

# ACTA GENETICAE MEDICAE ET GEMELLOLOGIAE

---

*Volumen XV*

*N. 1 - Ianuarii 1966*

Istituto di Genetica Medica e Gemellologia  
« Gregorio Mendel », Roma (Italia)  
(Direttore: Prof. L. Gedda)

Clinica Tisiologica dell'Università, Roma (Italia)  
Centro Studi « C. Forlanini » dell'I.N.P.S.  
(Direttore: Prof. A. Omodei-Zorini)

## La predisposizione genetica nella malattia tubercolare (studio su 447 coppie di fratelli ammalati)

**L. Gedda, S. Volta, R. Bresadola, G. Brenci**

### I. Introduzione

La competenza della Genetica Medica abbraccia due principali gruppi di malattie che hanno motivo di essere tenuti nettamente distinti. Da un lato sono collocate le malattie che vengono ereditate come tali, cioè quelle in cui la presenza di un particolare genotipo morboso è condizione necessaria e sufficiente per produrre la malattia qualora il potere di penetranza del genotipo sia sufficiente.

Dall'altro lato, sono collocate le disposizioni ereditarie a contrarre delle malattie che trovano il loro fattore determinante in una noxa dell'ambiente, sia essa microbica, virale, antigenica, chimica, fisica o altra.

In questo secondo caso, l'eredità consiste in un fattore latente di malattia che non si manifesta necessariamente, ma soltanto se le cause esterne specifiche entrano in reazione con l'individuo in dose e tempo tali da incontrare una condizione di reattività che renda possibile e talora fatale l'instaurarsi del processo morboso; tale condizione prende il nome di predisposizione morbosa.

Lo studio dell'eredità disposizionale è importante non solo per la Genetica Medica, ma anche per una moderna concezione della medicina costituzionalistica, in quanto è soprattutto nello studio delle disposizioni che può essere individuato e studiato il concetto di « terreno », cioè nell'ambito di un fenomeno controllato dal genotipo individuale.

Questi sviluppi della nosografia in funzione della Genetica disposizionale riguardano lo studio della tubercolosi come di ogni altra malattia infettiva. Nei riguardi della tubercolosi altri motivi provengono dal settore specifico della medicina tisiologica.

La tisiologia sta attraversando un periodo caratterizzato da una notevole trasformazione della malattia di cui la specializzazione si occupa. L'aspetto più saliente consiste nella minore gravità clinica della tubercolosi (e conseguentemente nel miglioramento della prognosi), provocata dalle nuove possibilità terapeutiche dei metodi profilattici e curativi, specialmente dei chemioterapici (isoniazide, streptomina). La tubercolosi rimane una seria e vasta malattia sociale, ma nel suo aspetto patogenetico ed anatomico-patologico tende a trasformarsi, cioè a diminuire la sua manifestazione obiettiva, o addirittura a non manifestarsi.

Ne fanno fede degli indici statistici che si riferiscono al venticinquennio 1935-1960 e che riguardano la situazione epidemiologica in Italia e in altre Nazioni nei suoi aspetti fondamentali di morbosità, mortalità e infezione.

In Italia, secondo quanto viene segnalato da L'Eltore, la morbosità della tubercolosi si è spostata dall'1,65 all'1,17 ‰; la mortalità, dallo 0,89 allo 0,17 ‰. La mancata proporzione tra la diminuzione altissima della mortalità e quella più modesta della morbosità, dipende in parte dalle migliorate condizioni della diagnosi che, specialmente attraverso il depistaggio schermografico, consente delle possibilità di anticipo un tempo non realizzabili, ma soprattutto dalla maggiore efficienza della cura, e cioè dal conseguimento della guarigione clinica o dalla stabilizzazione del processo che valgono a diminuirne l'incidenza come causa di morte. Per altro, sembra che vi sia ragione di ritenere che le cifre della morbosità siano ancora inferiori al vero di circa un 30%, in quanto la tempestività e l'economicità della cura sono tali che un'aliquota di ammalati si cura privatamente con successo e senza denunciare la malattia. Pertanto, e in genere, si può dire che la trasformazione epidemiologica della tubercolosi riguarda in misura minore la sua morbosità, cioè il suo potere contagioso, ed in misura maggiore l'evoluzione del processo nell'organismo ospite.

Nello stesso senso depongono altri indici clinici come quello della tubercolosi cosiddetta « fatale », e cioè dei processi di tubercolosi polmonare che non valgono a guarigione. La durata media di questi casi in Italia, valutata nel 1939-40 a 3 anni, viene valutata nel 1954-56 a 9 anni. Analogamente, la vita media del malato di tubercolosi è passata, nello stesso periodo, da 9 anni a 27 anni. In un periodo più breve, compreso fra il 1950 e il 1960, i casi di tubercolosi denunciati in Italia tra soggetti viventi in collettività decrescono dallo 0,36 allo 0,17 ‰.

Il decremento quali-quantitativo della tubercolosi è fenomeno comune agli altri Paesi del mondo nei quali le percentuali di decremento della mortalità per tubercolosi, confrontando il biennio 1959-60 con il biennio 1937-39, sono le seguenti: Norvegia 93,0; Paesi Bassi 92,9; Canada 90,9; Svezia 90,6; Irlanda del Nord 90,0; Danimarca 89,7; Nuova Zelanda 89,3; Inghilterra e Galles 87,5; Stati Uniti 87,4; Australia 87,0; Finlandia 86,2; Scozia 85,5; Irlanda 85,0; Giappone 83,3; Svizzera 82,9; Francia 80,7; Spagna 79,2; Cile 78,7; Italia 78,5; Ungheria 78,4; Austria 76,0; Germania Federale 75,6; Belgio 75,2; Portogallo 66,9; Sud Africa 49,8.

Questo sensibile cambiamento nel profilo nosografico della tubercolosi polmonare non interessa solo l'epidemiologia ma anche la Genetica Medica, la quale è interessata a utilizzare i cospicui reperti della malattia ancora reperibili in periodi

recenti, per operare le sue deduzioni ovviamente facilitate da una maggiore evidenza dei reperti e dei quali non si potrà più disporre in seguito. In secondo luogo, se anche la componente causale esogena, per misure profilattiche e curative, diminuisce la sua pericolosità verso la vita umana, ciò non altera lo schema della trasmissione ereditaria della disposizione, anzi ne rende più urgente lo studio come di una qualità negativa che sarà meno facilmente depistabile.

L'attenuazione della tubercolosi da un punto di vista clinico ed epidemiologico diminuisce la dimostrazione della predisposizione morbosa, ma non la sopprime. Avviene cioè un fenomeno rovesciato, ma analogo a quello che attualmente si verifica a proposito delle malattie allergiche, per il fatto che nuove sostanze vengono prodotte per sintesi, le quali finora non ebbero modo di agire sull'organismo umano, rivelandone eventuali intolleranze, idiosincrasie, reazioni allergiche di natura ereditaria. Queste nuove sostanze scoprono l'esistenza di diatesi allergiche latenti e ne permettono lo studio della trasmissione ereditaria che altrimenti sarebbe rimasta ignota. Mentre per le malattie allergiche si passa dall'inapparente all'apparente, per la tubercolosi si tende al passaggio dall'apparente all'inapparente.

Perciò una ricerca sulla componente genetica della tubercolosi, che oggi è ancora possibile sopra un vasto e consistente reperto obiettivo, sembra importante in vista di quella che continuerà ad essere una realtà di fondo più difficilmente esplorabile. Infatti la malattia tubercolare si avvia ad essere non solo una malattia sociale, ma anche e più una predisposizione sociale, fortunatamente contenuta, ma non di meno esistente.

Sollecitati da questi interessi che riguardano, da un lato, il progresso della ricerca genetica nel settore della tubercolosi e l'accertamento dei fattori costituzionali relativi a questa, mentre d'altro lato riguardano il notevole cambiamento epidemiologico e clinico della malattia che stabilisce l'urgenza di studi che in avvenire sarebbero più ardui e forse impossibili, ci siamo preoccupati da parecchi anni di realizzare una ricerca sufficientemente ampia intorno alla genetica della disposizione alla tubercolosi polmonare nell'uomo.

