

Università di Firenze (Italia)

Clinica Medica Generale  
(Direttore: Prof. E. Greppi)

II Istituto di Patologia Medica  
(Direttore: Prof. U. Teodori)

Cattedra di Genetica Medica  
(Prof. inc.: U. Bigozzi)

## Studio Genetico sulla Ipertensione Essenziale e sui suoi Rapporti con la Cefalea Vascolare

**P. L. Malfanti, U. Bigozzi, A. Massi, C. Conti**

### Premesse

Tanto l'ipertensione arteriosa essenziale che l'emigrania sono comunemente considerate malattie legate ad un substrato eredo-costituzionale.

Le due affezioni compaiono in gruppi familiari come tare primitive endogene e tendono ad attuarsi come espressioni di patologia ereditaria più o meno tardiva (Greppi, 1964).

Un gene dominante è per alcuni AA. (Weitz, 1923; Hines, 1937; Platt, 1947, 1959, 1961; Søybye, 1948; Morrison e Morris, 1959) responsabile della trasmissione del carattere ipertensione arteriosa essenziale, mentre per altri l'affezione è caratteristicamente legata ad una ereditarietà plurifattoriale (Hamilton et al., 1954; Pickering, 1955; Thomas e Cohen, 1955; Brod, 1960; Miall e Oldham, 1963; Ostfeld e Paul, 1963; Robinson, 1964).

Evidentemente la controversia non è facilmente risolvibile sulla base di studi statistici, dato che lo studio delle curve di distribuzione della pressione arteriosa nella popolazione totale od in gruppi familiari con tara vascolare ha portato i vari studiosi a conclusioni divergenti. Infatti da un lato si è creata una larga corrente di opinioni che concordano con l'ipotesi di Platt, che considera l'ipertensione essenziale come uno specifico disordine ereditario interessante un gruppo di soggetti ben individuabili dal resto della popolazione, mentre per altri sembra valida la concezione di Pickering secondo la quale i valori pressori si distribuiscono, per l'effetto di molteplici fattori ereditari, come una variabile continua al cui estremo superiore si pone, senza limiti precisi, il campo dell'ipertensione.

Per quanto riguarda poi la natura della influenza dei fattori ereditari responsabili della ipertensione arteriosa essenziale è stato prospettato che possano agire deter-

minando una alterazione del patrimonio enzimatico capace di coinvolgere il metabolismo delle catecolamine o dell'angiotensina (Mendlowitz et al., 1964).

Anche per la emicrania esistono numerose osservazioni relative alla ereditarietà del carattere, che sarebbe di tipo dominante monofattoriale autosomico (Hanhart, 1940; Turpin, 1951; Touraine, 1955).

Greppi rileva nel 50% circa della sua casistica, comprendente casi di emicrania tipica e di cefalea vascolare di tipo emicranico (emicrania comune, atipica), la presenza di familiarità dell'affezione e pone l'accento sull'interessante associazione cefalea-ipertensione arteriosa che si può osservare nei singoli individui o, con varie combinazioni, in interi gruppi familiari.

Nel singolo individuo, concordanti sono le osservazioni (Janeway, 1913; O'Hare et al., 1924; Fishberg, 1955) di un preludio cefalalgico giovanile, nel 2°-3° decennio di vita, alla malattia ipertensiva che si attua in genere nel 4° decennio. Il rilievo autorizza a considerare la cefalea vascolare come un criterio clinico selettivo in più per la definizione dello stato pre-ipertensivo (Vancura et al., 1956). Nello studio di casistiche di ipertesi, la cefalea vascolare compare, prima o contemporaneamente alla ipertensione, in alte percentuali: in 4/5 dei casi, secondo Gardner et al., nel 52% secondo Walker (1959), nel 20,5% secondo Moser et al. (1962). La comparsa della cefalea negli ipertesi sarebbe condizionata anche da fattori psicologici, specie di ansietà: infatti l'incidenza della cefalea è maggiore fra gli ipertesi che sono a conoscenza della propria affezione (Stewart, 1953).

Scarse sono le osservazioni riguardanti lo studio genetico dei fattori cefalea vascolare ed ipertensione arteriosa associati. Moser et al., nei soggetti affetti da entrambe le forme, osservano un 35% di casi con storia familiare di ipertensione, un 39% di casi con storia di cefalea, ed un 22% di casi con storia di entrambe.

Abbiamo voluto quindi approfondire lo studio genetico dell'ipertensione arteriosa e dei suoi rapporti con la cefalea vascolare, in margine alla Relazione sulla emicrania di Greppi e Sicuteri, presentata al 65° Congresso di Medicina Interna (Roma, 1964).

### **Materiale e metodo**

La ricerca è stata effettuata in un campione costituito da 110 soggetti dei due sessi appartenenti a varie classi di età ed esplicanti attività lavorative diverse, e costituita pariteticamente da abitanti di centri urbani, industriali e rurali di varia grandezza.

Il gruppo di soggetti in esame è pertanto omogeneo solo per quanto riguarda il carattere ipertensione arteriosa essenziale.

