It is plausible with the hypothesis that the expression of the dizygotic twinning trait in a mother shows a genetic heterogeneity.

**Key words:** Twins, Dizygotic twinning, Zygosity determination, STR analysis, Pedigree study, Autosomal dominant

## INTRODUZIONE

Sebbene le ricerche sui gemelli siano numerose e importanti non è stata ancora trovata la soluzione del fondamentale problema della loro origine. È generalmente condivisa la tesi, basata sulla familiarità e sulla diversa frequenza che hanno le nascite gemellari nelle diverse etnie, che la gemellogenesesi sia influenzata dal genotipo. Ma è ancora controverso se l'ereditarietà riguardi i soli gemelli DZ, opinione che sembrerebbe prevalente, o valga anche per quelli MZ [1]. È del pari controverso se l'ipotetico fattore ereditario sia trasmesso esclusivamente dalla madre [23] o anche dal padre [16]. Ancora più grandi sono infine le incertezze relative al modello di

trasmissione dell'eventuale fattore G (gemellogenetico) proposto dal Prof. Gedda [6].

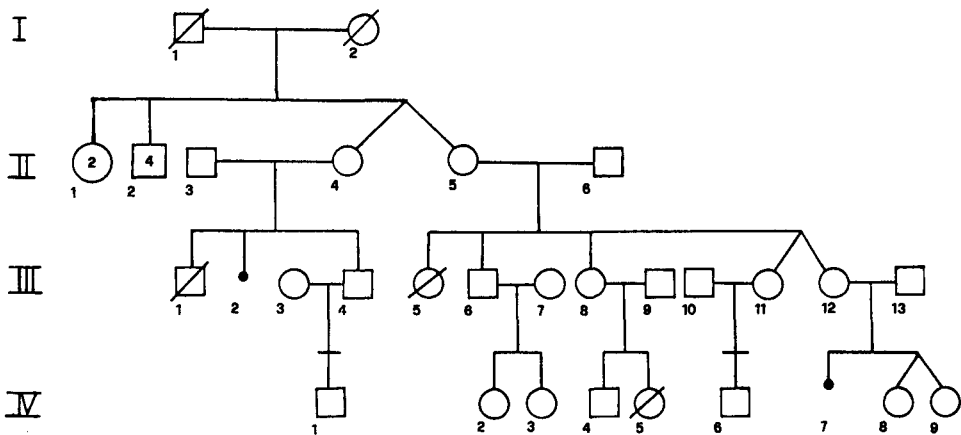
Il riscontro di una maggiore frequenza di nascite multiple da donne sottoposte ad induzione artificiale dell'ovulazione mediante gonadotropine (hCG e hMG), ha fatto supporre a Milhan [12] che la gemellazione DZ spontanea dipenda dalla eccessiva produzione di gonadotropine da parte dell'ipofisi materna. A conforto della sua tesi Milhan ha trovato che il peso dell'ipofisi aumenta con la parità e con l'età della donna. D'altro canto le ricerche epidemiologiche avevano da tempo dimostrato che le donne multipare hanno una frequenza di parti gemellari DZ più elevato di quello delle primipare della stessa età e che tale frequenza aumenta con l'età della donna (picco a 37 anni). Anche la dimensione dell'ipofisi, sempre secondo le ricerche di Milhan, sarebbe maggiore nelle donne negre rispetto alle donne bianche; anche in questo caso gli studi epidemiologici avevano evidenziato che la frequenza dei gemelli DZ è doppia negli Africani rispetto agli Europei.

Derom e coll. [5] hanno evidenziato che l'induzione artificiale dell'ovulazione (AIO) aumenta non solo la frequenza dei gemelli DZ ma anche quella dei gemelli MZ. In molti studi gemellari era già stato osservato che nella stessa famiglia si possono verificare sia gemellanze MZ che DZ [7, 16, 19]. Anche nei parti plurimi indotti, la frequenza dell'evento MZ è superiore a quella attesa sulla base dei dati popolazionistici. Sembra pertanto che l'ipotesi avanzata da Gedda circa l'esistenza di un unico fattore gemellogenetico (fattore G) sia molto fondata.