Nel Secondo Simposio Internazionale di Genetica Medica tenutosi a Torino nel 1957 sul tema della Genetica della Tubercolosi e dei Tumori, uno di noi esponeva i risultati fino allora conseguiti attraverso un'indagine condotta in un Sanatorio di Roma. Intorno alla medesima ricerca, e precisamente sul metodo adottato in essa (*The Co-Brother Method in Clinical Genetics*), riferivano due di noi al X Congresso Internazionale di Genetica (Gedda e Volta, 1959). La raccolta di dati e soprattutto l'elaborazione dei medesimi è continuata assiduamente negli anni seguenti, cosicchè un'anticipazione dei risultati finali fu presentata da uno di noi, insieme ad altri dati riguardanti il concetto di predisposizione ereditaria, al Seminario di Genetica Umana Applicata del C.I.O.M.S., che si tenne a Copenaghen nel 1964 (Gedda, 1964).

Siamo ora in grado di precisare gli accertamenti definitivi e quelle che a noi sembrano essere le conclusioni più importanti della nostra ricerca.

## II. Sintesi bibliografica

In una semplice frase scritta nel 1890, cioè appena otto anni dopo la scoperta del bacillo di Koch, può essere reperita la traccia persistente del pensiero della medicina empirica e del sapere volgare durante l'epoca pre-batterica nei riguardi della tubercolosi. La frase è di Bouchard e suona così: « Ce n'est pas le bacille qui fait la maladie, c'est l'organisme ». In questa affermazione della concausalità extra-microbica, non vengono accennate le cause di natura esogena oltre alla batterica, per esempio le anomalie dell'alimentazione, ma vengono affermate essenzialmente le cause endogene.

Per quanto possa sembrare strano, il passaggio dalla nozione di fattori causali endogeni alla nozione di fattori causali ereditari, è stato ostacolato per un tempo non breve dal concetto di costituzione.

Questo concetto, che oggi è piuttosto indicativo per guidare subito la mente verso l'eziologia ereditaria, per lungo tempo servì invece a bloccare uno studio ereditario propriamente detto perchè offriva una risposta sostitutiva e globale che, in un'epoca ispirata dalla concezione morfologica del corpo umano, sembrava sufficiente. Pertanto, prima della scoperta del bacillo di Koch e dopo la scoperta del bacillo venivano sottolineate delle caratteristiche strutture del corpo umano rispettivamente come causa della tubercolosi o come causa della predisposizione alla malattia.

Questo convincimento, paludato sotto le solenni vesti della costituzione, evitava l'errore di considerare la malattia esclusivamente sotto il profilo del microbo, ma non evitava lo sbaglio di cercare i fattori endogeni nei grossolani parametri antropometrici, anzichè negli invisibili fattori del genotipo, anzi lo accreditava.

Per questo motivo, e anche per lo scarso sviluppo della Genetica in seno alla medicina, i patologi e i clinici, per un lungo numero di anni, individuarono il deficit endogeno che favoriva lo sviluppo della tubercolosi, in una costituzione particolare chiamata *habitus phthisicus*, *habitus astenicus*, *abito leptomorfo*, *tipo longineo microsplancnico*, ecc.

Nel periodo successivo, la costituzione apparve, quale effettivamente è, come un falso scopo, se non è considerata come una variabilità individuale a fondamento ereditario.

D'altro lato, fin dal 1892, un fisiologo francese, il d'Arsonval, aveva colto nel segno con una frase che nell'intenzione era paradossale e scettica. Egli scriveva ad un amico: « *Rappelez-vous bien que la chimie est encore trop grossière pour pouvoir nous dire quel est le principe actif d'une substance organique... Quand la chimie nous aura montré pourquoi un ovule ou un spermatozoïde (qui tous se ressemblent) donnent tantôt naissance à un phthisique, tantôt à un siphylitique, à un homme de génie ou un imbécile, elle pourra nous parler de principes actifs...* ».

Seppure in forma confusa e polemica, Arsène d'Arsonval, prima ancora che il mendelismo fosse riscoperto, intravede la strada giusta per studiare la tubercolosi dal punto di vista ereditario, quella della genetica molecolare, che però, a proposito della tubercolosi, a distanza di oltre 70 anni, non è ancora praticabile.

---

Mentre la patologia e la clinica conducevano a fondo lo studio della tubercolosi sul piano fenotipico e nascondevano sotto l'approssimazione costituzionalistica i problemi dell'eziologia ereditaria, questa veniva affrontata in sede di statistica epidemiologica, per esempio da Govaerts (1922) e da Pearl (1936) in America, da Ickert e Benze (1933) e da Geissler (1937) in Germania. Questi autori studiarono sopra un numero ragguardevole di famiglie i figli di genitori entrambi affetti da tubercolosi, i figli con un solo genitore ammalato di tubercolosi e i figli di genitori entrambi sani.

Riferendo a 1 le frequenze rilevate dagli AA. nei figli di genitori entrambi sani, i risultati si presentano come nella seguente tabella, dove, a prescindere dalle differenze quantitative fra risultati americani e tedeschi, si nota il rapporto costante di circa 1 : 2 fra la frequenza della tubercolosi nei figli che hanno un solo genitore ammalato e quelli che ne hanno due. Tale differenza è fortemente indicativa per un condizionamento ereditario della malattia:

	Genitori sani	Un genitore malato	Genitori entrambi ammalati
Govaerts	1,0	2,3	4,0
Pearl	1,0	1,6	4,3
Ickert e Benze	1,0	4,3	7,4
Geissler	1,0	7,0	14,0

Roessle (1940) in un libro sull'anatomia patologica della famiglia riferisce intorno a 65 famiglie delle quali ha dei dati autoptici di almeno tre membri colpiti da tubercolosi ed appartenenti a due generazioni, e intorno a 66 casi di fratelli, fra cui 21 con più di due fratelli. In base ai confronti anatomici e nonostante dei casi molto suggestivi, l'A. ritiene di non aver trovato una prova convincente per affermare una predisposizione ereditaria specifica. Per altro, egli si pone la domanda se il ripetersi della tbc nelle famiglie non possa essere causato dell'influenza di altre malattie — di per sé ereditarie — che provocano la predisposizione. Egli pensa soprattutto al rapporto fra diabete mellito e tbc.

Puffer nel 1944 esaminò il problema dell'influenza della familiarità sull'espressione della malattia tubercolare cercando di separare l'azione della familiarità esogena da quella dovuta alla consanguineità, controllando la frequenza dell'affezione tubercolare sia nel campione familiare composto dai fratelli dei probandi, sia in quello composto dai fratelli dei coniugi dei probandi stessi. Così agendo, Puffer ottiene che, su 2.472 fratelli dei 457 probandi, 231 individui, e cioè il 9,3% dei casi, sono affetti da tubercolosi, mentre sui 1.327 fratelli dei 221 coniugi solo 73, e cioè il 5,5%, risultano malati.

Oltre al parametro della malattia, Puffer esamina, sullo stesso materiale, l'indice di mortalità per tubercolosi ottenendo un risultato analogo al precedente, e cioè una frequenza di mortalità tubercolare pari a  $162,7 \cdot 10^{-4}$  tra i fratelli dei probandi, mentre tra i fratelli dei coniugi la stessa frequenza si riduce a  $92,1 \cdot 10^{-4}$ , dimostrando così

un'effettiva influenza dei legami di consanguineità sul rischio di malattia e sul rischio clinico di morte.

Parallelamente venivano sviluppandosi delle ricerche sperimentali nel settore microbiologico, fra le quali devono essere ricordate quelle di Lurie *et al.* (1940, 1941, 1952, 1953), e fra queste in modo particolare i risultati dell'inalazione di bacilli tubercolari di tipo umano in razze di conigli che avevano dimostrato presenza di individui geneticamente resistenti alla diffusione linfogena o ematogena della malattia e di individui geneticamente recettivi.

Secondo Lurie, Zappasodi e Tickner (1955) le modificazioni della popolazione bacillare nei polmoni dei conigli sensibili, o resistenti, rassomigliano in genere a quelle dei batteri coltivati su un terreno artificiale, nel senso che vi è una fase di rallentamento, un periodo di crescita logaritmica e uno di declino. Dall'inizio dell'infezione all'ottava settimana, l'inibizione alla moltiplicazione bacillare è di 20-30 volte più elevata in una razza di conigli resistente rispetto ad una recettiva. L'inibizione iniziale sarebbe dovuta a fattori ereditari non specifici piuttosto che allo sviluppo più rapido della resistenza acquisita. L'aumento di resistenza più rapidamente acquisita dalla razza resistente, si sovrappone alla resistenza naturale. Nell'animale resistente la distruzione più marcata dei bacilli nei focolai, piuttosto che la fissazione del germe nel punto d'ingresso, sembra essere il meccanismo responsabile dell'assenza di disseminazione dell'infezione. Nelle due razze, la resistente e la recettiva, la maggior parte delle differenze nel comportamento dei bacilli verso l'ospite, sarebbero della stessa natura di quelle che esistono fra due conigli, con la stessa resistenza naturale, ma di cui l'uno sia sotto l'influenza intensa dell'idrocortisone e l'altro no.