La definizione diagnostica è avvenuta in corso di ricovero o di visita nella Clinica Medica Generale Universitaria di Firenze, presso il Centro Cardiologico della Clinica stessa o nell'Istituto di Semeiotica Medica dell'Università di Firenze.

In questo campione di popolazione, costituente il gruppo dei probandi affetti, è stata ricercata l'eventuale presenza di cefalea vascolare. L'esistenza di ipertensione

arteriosa essenziale e di cefalea vascolare è stata anche ricercata con esame diretto, se possibile, od anamnestico nei genitori, fratelli e figli dei probandi.

Le stesse indagini sono state effettuate in un campione di controllo costituito da 100 probandi non ipertesi, provenienti dagli stessi Istituti, e nei loro familiari.

Il campione di controllo è stato raccolto in modo da ottenere un soddisfacente accordo per età e sesso con il campione sperimentale dei probandi affetti (cfr. Tab. 1).

La proporzione fra fratelli e figli nei due gruppi di familiari esaminati non è significativamente diversa (cfr. Tab. 2).

Tab. 1

	♂			♀			Totali		
	Età a.						♂	♀	Generale
	< 40	40-60	>60	<40	40-60	>60			
Probandi ipertesi	7	15	18	2	34	34	40	70	110
Probandi di controllo	6	12	18	7	30	64	36	64	100

$$\chi^2 = 3,7736$$

$$P > 0,50$$

Tab. 2

	Fratelli	Figli	Totale
Da probandi ipertesi	213 (211,03)	137 (138,97)	350
Da probandi di controllo	279 (280,97)	187 (185,03)	466
<b>Totale</b>	<b>492</b>	<b>324</b>	<b>816</b>

$$\chi^2 = 0,008$$

$$P > 0,90$$

(I numeri fra parentesi indicano le cifre attese nella ipotesi di una distribuzione casuale delle due categorie di parenti tra i due gruppi).

Le famiglie dei probandi ipertesi sono risultate meno numerose, ovviamente solo per quanto riguarda il numero dei fratelli e dei figli, rispetto alle famiglie di probandi di controllo.

Si hanno infatti 3,182 familiari per probando iperteso, contro 4,660 familiari per probando di controllo.

$$(\chi^2 = 29,454;$$

$$P < 0,0001)$$

Per la definizione di ipertensione arteriosa essenziale sono stati seguiti i seguenti criteri: presenza di pressione arteriosa sistolica stabilmente superiore ai 160 mm Hg, e di pressione diastolica stabilmente superiore ai 95 mm Hg, in soggetti in età giovanile, matura, e presenile; negatività della ricerca dei fattori etiologici renali, disendocrini, o di qualsiasi altra natura.

La cefalea vascolare è stata definita sulla base dei criteri restrittivi della emicrania classica (dolore circoscritto, pulsante, a crisi, con aura soggettiva e corteo sintomatologico) e della emicrania comune (accessionalità, assenza di prodromi e di unilateralità, relazioni con cause occasionali) (Greppi e Sicuteri, 1964).

Gli individui sono stati classificati come cefalgici sia che la cefalea fosse presente al momento dell'indagine sia che fosse progressiva.

### Risultati

54 dei 110 probandi ipertesi (49,09%) avevano al momento del controllo, od avevano avuto precedentemente, cefalea vascolare, definita secondo i criteri già enunciati.

Nel gruppo di controllo, costituito da 100 probandi sani esiste un solo caso di cefalea vascolare.

a) *Incidenza della ipertensione arteriosa e della cefalea vascolare nei familiari degli ipertesi e dei normotesi di controllo.*

La percentuale di individui affetti da ipertensione arteriosa è nettamente più elevata tra i familiari di probandi ipertesi che tra quelli di probandi di controllo. Analogamente si comporta la cefalea vascolare.

L'incidenza dell'ipertensione arteriosa e della cefalea nei due gruppi di soggetti è riassunta nelle Tab. 3 e 4.

Da notare la trascurabile incidenza della cefalea (0,75%) e la bassa incidenza della ipertensione arteriosa (4,80%) nei familiari dei probandi di controllo.

Tab. 3

	Familiari		Totale	% di ipertensione
	Senza ipertensione	Con ipertensione		
Da probandi ipertesi	395	175	570	30,70
Da probandi di controllo	634	32	666	4,80
Totale	1029	207	1236	
$\chi^2 = 147,733$	P < 0,0001			

Tab. 4

	Familiari		Totale	% di cefalea
	Senza cefalea	Con cefalea		
Da probandi ipertesi	472	98	570	17,19
Da probandi di controllo	661	5	666	0,75
Totale	1133	103	1236	
$\chi^2 = 99,639$	$P < 0,0001$			

b) *Analisi comparativa della distribuzione delle due affezioni nelle tre generazioni in esame.*

La Tab. 5 riporta i dati relativi ai parenti dei probandi ipertesi, suddivisi a seconda dell'affezione riscontrata nelle tre generazioni.

Nella generazione più giovane (i figli dei probandi) si nota una incidenza di cefalgici molto elevata mentre l'ipertensione è scarsamente rappresentata (5,11%).