**CASISTICA**

Abbiamo osservato una famiglia con tre coppie di gemelle in tre diverse generazioni: le madri delle due ultime coppie erano a loro volta gemelle.

L'albero genealogico ed il relativo protocollo è riportato nella figura 1.



**Fig. 1 - Albero genealogico.**

- I-2: deceduta ad 89 anni. Ha avuto sette gravidanze di cui sei singole (4M e 2F) ed una, l'ultima, gemellare, all'età di 38 anni. Non risulta che abbia assunto farmaci nel corso dell'ultima gravidanza. Il parto gemellare è stato spontaneo, la placentazione era dicorionica.
- II-4: vivente, 71 anni, in buona salute. Ha avuto tre gravidanze una delle quali abortiva. Il primo nato (III-1) è deceduto a 23 anni per la leucemia.
- II-5: vivente ha 71 anni; è in buona salute. Menarca a 14 anni, menopausa a 46 anni, le mestruazioni sono state sempre regolari. Ha avuto quattro gravidanze di cui tre singole ed una gemellare. La prima nata (III-5) era affetta da spina bifida ed è morta a 3 mesi di età. Dalla seconda e dalla terza gravidanza sono nati rispettivamente un maschio ed una femmina sani (quest'ultima ha avuto però una bambina affetta da atresia delle coane nasali che è morta improvvisamente a 1 anno di età). L'ultima gravidanza, quella gemellare, si è avuta a 33 anni. Durante questa gravidanza non risulta che la donna abbia assunto farmaci. Il parto è stato spontaneo, la placentazione era dicorionica.
- III-11: ha attualmente 37 anni ed è in buona salute. Ha avuto una sola gravidanza singola.
- III-12: ha 37 anni; è in buona salute. Menarca a 13 anni, mestruazioni regolari. Ha avuto due gravidanze: un aborto di sesso maschile all'età di 32 anni, ed un parto gemellare all'età di 34 anni. Non ha assunto farmaci in quest'ultima gravidanza. Il parto è avvenuto mediante taglio cesareo, la placentazione era dicorionica.
- IV-8: peso alla nascita 2450 grammi. Sviluppo psicosomatico normale. Attualmente ha 3 anni e sta bene.
- IV-9: peso alla nascita 3200 grammi. Sviluppo psicosomatico normale. Attualmente ha 3 anni e sta bene.

## DETERMINAZIONE DELLO ZIGOTISMO

Nelle prime due coppie gemellari (II-4; II-5) e (III-11; III-12) la diagnosi di zigotismo è stata fatta sui gruppi sanguigni ABO, Rh ed MN.

Entrambe queste coppie sono risultate dizigotiche (vedi Tabella 1). La discordanza, nella prima coppia, era relativa ai sistemi Rh ed MN: II-4 aveva gli antigeni Ee e MN; II-5 aveva gli antigeni ee e NN. La discordanza, nella seconda coppia, riguardava invece il solo sistema Rh: III-11 aveva gli antigeni Cc e Ee mentre III-12 aveva gli antigeni CC e ee.

**Tabella 1**

Campione	Antigeni eritrocitari		
	ABO	CcDEe	MN
II-4 (sangue)	0	CcDEe	MN
II-5 (sangue)	0	CcDee	NN
III-11 (sangue)	0	CcDEe	MN
III-12 (sangue)	0	CCDee	MN

Per la terza coppia (IV-8; IV-9) la diagnosi di zigotismo è stata effettuata sul DNA estratto da cellule della mucosa orale. Sono stati analizzati i polimorfismi del tipo STR

(Short tandem repeat) relativi al gene MBP (Myelin Protein Basic) che si trova nel locus 18q22-qter, e al gene vWF (Von Willebrand Factor) che si trova nel locus 12p12-12pter.

La sequenza di basi ripetuta nel primo gene è TGGA [20]; quella del secondo gene è TCTA [10].