Un filone di ricerca molto prezioso fu utilizzato quando la tubercolosi polmonare venne studiata su delle serie non selezionate di gemelli dei due zigotismi, come fecero Diehl e v. Verschuer (1936), Uehlinger e Künsch (1938), Kallmann e Reisner (1943), Vaccarezza e Dutrey (1944), Simonds (1957).

Secondo i canoni della ricerca gemellare fu soprattutto considerata la frequenza della concordanza nella serie delle coppie MZ rispetto alla serie delle coppie DZ. I dati riferiti dai singoli autori che riportiamo in tabella, benchè non siano sempre del tutto equiparabili, dimostrano *ad abundantiam* uno scarto fra coppie MZ e DZ che non può essere spiegato se non con riferimento ad un rilevante condizionamento da parte del genotipo supposto identico nelle coppie MZ e relativamente diverso nelle coppie DZ.

Autori	N. coppie studiate			Tasso di concord. non corretto (%)	
	MZ	DZ	Totale	MZ	DZ
Diehl e v. Verschuer (Germania)	35	99	134	60,0	21,0
Uehlinger e Künsch (Svizzera)	12	34	46	58,3	5,9
Kallmann e Reisner (U.S.A.)	78	230	308*	61,5	18,3
Vaccarezza e Dutrey (Argentina)	20	38	58	65,0	13,0
Simonds (Inghilterra)	41	111	152	26,8	11,5
Complessivamente	186	512	698	53,8	16,2

\* Compresi 16,1% casi di gemelli non di razza bianca.



Due particolari estensioni della ricerca gemellare devono essere segnalate. Quella di Kallmann e Reisner, attraverso il cosiddetto *Twin family method*, che si prefigge di valutare la frequenza della malattia tubercolare nei famigliari delle coppie gemellari studiate, aventi vario legame di consanguineità rispetto al gemello ammalato. I risultati che riportiamo qui di seguito indicano chiaramente che la morbilità tubercolare è proporzionale al grado di consanguineità con il candidato ammalato.

		Popolazione generale	Consanguineità rispetto al caso gemellare					
			Coniuge	Genitori	Fratellastr	Fratelli	Cogenelli DZ	Cogenelli MZ
N. Persone	Totale	—	226	688	42	720	230	78
	Oltre i 14 anni *	—	197,5	676	33,5	534	164	55
Quoziente di morbilità	Senza correzione per l'età	1,08	6,2	16,6	9,5	18,9	18,3	61,5
	Correzione per l'età secondo Weinberg	1,37	7,1	16,9	11,9	25,5	25,6	87,3

\* Correzioni per l'età secondo Weinberg.

La differenza fra l'indice di morbilità dei gemelli MZ (87,3) e dei gemelli DZ (25,6) corrisponde al rapporto 7/2, che è stato confermato dalle successive ricerche di Planansky e Allen (1953) della medesima scuola. Questi AA. si riproposero di studiare la rassomiglianza clinica intracoppia di 73 coppie concordanti di cui 43 MZ e 30 DZ. Tenendo conto delle riserve avanzate da Turpin sulla raccolta di questo materiale, riportiamo di seguito i risultati di Planansky e Allen.

	Numero delle coppie concordanti		Indice di concordanza %	
	MZ	DZ	MZ	DZ
Inizio simultaneo (entro 1 anno)	20	6	46,5	20,0
Carattere delle lesioni iniziali	23	7	53,5	23,3
Progressione della malattia	24	8	55,8	26,7
Fine della malattia	20	18	47,6	60,0

Lo studio della recettività in funzione della consanguineità che si affaccia nell'applicazione del *Twin family method* di Kallmann e Reisner fu portato avanti da Turpin, Sénécal e Schützenberger (1952) sui dati di un'inchiesta realizzata nel 1856

dall'American Medical Association (Bemiss, 1858), la quale riguarda 873 famiglie di consanguinei e 156 famiglie di controllo. Dalla ricerca apparve che più i genitori avevano fra loro rapporti di consanguineità, più aumentava il numero dei tubercolotici fra i figli. Inoltre gli AA., studiando a coppia i figli dei genitori consanguinei e ricercando quale fosse il coefficiente di concordanza di tali coppie, trovarono le seguenti cifre in tre gruppi di famiglie a decrescente consanguineità dei genitori:

- 1° Gruppo (matrimonio fra zio e nipote;  
matrimonio fra cugini primi doppi) . . . . . R = 0,946  
2° Gruppo (matrimonio fra cugini primi) . . . . . R = 0,576  
3° Gruppo (matrimonio fra cugini secondi) . . . . . R = 0,351

Essendo le differenze significative, il rapporto fra grado di consanguineità e frequenza della tubercolosi sembra provato.

Marconi e Marini (1954) portano un contributo originale al problema spostandone il centro dalla concordanza generica alle concordanze specifiche e alla loro interpretazione quantitativa. Indagando su 450 gruppi familiari, essi dispongono l'esperimento in modo da rendere possibile l'utilizzazione del metodo di quantificazione delle concordanze suggerito da Aebly per la gemellologia e, scegliendo come classi di concordanza specifica quelle definite da Monaldi come *omotipia anatomica*, *omotipia clinica*, *omotopia* e *omocronia*, ottengono i seguenti risultati:

	Concordanza %
Concordanza generica	35,3
Omotipia anatomica	32,0
Omotipia clinica	36,9
Omotopia	20,4
Omocronia	3,7

Purtroppo la mancanza di valori tecnici di confronto non consente di utilizzare queste analisi. Nelle conclusioni, infatti, gli AA. utilizzano la sola concordanza generica dimostrando una maggiore concordanza di affezione tra genitori e figli che tra fratelli.

Lowys, Grevolin e Orth (1960) nel sanatorio di Roc-des-Fiz studiano la tubercolosi polmonare in 85 fratrie di bambini mononati (76 di due membri, 9 di tre) in età fra i 5 e i 15 anni. Trovano concordanza clinica per l'inizio nel 17,6% dei casi (le classi considerate sono: inizio acuto, subacuto, insidioso e latente), concordanza nel tipo delle lesioni nel 38,8% dei casi (le classi considerate sono: medesimo tipo di lesione; medesime lesioni associate; medesima topografia; medesima estensione). Il maggior numero di concordanze appartiene alle forme ganglio-polmonari.

Infine occorre accennare alle differenze raziali dello spettro epidemiologico che la malattia tubercolare dimostra, in quanto rappresentano differenze di natura ere-



ditaria fra popolazioni sottoposte a forze selettive differenzianti distribuite nel tempo.

Un significativo lavoro clinico-statistico fondato sul confronto interraziale è quello di M. E. Brailey (1958) dell'Harriet Lane Study che, sulla base di un'ampia casistica formata da 437 bambini bianchi e 892 bambini negri, dimostra come le caratteristiche epidemiologiche e cliniche della tubercolosi siano nettamente diverse nei due gruppi razziali. I dati maggiormente illustrativi sono i seguenti:

	Bianchi %	Negri %
Tasso annuale di reinfezione	0,03	0,33
Compromissione parenchimatosa al momento della reazione positiva (bambini con meno di 5 anni)	17	36
Tasso di mortalità:		
a) Bambini diagnosticati entro il III anno di vita	9	22
b) Bambini diagnosticati tra il IV e il XV anno di vita	0,8	8

I risultati pongono in evidenza una maggiore recettività e gravità nella razza negra, e poichè si tratta di risultati ottenuti su di un campione di bambini in condizioni esogene equiparabili, è consequenziale attribuire la minor resistenza della razza negra al genotipo razziale. Questo dato viene sottolineato anche da altri lavori di tipo epidemiologico e dimostra, sotto il profilo razziale, l'esistenza della predisposizione.

### III. Piano di lavoro

Nello studio della predisposizione genetica alla tubercolosi ci siamo proposti di affrontare l'argomento da un punto di vista popolazionistico, ricorrendo al materiale che un grande Ospedale Sanatoriale come l'Istituto Forlanini di Roma, con rilievi condotti lungo un considerevole numero di anni, avrebbe potuto offrirci.

La nostra ricerca prevedeva lo studio di tutti i ricoveri che ebbero luogo fra il 1935 e il 1960 nell'intendimento di estrarre i casi di ospedalizzazione di più membri di una stessa fratria. Tra questi casi di fratelli ricoverati contemporaneamente, o in tempi differenti, si sarebbero studiate le coppie fraterne, costituite da due fratelli, oppure da due sorelle, oppure da un fratello ed una sorella. Un siffatto materiale offre il vantaggio di una standardizzazione previa delle fratricie in esame, e quindi permette un trattamento dei dati senza bisogno di correzioni relative alle dimensioni delle fratricie.