Nella seconda generazione (fratelli dei probandi) si ha un netto aumento della

Tab. 5. Familiari di probandi ipertesi

	Totali	Sani	Con cefalea	Con ipertensione	Cef. + ipert.	Tot. affetti
Genitori	220	110 (50,00%)	7 (3,18%)	84 (38,18%)	19 (8,64%)	110 (50,00%)
Fratelli	213	138 (64,79%)	10 (4,69%)	39 (18,31%)	26 (12,21%)	75 (35,21%)
Figli	137	95 (69,34%)	35 (25,55%)	6 (4,38%)	1 (0,73%)	42 (30,66%)

ipertensione e una diminuzione della cefalea; l'incidenza degli individui con le due affezioni associate raggiunge il massimo (12,21%).

Infine nella prima generazione (genitori dei probandi) prevalgono nettamente gli individui affetti da ipertensione e la percentuale dei soggetti affetti arriva al 50%.

Le caratteristiche di comparsa delle due affezioni e della associazione della cefalea ed ipertensione nelle tre generazioni sono state sintetizzate nel grafico seguente (cfr. Fig. 1).

c) *Non casualità della associazione fra cefalea vascolare e ipertensione negli individui e nelle famiglie.*

Per accertare se l'alta incidenza di cefalea vascolare tra i familiari di probandi ipertesi è dovuta ad un legame genetico fra le due affezioni oppure è un reperto casuale perchè fra i nostri probandi sono accidentalmente capitati molti soggetti affetti

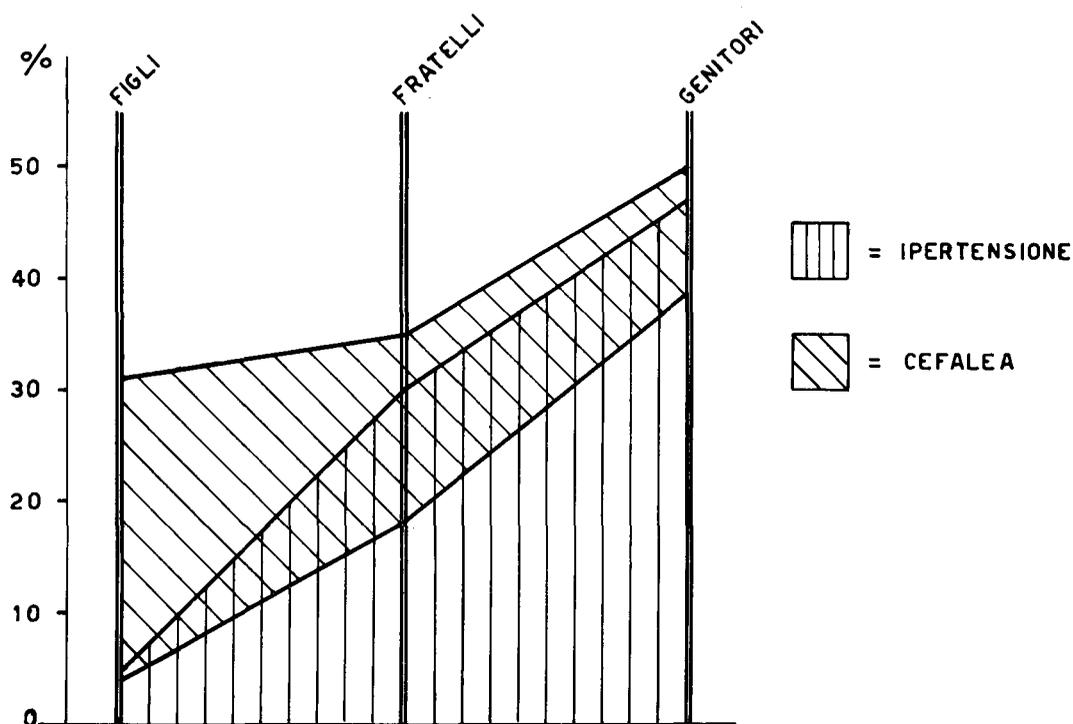


Fig. 1

anche da cefalea, abbiamo eseguito una indagine nei singoli individui e una nelle famiglie.

La prima è sintetizzata nella Tab. 6, dalla quale risulta che tra i familiari dei probandi ipertesi i soggetti affetti da cefalea ed ipertensione associate sono significativa-

Tab. 6. Familiari di probandi ipertesi

	Con cefalea	Senza cefalea	Totale
Con ipertensione	46 (30,087)	129	175
Senza ipertensione	52	343	395
<b>Totale</b>	<b>98</b>	<b>472</b>	<b>570</b>

$\chi^2 = 14,665$

$P < 0,001$

Tra parentesi la cifra attesa nella ipotesi di una associazione casuale di cefalea ed ipertensione.

mente più numerosi di quanti sarebbero attesi in base alla distribuzione casuale dei due caratteri. Questo depono per l'esistenza di un legame genetico fra ipertensione e cefalea vascolare.