Anche questa coppia è risultata dizigotica (Tabella 2) per la presenza di alleli differenti nei loci esaminati. Nel gene MBP la gemella IV-8 aveva gli alleli 5 e 7; mentre la cogramella IV-9 aveva gli alleli 5 e 6. Nel gene vWF la prima gemella aveva gli alleli 15 e 18; mentre la seconda aveva gli alleli 14 e 18.

**Tabella 2**

Campione	GENI	
	MBP (18q22-qter)	vWF (12p12-12pter)
IV-8 (saliva)	5-7	15-18
IV-9 (saliva)	5-6	14-18

## DISCUSSIONE

Riteniamo di segnalare questa osservazione per la sua rarità sia perché la gemellazione si è ripetuta in tre generazioni consecutive della stessa famiglia, sia perché le tre coppie sono concordemente dizigotiche (DZ) e bifemminili. La rarità dell'osservazione sembra essere confermata dalla circostanza che non ci è riuscito di trovare, nella letteratura, segnalazioni analoghe.

Abbiamo tuttavia cercato di stimare la probabilità di una gemellazione dizigotica bifemminile ripetuta in tre successive generazioni nel modo seguente:

1. La frequenza del primo evento gemellare è stata calcolata sulla base della frequenza europea di gemellazione DZ che, secondo Bulmer [1], è di 8 su 1000 parti; sulla base di questa frequenza, poiché il rapporto di composizione per sessi attribuisce alle coppie bifemminili un quarto del totale delle coppie DZ, è plausibile stimare la frequenza della prima coppia DZ bifemminile in 0.002.
2. Per la frequenza del secondo evento gemellare abbiamo utilizzato le ricerche di White e Wyshak [23] che attribuiscono alle gemelle DZ un tasso di gemelliparità di 17.1 per 1000. Sulla base di questa frequenza la probabilità che la gemella II-5 avesse una coppia di gemelle DZ sarebbe uguale a 0.017 (probabilità di parto gemellare)  $\times$  0.25 (probabilità di gemellanza bifemminile), ossia: 0.004.
3. Per il terzo evento gemellare occorre considerare che la madre di questa coppia (III-12) non soltanto è una gemella ma è anche figlia di una gemella DZ. Presumibilmente la sua probabilità di avere figli gemelli dovrebbe essere an-

cora più elevata di quella stimata da White e Wyshak. Tuttavia, poiché non disponevamo di dati applicabili alla nostra osservazione, abbiamo utilizzato la medesima stima.

Consequentemente, applicando il teorema della probabilità composta, abbiamo:

$$\begin{array}{r} 0,002 \times \\ 0,004 \times \\ 0,004 = \\ \hline 0,000000032 \end{array}$$

La probabilità risultante, che è di  $3.2 \times 10^{-8}$ , ci sembra così bassa da rendere plausibile l'ipotesi che l'evento osservato non sia causale ma abbia una causa genetica monofattoriale. Tanto più che l'etiologia genetica, almeno per i gemelli DZ, è generalmente ammessa dalla letteratura, ma probabilmente va estesa a tutti i tipi di gemelli. Il prof. Gedda, nel suo fondamentale "Studio dei Gemelli", si esprime infatti nel seguente modo: la convinzione che oggi possediamo basata sull'assenza di cause esterne e su riscontri positivi offerti dalla casistica e dalla statistica è dunque questa: *"la gemellazione dell'uno o dell'altro tipo deve essere attribuita alla presenza di un fattore trasmesso per via genetica, e cioè all'azione di un carattere ereditario"*.

La gran parte degli studi per individuare il modello di trasmissione della gemellogenesi è stata effettuata sui dati provenienti dai registri delle nascite o da informazioni fornite dagli stessi gemelli o dai loro genitori. Queste metodologie non sono esenti da errori di rilevamento [16] e di fatto hanno portato spesso a risultati contrastanti [19].

Non vi sono dubbi che vi sia tendenza familiare alla gemellazione dizigotica. Alcuni Autori sostengono che venga trasmessa solo attraverso la madre [1, 3, 4, 11, 21-23]; altri Autori sostengono che la possa trasmettere anche il padre [8, 16].