D'altro lato, il piano di lavoro esige un accurato studio della malattia presso ciascun candidato, cioè dell'anamnesi, dell'esame obiettivo, del reperto radiografico e degli altri esami clinici, come pure del decorso, della terapia ed eventualmente dell'esito e del controllo necroscopico. Questa analisi avrebbe dovuto rivolgersi a ricavare, dai molti elementi, alcune notizie fondamentali, costanti e significative,

in base alle quali avremmo potuto stabilire un confronto tra i due membri della coppia fraterna, accertandone la concordanza oppure la discordanza e il grado di essa.

La ricerca stessa ci orientò per questo studio a prescegliere i seguenti parametri:

- a) *Età* nella quale il processo tubercolare si manifesta;
- b) *Forma clinica* del processo tubercolare in occasione del ricovero;
- c) *Localizzazione* del processo tubercolare nel polmone in base al reperto radiologico.

Per ricavare delle conclusioni aventi un valore genetico il nostro piano prevedeva due confronti.

Il primo confronto era inteso a paragonare la distribuzione delle concordanze e delle discordanze nel campione di coppie fraterne rispetto alla distribuzione ottenuta dai dati individuali casualmente disposti in coppia. Infatti si è pensato che sarebbe stato possibile costruire un campione teorico partendo dallo stesso materiale e calcolando, in base alle frequenze individuali, la frequenza di coppie casuali, concordanti o no, per i parametri considerati.

Verificandosi un eventuale aumento della concordanza nel caso della tubercolosi di fratelli, si sarebbe potuto evidenziare una causalità differenziale, inclusiva della predisposizione genetica dell'ospite.

Essendo però necessario sottoporre tale causalità ad ulteriore vaglio epidemiologico inteso a selezionare quanto dovuto all'ambiente e quanto alla predisposizione genetica, abbiamo previsto un secondo confronto consistente nella suddivisione dei dati elaborati per ciascuno dei parametri in due distinti lotti, quello dei fratelli conviventi e quello dei fratelli non conviventi, intendendo come convivenza la coabitazione dei due fratelli fino all'accertamento della tubercolosi nel secondo colpito.

In questo modo il nostro studio avrebbe permesso di confrontare un ragguardevole numero di coppie fraterne sotto tre parametri clinici di valore fondamentale, suddividendo il materiale relativo a ciascun parametro in due classi epidemiologiche alternative.

In altri termini, si è pensato di realizzare un confronto fra tre distribuzioni, imposte secondo tre parametri clinici riguardanti delle coppie di fratelli tubercolotici conviventi, contro le tre distribuzioni teoriche corrispondenti riguardanti individui tubercolotici conviventi ma accoppiati casualmente, cioè non fratelli. Parallelamente si prevedeva il confronto fra le distribuzioni corrispondenti di coppie di fratelli tubercolotici non conviventi contro le rispettive distribuzioni teoriche di coppie casuali di individui tubercolotici non fratelli e non conviventi.

Tale analisi avrebbe potuto metterci in grado di valutare l'importanza del legame genetico nel caso dei tre parametri clinici considerati, sia in condizioni di convivenza, come di non convivenza.

Quanto poi al peso del fattore genetico nei confronti del fattore epidemiologico esogeno, abbiamo previsto un secondo tipo di analisi fondato sul confronto contemporaneo delle quattro distribuzioni (sperimentale e teorica; di convivenza e di non convivenza) per ciascun parametro.

#### IV. Raccolta del materiale

Il materiale per il lavoro sulla tubercolosi polmonare nei fratelli è stato tratto, come si è accennato, dall'Archivio dell'Istituto C. Forlanini, Ospedale Sanatoriale dell'Istituto Nazionale della Provincia Sociale e Clinica della Tubercolosi dell'Università di Roma, che è il più importante centro scientifico di studi sulla tubercolosi esistente in Italia. Nell'Istituto C. Forlanini vengono ricoverati gli assistiti dell'INPS, che copre il rischio tubercolare dei lavoratori di tutta Italia, sia manuali che impiegati, e dei loro familiari a carico.

Dalla sua inaugurazione avvenuta nel 1935, a tutto il 31 dicembre 1960, furono effettuati nell'Istituto Forlanini 58.872 ricoveri di ammalati affetti da tubercolosi.

Va tenuto presente che una certa aliquota riguarda pazienti che hanno avuto più di un ricovero in date successive, in seguito a trasferimenti vari o dimissioni dopo conseguita stabilizzazione clinica o guarigione, ma con ripresa del male a distanza di tempo. Ora, poichè viene dato un numero di matricola progressivo per ogni nuovo ricoverato, indipendentemente dal fatto che si tratti del primo ricovero o di un rientro, non è possibile stabilire il numero esatto dei nominativi curati.

Questo dato però può ottenersi, con una certa approssimazione, depurando la cifra di 58.872 ricoverati di un 20%, e cioè in base alla percentuale dei primi ricoveri sul totale delle accettazioni di un campione attendibile. Vanno inoltre detratti i pazienti affetti da forme di sola tubercolosi extra-polmonari, in gran maggioranza ossea. Un'altra detrazione di minore entità va fatta per il personale in servizio e per quello collegiato nell'Istituto stesso, il quale è inserito nella numerazione generale; per queste voci si deve detrarre un altro 15% sul totale dei ricoveri. Quindi dalla cifra iniziale di 58.872 ricoveri, si detrae un 35% circa e rimane un totale di 38.266 unità che corrisponde *grosso modo* al numero dei pazienti curati nell'Istituto per tubercolosi polmonare dalla sua fondazione al 31 dicembre 1960.

Per ogni ammalato esistono altrettante cartelle cliniche per quante volte è stato ricoverato; ognuna di esse è segnata con il numero di matricola attribuito, di volta in volta, al paziente.

In ogni cartella sono registrati i seguenti dati: numero di matricola, cognome, nome, data di nascita, data di entrata e dimissione, nonchè la causa della dimissione (guarigione, stabilizzazione, trasferimento, cura ambulatoriale, spontaneo allontanamento, motivi disciplinari, decesso), altre generalità del paziente, diagnosi d'ingresso e diagnosi di uscita, anamnesi familiare, anamnesi personale remota e recente, stato soggettivo all'ingresso, esami obiettivi. Inoltre viene conservato il diario clinico con i risultati degli esami di laboratorio ed il reperto degli esami radiologici eseguiti.

Le cartelle dei malati dimessi sono archiviate seguendo il numero progressivo di matricola. Quelle riguardanti lo stesso paziente sono però riunite assieme e affidate al numero di matricola più alto. All'archivio delle cartelle cliniche dei dimessi, fa riscontro un casellario di cartellini archiviati con ordine alfabetico sui quali sono nome, cognome, paternità, data di nascita e il numero o i vari numeri di matricola (se ha avuto più ricoveri) del paziente.

Per la nostra ricerca abbiamo consultato tutti i cartellini, dalla lettera A alla Z. Si estraevano i cartellini dei pazienti con lo stesso cognome ed eguale paternità; si ricercava allora, servendosi del numero di matricola segnato nel cartellino, le relative cartelle cliniche e si controllavano i dati su di esse riportati per esteso: paternità, maternità, data e luogo di nascita, domicilio, eventualmente anche anamnesi familiari, così da poter accertare un eventuale rapporto di fratellanza. In tale modo si ottennero dei gruppi di cartelle riferentesi a due, tre, quattro, fino a cinque fratelli, ricoverati in sanatorio contemporaneamente o a distanza di tempo.

Lo spoglio dell'Archivio dell'Istituto Forlanini relativamente al periodo 1935-1960 ci portò ad individuare un certo numero di ammalati sui quali fu possibile dimostrare la presenza di un fratello o di una sorella parimenti ricoverati nell'Istituto Forlanini nel periodo indicato. Questi ammalati erano complessivamente 894, e perciò costituivano 447 coppie di fratelli entrambi colpiti da tubercolosi polmonare. Lo spoglio dell'Archivio ci condusse anche a individuare coppie di gemelli e gruppi costituiti da un numero di fratelli superiore a due, ma di questi casi gemellari e superfraterni riferiremo a parte.

Di ogni paziente prescelto si fece un riassunto clinico con i dati essenziali dell'esame clinico, laboratoristico, radiologico, del trattamento e delle diagnosi in entrata ed uscita, e i dati relativi ad ogni coppia fraterna furono paragonati.