Per studiare l'associazione delle due malattie nelle famiglie abbiamo esaminato separatamente i familiari dei probandi ipertesi senza cefalea e quelli dei probandi ipertesi con cefalea, generazione per generazione. I risultati sono riportati nelle Tab. 7 e 8 dalle quali risulta chiaramente che nella III generazione si ha un accordo quasi

Tab. 7

	Sani	Con cefalea	Con ipertens.	Con cef. + ipertens.	Totale
Genitori di probandi ipertesi <i>con</i> cefalea	50	3	41	14	108
Genitori di probandi ipertesi <i>senza</i> cefalea	60	4	43	5	112
Totale	110	7	84	19	220
Fratelli di probandi ipertesi <i>con</i> cefalea	63	3	14	17	97
Fratelli di probandi ipertesi <i>senza</i> cefalea	75	7	25	9	116
Totale	138	10	39	26	213
Figli di probandi ipertesi <i>con</i> cefalea	57	20	2	1	80
Figli di probandi ipertesi <i>senza</i> cefalea	38	15	4	0	57
Totale	95	35	6	1	137

perfetto con l'ipotesi della distribuzione uniforme della cefalea tra i due gruppi, mentre nella I e II generazione esiste una prevalenza di cefalgici fra i parenti di probandi con cefalea, ma la differenza non è statisticamente significativa.

Se l'indagine viene condotta sul complesso di tutti i parenti globalmente considerati la differenza riscontrata diviene statisticamente significativa, ma non è rilevante:

20,35% di cefalgici tra i parenti di probandi con cefalea.

14% fra quelli di probandi senza cefalea.

Considerando che fra i parenti di probandi di controllo la cefalea è presente solo nello 0,75% dei casi (cfr. Tab. 4), si può dedurre che fra i parenti di probandi ipertesi, anche non cefalgici, si riscontra un'incidenza di cefalea estremamente più elevata che nella popolazione di controllo.

Il fatto che fra i parenti di probandi ipertesi con cefalea la percentuale di cefalgici è ancora maggiore indica che probabilmente esistono dei fattori familiari che rendono più facile la estrinsecazione di questo sintomo.

Dalla Tab. 8 risulta anche che l'incidenza della ipertensione tra i familiari non è diversa a seconda che il probando iperteso sia o no anche cefalgico.

Tab. 8

	Genitori		Tot.	Fratelli		Tot.	Figli		Tot.
	Con cefalea	Senza cefalea		Con cefalea	Senza cefalea		Con cefalea	Senza cefalea	
Di probandi ipertesi con cefalea	17 (12,76)	91	108	20 (16,39)	77	97	21 (21,03)	59	80
Di probandi ipertesi senza cefalea	9 (13,24)	103	112	16 (19,61)	100	116	15 (14,97)	42	57
Totale	26	194	220	36	177	213	36	101	137
	$\chi^2 = 3,132$	$P > 0,05$		$\chi^2 = 1,752$	$P > 0,10$		$\chi^2 = 0,00007$	$P > 0,99$	

	Familiari		Tot.	Familiari		Tot.
	Con cefalea	Senza cefalea		Con ipertens.	Senza ipertens.	
Di probandi ipertesi con cefalea	58 (49)	227	285	89 (87,5)	196	285
Di probandi ipertesi senza cefalea	40 (49)	245	285	86 (87,5)	199	285
Totale	98	472	570	175	395	570
	$\chi^2 = 3,992$	$P < 0,05$		$\chi^2 = 0,074$	$P > 0,70$	

Le cifre tra parentesi indicano il numero dei soggetti attesi sulla ipotesi d'una distribuzione uniforme dei caratteri tra i due gruppi.

Dai dati fin qui esposti risulta evidente che l'ipertensione arteriosa essenziale ha una distribuzione familiare e che la cefalea vascolare ha sicuri legami genetici con l'ipertensione, infatti è determinata dagli stessi fattori ereditari (pleiotropismo). Esaminando la distribuzione delle due affezioni nelle tre generazioni (cfr. Fig. 1) si può anche prospettare, in accordo con le osservazioni di Janeway, O' Hare et al., Fishberg, che nei soggetti più giovani la tara familiare si manifesta probabilmente con il sintomo della cefalea, nei più anziani si aggiunge anche l'ipertensione mentre la cefalea tende, nei più vecchi, a scomparire. Concorda con questa ipotesi anche l'osservazione che i probandi ipertesi con cefalea in atto hanno un'età inferiore a quelli con cefalea pregressa (cfr. Tab. 9).

La successione di sintomi sopra menzionata non è tuttavia obbligata; vi sono infatti pazienti che presentano, fino da giovani, ipertensione senza cefalea e altri, delle generazioni più vecchie, affetti da cefalea senza ipertensione.

Poichè abbiamo classificato come cefalalgici anche gli individui con cefalea *pregressa* non avremmo dovuto riscontrare, come invece appare dai nostri dati, una diminuzione di questo sintomo negli individui più anziani; riteniamo che ciò sia dovuto ad un errore in difetto del rilevamento anamnestico della cefalea *pregressa* a carico di quei familiari che non abbiamo potuto interrogare personalmente. Questo appare evidente considerando la II<sup>a</sup> generazione; infatti tra i probandi ipertesi, che abbiamo

Tab. 9

Probandi	N.	Età media anni
Con ipertensione senza cefalea	56	57,37
Con ipertensione e cefalea <i>pregressa</i>	26	58,76
Con ipertensione e cefalea in atto	28	51,77.
Totale	116	

esaminato tutti di persona, la cefalea è stata denunciata nel 49,09% dei casi, mentre tra i loro fratelli, pure ipertesi, tale percentuale scende al 40%.