Circa il modello di ereditarietà è stata avanzata l'ipotesi che la gemellazione DZ possa essere determinata da uno o più geni recessivi la cui espressione sarebbe limitata al sesso femminile [24]. Anche Bulmer [1] condivide questi modelli di trasmissione.

Altri Autori hanno invece sostenuto l'ipotesi dell'eredità multifattoriale [18] dovuta all'interazione tra fattori genetici e ambientali. Tra questi ultimi, per spiegare situazioni locali con elevata frequenza di nascite gemellari, sono stati proposti l'alimentazione [15, 17] e l'inquinamento ambientale [9]. Una situazione locale particolarmente interessante è stata evidenziata da Nylander [14] che ha trovato nella popolazione degli Yoruba (Nigeria occidentale) un tasso di gemellazione particolarmente elevato (52% di cui circa il 92% DZ).

Nella nostra osservazione, tuttavia, nessuno dei modelli di trasmissione proposti sembra facilmente applicabile.

Un'eredità recessiva implicherebbe che i partner delle tre donne fossero tutti portatori di un ipotetico fattore gemellogenetico; ma nelle loro famiglie non abbiamo rilevato altri casi di nascite gemellari. Né i genitori delle gemelle sono consanguinei. Soltanto tra i coniugi I-1 e I-2, che appartengono entrambi ad una stessa piccola comunità (Paliano-FR), potrebbe essersi verificata una consanguineità d'isolato. Tale consanguineità d'isolato è in ogni caso assente nelle due successive generazioni dal momento che i coniugi provengono da luoghi diversi.

Allo stesso modo è improbabile un'eredità multifattoriale perché è cambiato l'ambiente nel quale sono vissute le gemelle che appartengono alle tre diverse generazioni e quindi è inverosimile la condivisione di specifici fattori ambientali in un arco di tempo così lungo. Inoltre, questo modello di trasmissione mal si concilierebbe con le caratteristiche del nostro albero genealogico.

Scartati questi due modelli di trasmissione avanziamo l'ipotesi che nel nostro caso la trasmissione del fattore gemellogenetico abbia seguito il modello autosomico dominante.

Naturalmente ci rendiamo conto che una singola osservazione non autorizza ad ipotizzare un meccanismo di trasmissione. Ma tenuto conto che di fatto un meccanismo genetico soddisfacente non è stato ancora identificato [19] e condividendo l'opinione di Chenevix-Trench e coll. [2] secondo la quale la gemellazione potrebbe essere un fenomeno eterogeneo, non ci sembra insensato proporre nel nostro caso un meccanismo autosomico dominante.

A conforto della nostra ipotesi segnaliamo la ricerca di Montgomery e coll. [13] che hanno studiato una mutazione del gene autosomico *FecB* (gene della fecondità) nelle pecore "Booroola". Tale mutazione aumenta la frequenza dell'ovulazione e la dimensione della progenie. Questo gene mappa in una regione genomica della pecora sintenica alla regione 4q21-25 del cromosoma umano. È particolarmente interessante rilevare che la mutazione identificata da Montgomery venga trasmessa con meccanismo autosomico dominante.

Un'ultima osservazione può essere fatta sulla nostra famiglia relativamente alla correlazione tra gemellarità ed età materna (maggiore frequenza tra i 30 ed i 40 anni) univocamente affermata dalla lettura. Infatti, sia per I-2, sia per II-5, che per III-12, il parto gemellare è avvenuto, rispettivamente, all'età di 38, 33 e 34 anni.

## CONCLUSIONE

In base alla rara osservazione che presentiamo di tre coppie di gemelle in tre generazioni successive della stessa famiglia riteniamo plausibile includere tra i modelli di trasmissione delle gemellanza DZ anche quello autosomico dominante.