## V. Criteri per lo studio clinico del materiale

Come si è accennato precedentemente, i parametri clinici previsti dal piano di lavoro furono i seguenti: età d'inizio, forma clinica e localizzazione polmonare.

È ora necessario esporre le modalità seguite per stabilire ogni parametro nei riguardi dei singoli casi clinici.

### ETÀ D'INIZIO DELLA TUBERCOLOSI

Questo dato non si riferisce alla tubercolosi primaria, ma bensì alla prima manifestazione clinica del processo tubercolare secondario.

Infatti la tubercolosi primaria colpisce con netta prevalenza l'infanzia, ed offre il tipico aspetto del « complesso primario » che, nella gran parte dei casi, evolve a guarigione in un tempo più o meno lungo.

Dal punto di vista anamnestico, per ignoranza o reticenza dei genitori, i dati riguardanti la tubercolosi primaria sono scarsi e spesso imprecisi per quanto riguarda la data d'inizio della malattia e le sue modalità d'insorgenza. Sulle cartelle cliniche è segnata l'esistenza di un complesso primario ed il lato della lesione, ma questo, in assenza di documenti radiografici, è troppo poco per poter fare dei raffronti. La frequente mancanza di radiogrammi in proiezione laterale, rende impossibile una netta localizzazione topografica della malattia. Data quindi l'imprecisione dell'insorgenza, estensione, sede, particolari caratteristici del processo ganglio-polmonare, e consi-

derato il decorso della malattia, salvo eccezioni, favorevole, con prognosi in genere fausta, abbiamo ritenuto poco proficuo un raffronto della fase primaria nella tbc.

Il più ampio e multiforme campo della tbc post-primaria, che per di più si sviluppa normalmente nel giovane e nell'adulto, ci prospettava invece ben maggiori possibilità di proficui confronti. Per altro, va tenuto presente che tutto il lavoro è stato impostato sull'esame delle cartelle cliniche, quindi senza nessuna possibilità di interrogare nè di esaminare personalmente i pazienti.

La tubercolosi polmonare post-primaria è un processo eminentemente cronico, che inizia in modo multiforme, ma poi, con un andamento tipicamente ciclico, attraverso delle *poussées* successive, porta comunemente, almeno negli anni precedenti all'introduzione degli antibiotici, ad una forma di tisi piuttosto uniforme in tutti gli individui, qualora non intervenissero un *exitus* precoce od una guarigione definitiva.

Il rilievo dell'età d'inizio della tubercolosi è stato in genere abbastanza facile e preciso. Per esigenza di raffronto le età d'inizio, intese nel senso sovraesposto, furono divise nei tre gruppi seguenti:

Dai 12 ai 18 anni

Dai 19 ai 30 anni

Dai 30 ai 50 anni.

Tale suddivisione appare giustificata anche dal fatto che ad ogni gruppo di età corrispondono spesso delle forme particolari della tubercolosi polmonare, denotando una particolare reattività dell'organismo.

#### FORMA CLINICA

Della massima importanza, ai fini del nostro studio, è lo stabilire con quale forma si è resa manifesta la tubercolosi polmonare post-primaria nel singolo individuo.

Purtroppo, è proprio nel rilievo di questa voce che abbiamo incontrato le massime difficoltà, per molteplici ragioni. Anzitutto perchè relativamente di rado un paziente affetto da tubercolosi polmonare viene ricoverato in sanatorio al primo manifestarsi della malattia, ed anche quando ciò sia avvenuto, spesso il primo ricovero è stato effettuato in altra località e solo in un secondo tempo l'ammalato è stato trasferito al Forlanini di Roma.

Ne deriva che spesso la diagnosi d'ingresso, segnata sulla cartella, non era quella d'inizio della malattia, la sola che ci interessava, ma si riferiva ad uno stadio successivo. A ciò si aggiunga che in tanti anni dall'apertura dell'Istituto Forlanini in poi, si sono modificati anche i criteri di classificazione della tubercolosi, tanto è vero che neppure oggi, data la complessa multiformità della tubercolosi polmonare, possiamo una classificazione universalmente accettata, nonostante i pregi di quelle più note ed usate, susseguitesì in Italia, di Micheli, Omodei-Zorini, Costantini, Monaldi,

Daddi e Panà. Ciò si riflette nelle dizioni varie usate nelle cartelle cliniche, redatte da capi-reparto che seguono concetti di classificazione diversi.

Abbiamo ritenuto conveniente fare anzitutto una distinzione molto semplice fra tubercolosi ad inizio prevalentemente essudativo e tubercolosi ad inizio prevalentemente produttivo, concetto già prospettato da Aschoff e successivi AA., che trova riscontro nella fondamentale distinzione fra tubercolosi ad elementi nodulari e ad elementi miliari.

In pratica, con particolare riferimento ai concetti di Omodei-Zorini, abbiamo ordinato i nostri casi di tubercolosi polmonare conclamata post-primaria nelle seguenti classi:

I. *Forma Essudativa*, per i casi di tubercolosi polmonare recente ad inizio essudativo, avente come substrato morfologico una ricca essudazione perifocale ed una minima componente di tessuti granulomatosi specifici;

II. *Forma Produttiva*, per i casi di tubercolosi polmonare recente a genesi linfomatogena, avente come substrato morfologico una netta prevalenza di tessuti granulomatosi specifici, con una più o meno marcata reazione fibrosa delimitante;

III. *Non So*, per i casi di tubercolosi polmonare più evoluta, rappresentata dal processo distruttivo della caverna che domina con la sua sintomatologia ed importanza il quadro morboso attraverso le più svariate combinazioni individuali. Tale quadro clinico potendo derivare sia da una forma essudativa come da una produttiva, abbiamo adottato questo terzo criterio di classificazione.

#### LOCALIZZAZIONE

Avendo scartato dal nostro materiale i casi concernenti soltanto quadri di tubercolosi extrapolmonare, la localizzazione di cui ci siamo occupati riguarda soltanto il polmone.

A proposito della topografia delle lesioni iniziali della tubercolosi polmonare post-primaria è ben nota la tipica progressione apico-caudale del processo. Ciò nondimeno si è voluto stabilire l'esistenza di eventuali strette analogie di localizzazione iniziale tra fratelli tubercolotici, precisando quale dei due polmoni risultò ammalato per primo o se, per avventura, fin dall'inizio entrambi i polmoni risultassero colpiti.

Questa diagnosi fu unicamente riservata alla possibilità di un accertamento radiografico e da questo fatto dipende la minore numerosità del materiale per questa ricerca. Le classi considerate furono dunque tre:

Tubercolosi del polmone sinistro

Tubercolosi del polmone destro

Tubercolosi bilaterale.



## VI. Elaborazione dei dati e metodologia

Gli 894 ammalati di cui abbiamo estratto i documenti clinici dall'Archivio dell'Istituto Forlanini furono destinati a costituire tre sottocampioni, in quanto ciascun ammalato era in grado di fornirci delle informazioni circa i tre parametri clinici considerati. Tali sottocampioni riguardano dunque l'età d'inizio, la forma clinica e la localizzazione. Ogni sottocampione fu sottoposto al seguente trattamento:

1) Divisione dei dati relativi alle coppie conviventi da quelli delle coppie non conviventi;

2) Distribuzione dei dati in tabelline a doppia entrata riservate per un lato al fratello 1° ammalato e per l'altro al fratello 2° ammalato. Tale distribuzione avveniva secondo le classi normative dell'informazione e cioè:

Per l'età d'insorgenza,	tre classi:	$\left\{ \begin{array}{l} \text{I} = 12-18 \text{ anni;} \\ \text{II} = 19-30 \text{ anni;} \\ \text{III} = 31-50 \text{ anni.} \end{array} \right.$
Per la forma clinica,	tre classi:	$\left\{ \begin{array}{l} \text{I} = \text{forma essudativa;} \\ \text{II} = \text{forma produttiva;} \\ \text{III} = \text{non so.} \end{array} \right.$
Per la localizzazione,	quattro classi:	$\left\{ \begin{array}{l} \text{I} = \text{sinistra (Sn);} \\ \text{II} = \text{destra (Dx);} \\ \text{III} = \text{bilaterale;} \\ \text{IV} = \text{non so.} \end{array} \right.$

I dati così ordinati vengono esposti nella Tab. I e nelle sottotabelle relative.

Lo scarto fra il numero dei casi della prima e della seconda rispetto alla terza analisi è dovuto alla corrispettiva mancanza della documentazione radiografica occorrente.