Similmente è probabile che nella III<sup>a</sup> generazione qualche caso di ipertensione sia sfuggito al rilevamento anamnestico perchè ancora non noto allo stesso interessato.

La possibilità di errori in difetto, inevitabile in questo tipo di ricerche, è comunque contenuta in limiti modesti, perchè l'indagine anamnestica è stata eseguita con la massima cura e, del resto, sono stati egualmente esposti ad essa tanto il campione sperimentale che quello di controllo.

#### d) *Modalità di trasmissione ereditaria.*

Per questa ricerca abbiamo considerato unitariamente la cefalea vascolare e l'ipertensione; l'indagine è stata effettuata sulle fratrie di II<sup>a</sup> e di III<sup>a</sup> generazione del campione sperimentale.

Abbiamo riscontrato una trasmissione diretta da genitori a figli in 93 su 110 fratrie di seconda generazione, e di 36 su 75 fratrie di terza generazione; la differenza fra le due generazioni sembra attribuibile al fatto che nella terza generazione sono presenti molti soggetti giovani, nei quali la malattia può non essersi ancora manifestata.

Tra le fratrie di seconda generazione, comprendenti i probandi, ne esistono 76 con un genitore affetto, 17 con entrambi i genitori affetti, e 17 con entrambi i genitori sani. Questi rilievi (predominanza della trasmissione diretta da genitori a figli e prevalenza di fratrie originate da genitori affetti \*) sono sufficienti per affermare che si tratta di un'eredità di tipo dominante.

\* Infatti in caso di eredità con modalità recessiva dovrebbero predominare le fratrie originate da genitori eterozigoti sani.

La penetranza calcolata nei genitori, che solo 17 volte su 110 famiglie sono risultati entrambi esenti dall'afezione, appare molto elevata (84,5%).

Appunto nella ipotesi di un meccanismo dominante abbiamo riunito le fratrie di seconda generazione con un genitore affetto, con quelle originate da entrambi i genitori sani, considerando uno di questi come portatore del carattere non manifesto per difetto di penetranza.

La Tab. 10 sintetizza l'analisi di fratrie così ottenute, e mostra il confronto del numero degli individui trovati affetti con quello teoricamente atteso, dopo correzione per piccole fratrie secondo Lenz.

È evidente una buona concordanza tra il numero degli individui trovati affetti e quello teorico supposto nella ipotesi che i figli affetti debbano essere il 50%. La penetranza è molto elevata (94%).

Gli stessi calcoli sono stati eseguiti per le 17 fratrie provenienti da genitori entrambi

Tab. 10. Fratrie di seconda generazione

N. componenti	N. Fratrie	Individui			Attesi Affetti (Ipotesi 50%)	Varianza
		Sani	Affetti	Totale		
1	30	—	30	30	30,000	—
2	19	6	32	38	25,327	4,218
3	18	24	30	54	30,852	8,820
4	12	14	34	48	25,596	9,384
5	3	10	5	15	7,743	3,246
6	1	5	1	6	3,048	1,379
7	5	28	7	35	17,640	8,335
8	3	14	10	24	12,048	5,835
9	1	6	3	9	4,509	2,215
12	1	11	1	12	6,001	2,992
Totale	93	118	153	271	162,764	46,424
	Penetranza	= 94%			D.S. = 6,814	

affetti; in questo caso, ammettendo un meccanismo dominante, i figli affetti dovrebbero essere il 75%. I risultati di questa indagine sono sintetizzati nella Tab. 11.

È evidente come la penetranza sia meno elevata, ma tuttavia sempre molto alta anche in questo caso (79%).

Nella terza generazione (cfr. Tab. 5) la penetranza è del 61,5%; il minore valore ottenuto è probabilmente legato al fatto che in un certo numero di giovani il carattere non si è ancora manifestato.

Tab. 11. Fratrie di seconda generazione

N. Componenti	N. Fratrie	Individui			Attesi Affetti (Ipotesi 75%)	Varianza
		Sani	Affetti	Totale		
1	4	—	4	4	4,000	—
2	2	—	4	4	2,200	0,480
3	6	4	14	18	13,710	2,934
4	3	5	7	12	9,036	2,151
7	2	11	3	14	10,500	2,620
Totale	17	20	32	52	40,446	8,185

Penetranza: 79%

D. S. = 2,861

#### e) *Rapporti della malattia con il sesso.*

In tutte le generazioni la cefalea compare più frequentemente fra i soggetti di sesso femminile. Non si ha invece nessuna differenza di sesso per quanto riguarda l'ipertensione. Considerando globalmente cefalea e ipertensione si ha una modesta prevalenza di femmine affette, ma la differenza non è statisticamente significativa.