## BIBLIOGRAFIA

1. Bulmer MG (1970): *The biology of twinning in man*. Oxford University Press, Oxford.
2. Chenevix-Trench G, Healey Sue, Martin NG (1993): Reproductive hormone genes in mothers of spontaneous dizygotic twins: an association study. *Hum Genet* 91: 118-120.
3. Dahlberg G (1926): *Twin births and twins from a hereditary point of view*. A.B. Tdens Trycker, Stockholm.
4. Danforth CH (1916): Is twinning hereditary? *Journal of Heredity* 7: 195-202.
5. Derom C, Vlietink R, Derom R, Van den Berghe H, Thiery M (1987): Increased monozygotic twinning rate after ovulation induction. *Lancet* 1: 1236-1238.
6. Gedda L (1951): *Studio dei Gemelli*, Edizione Orizzonte Medico. Roma.
7. Gedda L, Russo O, Capone M (1974): Heredity of twinning in families of MZ twins. *Acta Genet Med Gemellol (special issue)* 23: 18.
8. Greulich WW (1934): Heredity in human twinning. *Am J Physic Antropology* 19: 391-431.

9. Kallen B, Thorbert G (1985): Study of pregnancy outcome in a small area around a chemical factory and a chemical dump. *Environmental Research* 37: 313-319.
10. Kimpton CP, Walton A, Gill P (1992): A further tetranucleotide repeat polymorphism in vWF gene. *Hum Mol Genet* 1: 28.
11. Lenz F (1933): Zur frage der ursachen von zwillingsgeburten. *Archives für Rassen und Gesellschaftsbiologie* 27: 294-318.
12. Milham S (1964): Pituitary gonadotrophin and dizygotic twinning. *Lancet* II: 566 only.
13. Montgomery GW, Crawford AM, Penty JM, Dodds KG, Ede AJ, Henry HM, Pierson CA, Lord EA, Galloway SM, Schmack AE, Sise JA, Swarbrick PA, Hanrahan V, Buchanan FC, Hill DF (1993): The ovine Booroola fecundity gene (FecB) is linked to markers from a region of human chromosome 4q. *Nature Genet.* 4: 410-414.
14. Nylander PPS (1970): The inheritance of dizygotic twinning. A study of 18,737 maternities in Ibadan, Western Nigeria. *Acta Genet Med Gemellol* 19: 36-39.
15. Nylander PPS (1979): The twinning incidence in Nigeria. *Acta Genet Med Gemellol* 28: 261-63.
16. Parisi P, Gatti M, Prinzi G, Caperna G (1983): Familial incidence of twinning. *Nature* 304: 626-628.
17. Peal WJ (1965): East African sources of steroidal components of potential value as hormone precursors. *Proceedings of East African Academy*, III: 9-13.
18. Philippe P (1981): Twinning and the changing pattern of breast-feeding: a possible relationship in a small rural population. *Soc Biol* 28: 167-175.
19. Philippe P (1985): Genetic epidemiology of twinning a population-based study. *Am J Med Genet* 20: 97-105.
20. Polymeropoulos MH, Xiao H, Merrill CR (1992): Tetranucleotide repeat polymorphism at the human myelin basic protein gene (MBP). *Hum Mol Genet* 1 (8): 658.
21. Waterhouse JAH (1950): Twinning in twin pedigrees. *British Journal of Social Medicine* 4: 197-216.
22. Weinberg W (1909): Die Analage zur Mehrlingsgeburt beim Menschen und ihre Vererbung. *Archives für Rassen und Gesellschaftsbiologie* 6: 322-39, 470-82, 609-30.
23. White C, Wyshak G (1964): Inheritance in human dizygotic twinning. *New Engl J Med* 271: 1003-12.
24. Wyshak G, White C (1965): Genealogical study of human twinning. *Am J Public Health* 55: 1586-93.

**Corrispondenza:** Dr. Gennaro Andreano, c/o Servizio di Genetica Medica (*Primario: Prof. D. Casa*), Dipartimento di Medicina Sperimentale, Policlinico Umberto I, Università degli Studi di Roma "La Sapienza", Viale Regina Elena 324, 00161 Roma.