Per controllare la prima ipotesi di lavoro, cioè se la consanguineità del rapporto fraterno è in grado di modificare la frequenza della malattia, abbiamo disposto l'esperimento in modo da poter confrontare la frequenza sperimentale delle coppie fraterne rispetto alla frequenza teorica di coppie casuali. Per costruire questo termine di confronto abbiamo dovuto anzitutto calcolare le frequenze individuali.

A tal fine, per ogni sottotabella furono calcolate le frequenze assolute di ogni classe, sommando i dati del primo e del secondo fratello e ricavandone le frequenze relative, come risulta dalla Tab. II.

Dalle frequenze individuali così ottenute siamo risaliti alle frequenze teoriche, considerando che la probabilità di un certo tipo di accoppiamento è determinata dal prodotto delle due probabilità individuali, passando poi alle frequenze assolute attraverso la moltiplicazione del totale delle coppie considerate per le frequenze relative di ogni singolo tipo di coppie. Tali frequenze assolute sono quelle riportate nella Tab. III.

Tab. I. Distribuzioni sperimentali delle coppie fraterne

I. PER CLASSI D'ETÀ

a) Conviventi

b) Non conviventi

		1° Fratello					1° Fratello		
		12-18	19-30	31-50			12-18	19-30	31-50
2° Fratello	12-18	30	61	3	2° Fratello	12-18	6	27	11
	19-30	8	69	20		19-30	11	86	53
	31-50	0	2	5		31-50	2	12	41

2. PER TIPO DI REATTIVITÀ

a) Conviventi

b) Non conviventi

		1° Fratello					1° Fratello		
		Ess.	Prod.	Non so			Ess.	Prod.	Non so
2° Fratello	Ess.	43	14	17	2° Fratello	Ess.	44	18	23
	Prod.	6	32	17		Prod.	12	39	32
	Non so	17	12	40		Non so	12	24	45

3. PER LOCALIZZAZIONE

a) Conviventi

b) Non conviventi

		1° Fratello						1° Fratello			
		Sn	Dx	Bilat.	Non so			Sn	Dx	Bilat.	Non so
2° Fratello	Sn	15	8	9	0	2° Fratello	Sn	17	14	7	1
	Dx	10	16	8	0		Dx	14	19	10	1
	Bilat.	4	4	19	0		Bilat.	7	12	16	0
	Non so	1	1	0	0		Non so	1	0	1	0

**Tab. II. Frequenze individuali**

## I. PER CLASSI D'ETÀ DI INSORGENZA

a) Conviventi			b) Non conviventi		
Età	Freq. ass.	Freq. rel.	Età	Freq. ass.	Freq. rel.
12-18	132	0,3333	12-18	63	0,1265
19-30	229	0,5783	19-30	275	0,5521
31-50	35	0,0884	31-50	160	0,3212
Totale	396	1,0000	Totale	498	1,0000

## 2. PER FORMA CLINICA

a) Conviventi			b) Non conviventi		
Forma	Freq. ass.	Freq. rel.	Forma	Freq. ass.	Freq. rel.
Ess.	140	0,3535	Ess.	153	0,3072
Prod.	113	0,2853	Prod.	164	0,3293
Non so	143	0,3612	Non so	181	0,3635
Totale	396	1,0000	Totale	498	1,0000

## 3. PER LOCALIZZAZIONE CLINICA

a) Conviventi			b) Non conviventi		
Localizz.	Freq. ass.	Freq. rel.	Localizz.	Freq. ass.	Freq. rel.
Sn	66	0,3452	Sn	74	0,3263
Dx	63	0,3318	Dx	75	0,3316
Bilat.	58	0,3053	Bilat.	75	0,3316
Non so	3	0,0177	Non so	2	0,0105
Totale	190	1,0000	Totale	226	1,0000

Tab. III. Distribuzioni teoriche delle coppie fraterne

I. PER CLASSI D'ETÀ

a) Conviventi

b) Non conviventi

2° Fratello	Età	1° Fratello			2° Fratello	Età	1° Fratello		
		12-18	19-30	31-50			12-18	19-30	31-50
	12-18	22	38	6		5	17	10	
	19-30	38	66	10		17	76	44	
	31-50	6	10	2		10	44	26	

2. PER TIPO DI REATTIVITÀ

a) Conviventi

b) Non conviventi

2° Fratello	Forme	1° Fratello			2° Fratello	Forme	1° Fratello		
		Ess.	Prod.	Non so			Ess.	Prod.	Non so
	Ess.	25	20	25		Ess.	23	25	28
	Prod.	20	17	20		Prod.	25	27	30
	Non so	25	20	26		Non so	28	30	33

3. PER LOCALIZZAZIONE

a) Conviventi

b) Non conviventi

2° Fratello		1° Fratello				2° Fratello		1° Fratello			
		Sn	Dx	Bilat.	Non so			Sn	Dx	Bilat.	Non so
	Sn	11	10	10	0		Sn	13	13	12	1
	Dx	10	11	11	0		Dx	13	12	11	1
	Bilat.	10	11	11	0		Bilat.	12	11	10	1
	Non so	0	0	0	0		Non so	1	0	1	0

**Tab. IV. Concordanza e discordanza delle coppie fraterne**

1. PER CLASSI DI ETÀ

a) Conviventi

b) Non conviventi

	Distribuzione sperimentale		Distribuzione teorica			Distribuzione sperimentale		Distribuzione teorica	
	F	%	F	%		F	%	F	%
C	104	52,53	90	45,46	C	133	53,41	107	42,97
D <sub>1</sub>	91	45,96	96	48,48	D <sub>1</sub>	103	41,37	122	49,00
D <sub>2</sub>	3	1,51	12	6,06	D <sub>2</sub>	13	5,22	20	8,03
T	198	100,00	198	100,00	T	249	100,00	249	100,00

$\chi^2 = 9,19^*$

$\chi^2 = 11,73^{**}$

2. PER TIPO DI REATTIVITÀ

a) Conviventi

b) Non conviventi

	Distribuzione sperimentale		Distribuzione teorica			Distribuzione sperimentale		Distribuzione teorica	
	F	%	F	%		F	%	F	%
C	115	58,08	68	34,34	C	128	51,40	83	33,33
D <sub>1</sub>	49	24,75	80	40,41	D <sub>1</sub>	86	34,54	110	44,18
D <sub>2</sub>	34	17,17	50	25,25	D <sub>2</sub>	35	10,06	56	22,49
T	198	100,00	198	100,00	T	249	100,00	249	100,00

$\chi^2 = 49,61^{***}$

$\chi^2 = 37,51^{***}$

3. PER LOCALIZZAZIONE

a) Conviventi

b) Non conviventi

	Distribuzione sperimentale		Distribuzione teorica			Distribuzione sperimentale		Distribuzione teorica	
	F	%	F	%		F	%	F	%
C	50	52,63	33	34,74	C	45	39,83	35	30,97
D <sub>1</sub>	30	31,58	42	44,21	D <sub>1</sub>	51	45,13	50	44,25
D <sub>2</sub>	14	14,74	20	21,05	D <sub>2</sub>	15	13,27	26	23,01
D <sub>3</sub>	1	1,05	0	0,00	D <sub>3</sub>	2	1,77	2	1,77
T	95	100,00	95	100,00	T	113	100,00	113	100,00

$\chi^2 = 13,49^{**}$

$\chi^2 = 7,53^*$

\* =  $p < 5\%$

\*\* =  $p < 1\%$

\*\*\* =  $p < 1\%$

Per procedere ad una valutazione statistica fra la distribuzione teorica e la distribuzione sperimentale e per ovviare alle deviazioni che possono verificarsi nelle classi simmetriche (specie per l'età), abbiamo raggruppato e sommato fra loro le classi che, ai fini del nostro studio, possono essere considerate identiche secondo lo schema seguente di una tabella a doppia entrata analoga a quelle illustrate nelle Tabelle I e III.