I dati relativi a queste affermazioni sono riportati nelle Tab. 12 e 13, in cui l'analisi statistica è stata condotta su tutte e tre le generazioni riunite esclusi i probandi, fra i quali si ha una netta prevalenza di femmine che potrebbe essere dovuta ad involontari processi di selezione.

Dall'esame della Tab. 14, la quale riassume il comportamento delle fratrie di seconda e terza generazione con un solo genitore affetto, si può escludere l'ipotesi che il carattere considerato possa essere legato ai cromosomi sessuali.

Non può essere infatti recessivo legato al cromosoma X, perchè da madre affetta e padre sano originano figlie affette, e nemmeno dominante, dato che da padre affetto nascono anche femmine sane.

Tab. 12. Familiari dei probandi ipertesi

	Sani	Con cefalea	Con ipertensione	Con cef. e iper.	Totale
♂	187	18	72	18	295
♀	156	34	57	28	275
Totale	343	52	129	46	570

Tab. 13. Familiari dei probandi ipertesi

	Con cefalea	Senza cefalea	Con iperten.	Senza ipertensione	Affetti	Sani	Totale
♂	36 (50,72)	259	90 (90,57)	205	108 (117,48)	187	295
♀	62 (47,28)	213	85 (84,43)	190	119 (109,52)	156	275
Totale	98	472	175	395	227	343	570
	$\chi^2 = 10,692$ P < 0,01		$\chi^2 = 0,001$ P > 0,90		$\chi^2 = 2,636$ P > 0,10		

I numeri fra parentesi indicano le cifre attese nell'ipotesi di una distribuzione casuale dei caratteri fra i due sessi.

### Conclusioni riassuntive

Lo studio genetico compiuto su di un campione di soggetti affetti da ipertensione arteriosa essenziale ha confermato l'ereditarietà di questa affezione.

Nei singoli individui e nelle famiglie, specialmente nei giovani e con preferenza fra le femmine, la stessa tara ereditaria determina spesso anche la comparsa di cefalea vascolare.

In alcuni gruppi familiari la cefalea vascolare sembra più frequente che in altri. Questo dato di fatto suggerisce l'ipotesi che possano esistere fattori ereditari capaci di facilitare la comparsa di questo evento morboso.

Considerando i dati emersi dallo studio di tre generazioni di familiari dei probandi ipertesi, ci sembra di poter affermare che nei giovani la tara ereditaria si esprime di preferenza come cefalea vascolare, che l'ipertensione compare di solito nell'età matura, mentre, con il passare degli anni, la cefalea tende verosimilmente a scomparire. Questa successione, per quanto frequente, non è però costante e, nelle stesse famiglie, si trovano individui con sola ipertensione e altri, anche anziani, con sola cefalea vascolare.

Si può dunque pensare che le malattie suddette siano determinate, con meccanismo pleiotropico, dagli stessi fattori genetici che possono estrinsecarsi in maniera diversa in rapporto all'età, al sesso e ad altri fattori genotipici.

L'elaborazione statistica delle famiglie studiate suggerisce inoltre che la malattia si trasmetta come carattere dominante monomerico autosomico con penetranza di-

**Tab. 14. Familiari di probandi affetti**

		Sani	Affetti
Nati da padre affetto	♂	41	12
	♀	26	12
Nati da madre affetta	♂	61	33
	♀	47	35

Sono incluse le fratric di 2<sup>a</sup> e 3<sup>a</sup> generazione limitatamente a quelle originate da un solo genitore affetto.

scretamente elevata nei soggetti giovani e molto elevata nei soggetti anziani. L'alta percentuale dei soggetti affetti non ci sembra in accordo con l'ipotesi di un carattere polimerico. D'altra parte l'obiezione (Pickering e altri) che nega una eredità monomerica all'ipertensione essenziale perchè il carattere, studiato quantitativamente, non permette di suddividere gli individui in tre classi di valori, ma determina invece una variazione continua tra valori massimi e minimi, ci sembra di non rilevante significato, quando si consideri che si tratta di un carattere che può avere notevole diversità di espressione a causa di molti fattori genotipici o paratipici.

La cefalea risulta avere una evidente preferenza per il sesso femminile, l'ipertensione invece non ha preferenza di sesso. Considerando complessivamente gli individui comunque affetti da cefalea o da ipertensione esiste una leggera prevalenza del sesso femminile, tuttavia la differenza non è significativa.

Non presumiamo che il nostro campione sia rappresentativo di tutti i casi di ipertensione essenziale e pertanto non intendiamo generalizzare le nostre conclusioni; riteniamo però sufficientemente attentibile l'ipotesi che nell'ambito della ipertensione cosiddetta essenziale si possa circoscrivere la forma avente le caratteristiche cliniche e genetiche sopra indicate, la quale interessa presumibilmente un numero rilevante di individui.

### Riassunto

Lo studio genetico compiuto su di un campione di soggetti affetti da ipertensione arteriosa essenziale ha confermato l'ereditarietà di questa affezione. Nei singoli individui e nelle famiglie, specialmente nei giovani e con preferenza per le femmine, la stessa tara ereditaria determina spesso anche la comparsa di cefalea vascolare. In alcuni gruppi familiari, la cefalea vascolare sembra più frequente che in altri. Questo dato di fatto suggerisce l'ipotesi che possano esistere fattori ereditari capaci di facilitare la comparsa di questo evento morboso.