	1° Fratello		
2° Fratello	x <sub>11</sub>	x <sub>12</sub>	x <sub>13</sub>
	x <sub>21</sub>	x <sub>22</sub>	x <sub>23</sub>
	x <sub>31</sub>	x <sub>32</sub>	x <sub>33</sub>

$$C = x_{11} + x_{22} + x_{33}$$

$$D_1 = x_{12} + x_{21} + x_{23} + x_{32}$$

$$D_2 = x_{13} + x_{31}$$

In questo modo è possibile una valutazione della concordanza intracoppia attraverso le nuove classi C, D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, dove la classe C rappresenta la somma delle classi di coppie formate da individui che hanno modalità identiche di espressione; la classe D<sub>1</sub> la somma delle classi di coppie formate da individui che differiscono fra loro per una sola modalità di espressione; la classe D<sub>2</sub> la somma delle classi di coppie formate da individui che differiscono fra loro per due modalità di espressione. Operando in questo modo sulle distribuzioni sperimentali e teoriche dei conviventi e dei non conviventi, si ottengono i valori indicati nella Tab. IV e, attraverso il confronto mediante il calcolo del  $\chi^2$ , è possibile stabilire la significatività delle differenze tra distribuzioni come risulta dai valori in calce alla tabella stessa.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Per ragioni di analogia con quanto attuato per i parametri precedenti, nel parametro tipo di reattività, la classe dei *Non so* è stata considerata come ordinata gerarchicamente alle altre, dando quindi essa stessa origine a concordanze e discordanze.

Se si pensa che alle coppie non concordanti che possono essere state accolte nella classe *Non so* × *Non so* si contrappongono le coppie non discordanti attribuite alle classi *Non so* × *Ess.*, *Non so* × *Prod.*, *Prod.* × *Non so* e *Ess.* × *Non so*, si comprende che l'equilibrio dell'esperimento non è alterato.

Quanto detto è dimostrabile attraverso la valutazione delle sole coppie completamente diagnosticabili attraverso i dati delle cartelle cliniche.

Dalle 95 coppie conviventi e dalle 113 non conviventi nelle condizioni sopra descritte si ottengono infatti le seguenti distribuzioni sperimentali:

*Conviventi* E × E : 43; E × P : 14; P × E : 6; P × P : 32

*Non conviventi* E × E : 44; E × P : 18; P × E : 12; P × P : 39

da cui si ricavano le seguenti frequenze individuali:

*Conviventi* E : 106 (0,5578); P : 84 (0,4422)

*Non conviventi* E : 118 (0,5221); P : 108 (0,4779)

attraverso le quali è possibile calcolare le distribuzioni casuali:

*Conviventi* E × E : 30; E × P : 23; P × E : 23; P × P : 19

*Non conviventi* E × E : 31; E × P : 28; P × E : 28; P × P : 26



I confronti attuati tra distribuzioni sperimentali e casuali conducono all'affermazione che, sia nel caso di coppie conviventi che in quello di coppie non conviventi, il legame familiare influisce aumentando il numero delle coppie concordanti. All'interno di questo incremento però non è possibile distinguere quanto questo sia dovuto ad una familiarità esogena (convivenza) e quanto ad una familiarità genetica (consanguineità fraterna).

Per una migliore comprensione del problema possiamo sintetizzare le elaborazioni fin qui condotte attraverso la formula seguente che permette di visualizzare il tipo di informazioni che si possono ottenere dai confronti attuali:

$$C = f(F) = (F_g + F_e)$$

dove C è l'incremento della concordanza, mentre F sta ad indicare che l'incremento stesso è funzione (f) di una familiarità generica che può però supporre scomponibile in una familiarità genetica  $F_g$  ed in una familiarità esogena  $F_e$ .

Per valutare separatamente il peso di  $F_g$  e  $F_e$  abbiamo quindi dovuto ricorrere ad una nuova disposizione sperimentale dei nostri dati al fine di ottenere informazioni del tipo:

$$C = f(F_g) + f(F_e) + f(F_g F_e)$$

e cioè di valutare separatamente il peso dell'azione di  $F_g$  di  $F_e$  e della loro interazione  $F_g F_e$ .

Questa nuova disposizione è stata realizzata distribuendo, per ogni parametro esaminato, i dati sperimentali in una tabella a doppia entrata, in cui orizzontalmente compaiono le due modalità della familiarità esogena valutata attraverso la convivenza e la non-convivenza, mentre verticalmente sono indicate le due modalità dell'accoppiamento « sperimentale » o « casuale » che permettono la stima dell'azione della familiarità complessiva.

Sulla base dei calcoli precedenti possiamo quindi affermare che le coppie concordanti e discordanti dovrebbero essere casualmente:

nei *Conviventi, concordanti*  $(30+19) = 49$  e *non concordanti*  $(23+23) = 46$

nei *Non conviventi, concordanti*  $(31+26) = 57$  e *non concordanti*  $(28+28) = 56$

mentre sperimentalmente abbiamo:

nei *Conviventi, concordanti*  $(43+32) = 75$  e *non concordanti*  $(14+6) = 20$

nei *Non conviventi, concordanti*  $(44+39) = 83$  e *non concordanti*  $(18+12) = 30$

Il confronto tra le distribuzioni di concordanza e discordanza delle coppie casuali e sperimentali, condotto attraverso il test di conformità, dà un valore del  $\chi^2$  pari a 47,59 per le distribuzioni che si riferiscono alle coppie conviventi e 23,93 per le distribuzioni che si riferiscono alle coppie non conviventi.

In entrambi i casi, poiché il confronto si attua con un solo grado di libertà, la probabilità casuale p risulta di molto inferiore a 0,001, cosa che conferma pienamente i risultati ottenuti attraverso la disposizione sperimentale precedente.

Anche nel parametro « localizzazione » compare la classe *non so*, ma essendo praticamente nulle le sue frequenze, riteniamo che le conclusioni a questo riguardo possano essere accettate senza bisogno di verifiche formali.

In questo modo viene resa possibile la stima del valore della familiarità genetica per differenza tra familiarità complessiva e familiarità esogena.

Il metodo di analisi prescelto è stato quello delle medie perchè, a nostro avviso, è il più sensibile. Ne abbiamo reso possibile l'attuazione introducendo la variabile indipendente « concordanza » definita nelle sue classi a pag. 20 ed attribuendo valori 3 alla classe C, 2 alla classe D<sub>1</sub>, e 1 alla classe D<sub>2</sub> ed infine 0 alla classe D<sub>3</sub>. I valori della variabile dipendente « frequenza » restano anche in questa analisi i valori rilevati sulla precedente ricerca per le stesse classi.

La nuova disposizione dei dati e le prime elaborazioni condotte, cioè le medie e le devianze, sono indicate nelle Tab. V, VI, VII, rispettivamente per l'età d'insorgenza, per il tipo di reattività e per la localizzazione.

Tab. V. Età

	Conviventi		Non conviventi		Totali	
	x <sub>1</sub>	y <sub>1</sub>	x <sub>1</sub>	y <sub>1</sub>	x <sub>1</sub>	y <sub>1</sub>
Sperimentali	3	104	3	133	3	237
	2	91	2	103	2	194
	1	3	1	13	1	16
	T	198	T	249	T	447
	$\bar{x}$	2,51	$\bar{x}$	2,48	$\bar{x}$	2,49
	D	56	D	88	D	1,44
Casuali	3	90	3	107	3	197
	2	96	2	122	2	218
	1	12	1	20	1	32
	T	198	T	249	T	447
	$\bar{x}$	2,39	$\bar{x}$	2,35	$\bar{x}$	2,37
	D	71	D	97	D	168
Totali	3	194	3	240	3	434
	2	187	2	225	2	412
	1	15	1	33	1	48
	T	396	T	498	T	894
	$\bar{x}$	2,45	$\bar{x}$	2,41	$\bar{x}$	2,43
	D	128	D	187	D	315

**Tab. VI. Reattività**

	Conviventi		Non conviventi		Totali	
	$x_1$	$y_1$	$x_1$	$y_1$	$x_1$	$y_1$
Sperimentali	3	115	3	128	3	243
	2	49	2	86	2	135
	1	34	1	35	1	69
	T	198	T	249	T	447
	$\bar{x}$	2,41	$\bar{x}$	2,37	$\bar{x}$	2,39
	D	116	D	128	D	244
Casuali	3	68	3	83	3	151
	2	80	2	110	2	190
	1	50	1	56	1	106
	T	198	T	249	T	447
	$\bar{x}$	2,09	$\bar{x}$	2,11	$\bar{x}$	2,10
	D	116	D	136	D	253
Totali	3	183	3	211	3	394
	2	129	2	196	2	325
	1	84	1	91	1	175
	T	396	T	498	T	894
	$\bar{x}$	2,25	$\bar{x}$	2,24	$\bar{x}$	2,24
	D	2,42	D	273	D	515

**Tab. VII. Localizzazione**

	Conviventi		Non conviventi		Totali	
	$x_1$	$y_1$	$x_1$	$y_1$	$x_1$	$y_1$
Sperimentali	3	50	3	52	3	102
	2	30	2	51	2	81
	1	14	1	15	1	29
	0	1	0	2	0	3
	T	95	T	120	T	215
	$\bar{x}$	2,36	$\bar{x}$	2,27	$\bar{x}$	2,31
Casuali	3	33	3	40	3	73
	2	42	2	54	2	96
	1	20	1	24	1	44
	0	0	0	2	0	2
	T	95	T	120	T	215
	$\bar{x}$	2,14	$\bar{x}$	2,10	$\bar{x}$	2,12
Totali	3	83	3	92	3	175
	2	72	2	105	2	177
	1	34	1	39	1	73
	0	1	0	4	0	5
	T	190	T	240	T	430
	$\bar{x}$	2,25	$\bar{x}$	2,19	$\bar{x}$	2,21
D	109	D	139	D	248	

Il test statistico usato nei nuovi confronti è quello della *t* di Student nella formulazione:

$$t = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{\left[ \frac{D_1 + D_2}{g_1 + g_2} \cdot \left( \frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2} \right) \right]^{1/2}}$$

ed ha condotto ai risultati illustrati nella Tab. VIII, dove vengono riportati i valori assoluti delle differenze tra medie ( $\bar{x}_1 - \bar{x}_2$ ), i valori delle rispettive *t* e le probabilità casuali (*p*) dei confronti stessi.