Considerando i dati emersi dallo studio di tre generazioni di familiari di probandi ipertesi, sembra di poter affermare che, nei giovani, la tara ereditaria si esprime di preferenza come cefalea vascolare, che l'ipertensione compare di solito nell'età matura, mentre con il passare degli anni la cefalea tende a scomparire. Questa successione, per quanto frequente, non è però costante, e, nelle stesse famiglie, si trovano individui con la sola ipertensione ed altri, anche anziani, con sola cefalea vascolare. Si può dunque pensare che le malattie suddette siano determinate, con meccanismo pleiotropico, dagli stessi fattori genetici che possono estrinsecarsi in maniera diversa a seconda dell'età, sesso, ed altri fattori genotipici.

L'elaborazione statistica dei dati ottenuti suggerisce inoltre che la malattia si trasmette come carattere dominante monomerico autosomico, con penetranza discretamente elevata nei soggetti giovani e molto elevata nei soggetti anziani. La cefalea risulta avere una evidente preferenza per il sesso femminile, l'ipertensione invece non ha preferenze di sesso.

### Bibliografia

- BROD J. (1960). Essential hypertension. *Lancet*, **2**: 773.  
FISHBERG A. M. (1955). Hypertension and nephritis. *Lea & Febiger*, p. 798.  
GARDNER J. W., MOUNTAIN G. E., HINES E. A. Jr. (1940). Relationship of migraine to hypertension and to hypertension headaches. *Amer. J. Med. Sci.*, **260**: 30.  
GREPPI E., SICUTERI F. (1964). L'Emicrania. *Relazione 65° Congr. Soc. It. Med. Int.*, Ed. Pozzi.  
HAMILTON M., PICKERING G. W., ROBERTS J. A. T., et al. (1954). The etiology of essential hypertension. The role of inheritance. *Clin. Sci.*, **13**: 273.  
HANHART E. (Cit. da Greppi e Sicuteri).  
HINES E. A. (1937). Hereditary factor in essential hypertension. *Ann. Intern. Med.*, **11**: 593.  
JANEWAY T. C. (1913). Clinical study of hypertensive cardiovascular diseases. *Arch. Intern. Med.*: **12**: 755.  
MENDLOWITZ M., GITLOW S. E., WOLF R. L., et al. (1964). On the integration of factors in essential hypertension. *Amer. Heart J.*, **67**: 397.  
MIALL W. E., OLDFHAM M. A. (1963). The hereditary factor in arterial blood pressure. *Brit. Med. J.*, **12**: 75.  
MOSER M., WISH H., FRIEDMAN A. P. (1962). Headache and hypertension. *J.A.M.A.*, **180**: 301.  
MORRISON S. L., MORRIS J. N. (1959). Epidemiological observations on high blood pressure without evident cause. *Lancet*, **2**: 864.  
O' HARE: J. P., WALKER W. G., VICKERS M. C. (1924). Heredity and hypertension. *Trans. Ass. Amer. Physicians*, **39**: 320.  
OSTFELD A. M., PAUL O. (1963). The inheritance of hypertension. *Lancet*, **1**: 575.
-

- PICKERING G. W. (1955). Genetic factor in essential hypertension. *Ann. Int. Med.*, **43**: 457.
- PLATT R. (1947). Hereditary in hypertension. *Quart. J. Med.*, **16**: 111.
- (1959). The nature of essential hypertension. *Lancet*, **2**: 55.
- (1961). Essential hypertension; incidence, course and heredity. *Ann. Int. Med.*, **55**: 1.
- ROBINSON S. K. (1964). Inheritance in essential hypertension. *Texas J. Med.*, **60**: 562.
- SØBYE P. (1948). Heredity in essential hypertension and nephrosclerosis. Genetic study of 200 propositi suffering from nephrosclerosis. *E. Aaagesen Trans. Copenhagen, Arnold Busck*.
- STEWART I. D. G. (1953). Headache and hypertension. *Lancet*, **1**: 6774.
- THOMAS C. B., COHEN B. H. (1955). The familial occurrence of hypertension and coronary artery disease, with observation concerning obesity and diabetes. *Ann. Intern. Med.*, **42**: 90.
- TOURNAINE G. A. (1955). L'hérédité en médecine. *Masson*, 318.
- TURPIN: (Cit. da Greppi e Sicuteri).
- VANGURA A., CHYTL M., FIALOVA V. (1956). The malignant stage of hypertensive disease. *Acta Med. Scand.-Suppl.*, **312**: 154.
- WALKER C. H. (1959). Migraine and its relationship to hypertension. *Brit. Med. J.*, **5164**: 1430.
- WEITZ W. (1923). Etiology in hypertension. *Klin. Z. Med.*, **96**: 151.

### SUMMARY

A genetic study on a sample of patients suffering from essential hypertension has confirmed the inheritance of this disease. In single individuals and in families, especially in young female subjects, the same hereditary load often leads to the appearance of a vascular headache. In some family groups, the vascular headache seems to occur more frequently than in others. This fact suggests the hypothesis of a possible existence of factors able to favour the appearance of this trouble. After considering the data collected from the study of three generations of relatives of the hypertensive propositi, it seems possible to state that the hereditary load usually develops into vascular headache in young age, and hypertension in old age,

while headache tends to disappear. This pattern, usually frequent, is not quite constant, and, in the same families, it is possible to find subjects affected with hypertension only, and others (also in old age) with headache only. Therefore, it is possible to think that the above-mentioned diseases are pleiotropically determined by the same genetic factors, occurring in different ways, according to age, sex and other genotypic factors. The statistical analysis of the collected data suggests that such disease be inherited as a dominant monomeric autosomal trait, with a higher penetrance in old than in young people. Headache seems to prefer female subjects, while hypertension does not show any sex-preference.

### RÉSUMÉ

L'étude génétique conduit chez un échantillon de sujets atteints de hypertension artérielle essentielle a confirmé le caractère héréditaire de cette affection. Souvent la même tare héréditaire cause aussi l'apparition d'une céphalée vasculaire chez chaque individu et chez les familles, surtout chez les jeunes, préférablement les femmes. Chez quelques groupes familiaux, la céphalée vasculaire semble plus

fréquente que chez quelques autres, ce qui suggère l'hypothèse de l'existence de facteurs héréditaires capables de faciliter l'apparition de ce fait morbide. Après avoir considéré les résultats de l'étude du parenté des probands hypertendus en trois générations, il est possible d'affirmer que la tare héréditaire se manifeste préférablement comme céphalée vasculaire chez les jeunes, et comme hyper-

tension chez les vieux; tandis que la céphalée tend à disparaître avec le temps. Cette succession, en général fréquente, n'est pas constante et, chez les mêmes familles, l'on trouve des sujets atteints seulement d'hypertension, et d'autres, même âgés, atteints de céphalée vasculaire. On peut donc penser que ces maladies soient déterminées, avec un mécanisme pléiotropique, par les mêmes facteurs génétiques qui peuvent se manifester en manières dif-

férentes, d'après l'âge, le sexe et d'autres facteurs génotypiques. L'élaboration statistique des résultats obtenus suggère, en outre, que la maladie se transmet comme caractère dominant monomère autosomique et présente une pénétrance plus élevée chez les jeunes que chez les vieux. La céphalée semble présenter une remarquable préférence pour le sexe féminin; au contraire, l'hypertension n'a pas de préférence de sexe.

### ZUSAMMENFASSUNG

Das genetische Studium an einem von essentiellen Arterien-Bluthochdruck behafteten Versuchssubjekt hat die Erbllichkeit dieses Leidens bestätigt.

Bei einzelnen Personen und in Familien, hauptsächlich bei der Jugend, vorwiegend der weiblichen, löst dieser erbliche Schaden häufig auch Kopfschmerzen aus (Cephalaea vascularis).

Bei einigen Sippen scheint diese Cephalaea vascularis häufiger aufzutreten als bei anderen. Diese Tatsache lässt die Vermutung aufkommen, dass erbliche Faktoren existieren, die imstande sind, das Erscheinen dieser Krankheit zu erleichtern.

Wenn man das Resultat von Versuchen an drei Familien-Generationen, die an Bluthochdruck litten, in Betracht zieht, so lässt sich bestätigen, dass der erbliche Defekt bei der Jugend hauptsächlich als Kopfschmerz auftritt, dass der hohe Blutdruck gewöhnlich im reifen Alter erscheint, während im Laufe der Jahre hat der Kopfschmerz die Tendenz zu verschwinden.

Dieser Verlauf — wenn auch häufig — ist jedoch nicht feststehend; in einundderselben Familien gibt es Fälle mit nur hohem Blutdruck und andere, auch bei älteren Leuten, mit nur Kopfschmerzen.

Man kann also annehmen, dass die obengenannten Krankheiten mit pleiotropem Mechanismus von den gleichen genetischen Faktoren bestimmt sind und sich in verschiedener Weise je nach Alter, Geschlecht und anderen genotypischen Symptomen äussern können. Die statistische Ausarbeitung der untersuchten Familien hat ausserdem ergeben, dass sich die Krankheit als dominierender monomere autosomer Faktor begrenzt eindringlich bei der Jugend überträgt, stark jedoch im Alter.

Die Kopfschmerzen treten vorwiegend beim weiblichen Geschlecht auf, der Bluthochdruck ist jedoch an kein Geschlecht gebunden

Wir behaupten nicht, dass unsere These auf alle Fälle von essentiellen Bluthochdruck anwendbar ist, noch sollen unsere Ausführungen verallgemeinert werden; wir glauben jedoch, zuverlässig annehmen zu können, dass im Bereich des sogenannten essentiellen Bluthochdrucks die Form begrenzt werden kann, die, nachdem man die obengenannten klinischen und genetischen Symptome in Händen hat, ohne weiteres eine grosse Zahl von Fällen betrifft.