Tab. VIII

Parametri considerati	Confronti					
	Sperimentali - Casuali			Conviventi - Non conviventi		
	(1)	(2)		(1)	(2)	
	$\bar{x}_1 - \bar{x}_2$	t	p	$\bar{x}_1 - \bar{x}_2$	t	p
Età	0,12	3,00	0,01	0,04	1,00	0,30
Tipo di reattività	0,29	5,80	0,001	0,01	0,19	0,80
Localizzazione	0,19	2,71	0,01	0,06	0,86	0,30

## VII. Discussione e conclusioni

Per discutere le nostre ricerche e ricavarne delle conclusioni adeguate riteniamo opportuno tracciare uno schema dei fattori che intervengono nel determinare il rischio di malattia tubercolare (cioè la morbosità) o la malattia tubercolare (cioè la morbilità) e fattori che talora possono interagire (cfr. Fig. 1).

I fattori che riguardano il germe infettante corrispondono ai settori *a* e *b* cioè alla « variabilità genetica della virulenza del bacillo di Koch verso l'uomo » e alla « variabilità della virulenza del bacillo di Koch a motivo del suo habitat ». I fattori che riguardano l'ospite corrispondono ai fattori *c*, *d*, *e*, cioè alla « variabilità dell'esposizione », alla « variabilità della predisposizione dell'ospite a motivo del suo habitat » e alla « variabilità genetica della predisposizione dell'ospite ».

Dal rapporto quali-quantitativo tra questi due gruppi di fattori di variabilità, e cioè anche tenendo conto della dose infettante e del tempo del rapporto, nasce la variabilità dell'esposizione che influisce a sua volta sulla morbilità tubercolare.

Attraverso la concordanza delle coppie fraterne messe a confronto con la concordanza delle coppie casuali, abbiamo avuto la possibilità di studiare l'importanza del fattore *e*, cioè la « variabilità genetica della predisposizione dell'ospite » nella fenogenesi della tubercolosi.

D'altro lato, mediante lo studio della convivenza e della non-convivenza, abbiamo avuto qualche possibilità di studiare l'importanza dei fattori *a*, *b*, *d* sui medesimi

<i>a</i> Variabilità genetica della virulenza del b. di Koch verso l'uomo
<i>b</i> Variabilità della virulenza verso l'uomo del b. di Koch a motivo del suo habitat e all'interazione con <i>a</i>
<i>c</i> Variabilità dell'esposizione
<i>d</i> Variabilità della predisposizione tubercolare dell'uomo a motivo del suo habitat e all'interazione con <i>e</i>
<i>e</i> Variabilità genetica della predisposizione tubercolare dell'uomo

Fig. 1

parametri clinici e cioè il peso della « variabilità genetica ed extragenetica del germe » e della « variabilità extragenetica della disposizione dell'ospite ».

Il quadro della ricerca è dunque sufficientemente vasto e tale da permettere, come vedremo, delle conclusioni interessanti, ma presenta delle limitazioni che occorre subito denunciare, e soprattutto le seguenti:

1. La ricerca non riguarda l'alternativa fra disposizione alla tubercolosi e immunità verso la tubercolosi perchè non siamo partiti dallo studio di fratrie complete dove si trovassero sani e malati, ma solo da coppie di fratelli entrambi ammalati.

2. Per lo stesso motivo la ricerca non riguarda neppure l'alternativa fra infezione (processo primario) e reinfezione (processo post-primario o secondario). La ricerca riguarda invece la forma clinica della tubercolosi polmonare che corrisponde generalmente al processo tubercolare secondario avente sede nel polmone.

3. La condizione epidemiologica ambientale che abbiamo considerato riguarda la coabitazione e la non coabitazione di coppie di fratelli affetti e perciò rappresenta, in modo approssimato, la presenza, o meno, di condizioni equiparabili riguardanti il bacillo e il suo *habitat*, come pure l'*habitat* dell'ospite. In tal senso la ricerca è fondata sull'ipotesi di una esposizione equiparabile. Quanto più sono differenziate tali condizioni, tanto più può cambiare l'equazione fra genotipo e paratipo e possono cambiare gli effetti dell'esposizione dell'ospite.

4. La nostra ricerca non fornisce dei dati individuali assoluti, ma dei dati relativi, perchè basata sul confronto dei parametri clinici fra due fratelli.

Nell'area così delimitata fermiamoci a considerare le concordanze che le coppie di fratelli ammalati rappresentano rispetto alle coppie teoriche di non fratelli, come

appare nella Tab. IV che abbiamo impostato prospettando il materiale secondo i 3 parametri clinici, nelle due condizioni della convivenza e della non convivenza. Questa tabella è costruita sui dati elaborati delle frequenze sperimentali (Tab. I), delle frequenze individuali (Tab. II) e delle frequenze teoriche (Tab. III).

I valori della probabilità casuale dedotti dal calcolo del  $\chi^2$  ci danno, nei sei confronti, dei valori oscillanti fra una  $p$  inferiore al 5% (nel caso dell'età d'insorgenza presso i fratelli conviventi e nel caso della localizzazione presso i fratelli non conviventi), una  $p$  inferiore all'1% (nel caso dell'età d'insorgenza di fratelli non conviventi e nel caso della localizzazione di fratelli conviventi) e una  $p$  inferiore all'10/100 (nel caso del tipo di reattività di fratelli conviventi e di fratelli non conviventi).

Da questa osservazione si può dedurre:

1. Che lo scarto fra coppie fraterne e coppie casuali è sempre significativo e indica il legame familiare come un fattore determinante della fenogenesi, cioè della caratterizzazione che la malattia assume nei riguardi dell'età d'inizio, della reattività tissulare e della localizzazione polmonare;

2. Che il massimo peso del fattore familiare viene messo in rilievo a proposito della forma clinica, e cioè della reattività tissulare al bacillo di Koch.

Per esprimere visivamente il risultato dell'analisi condotta con il calcolo e in base al confronto della frequenza sperimentale della concordanza di tre parametri clinici in coppie di fratelli ammalati di tubercolosi rispetto alla frequenza teorica nell'ipotesi che i due membri della coppia, anziché fratelli, fossero associati a caso, abbiamo disegnato tre coppie di grafici che intendono rispecchiare tale confronto rispettivamente per soggetti conviventi e non conviventi, nelle tre direzioni dell'età d'insorgenza, della forma clinica e della localizzazione polmonare (cfr. Figg. 2-3-4). Anche a prima vista si può constatare l'esistenza dello scarto fra distribuzione sperimentale e distribuzione teorica.

Però tanto la tabella quanto i grafici, pur dimostrando in modo indubbio quanto sopra, non sono in grado di fornirci una sintesi quantitativa dell'importanza del fattore predisposizionale nella determinazione dei tre parametri clinici, né tantomeno dell'importanza della convivenza e della non convivenza sulla fenogenesi della malattia rispetto all'incidenza del dato genetico-predisposizionale.

Questi dati ci vengono forniti dalla Tab. VIII, che in base alle elaborazioni consegnate alle Tab. V, VI e VII permette il confronto dei dati che si riferiscono a fattori epidemiologici dell'ambiente.

Il peso causale della familiarità viene complessivamente valutato attraverso la differenza tra i valori sperimentali delle coppie fraterne ed i valori dell'accoppiamento casuale ( $\bar{x}_s - \bar{x}_{ca}$ ) verificata con il test di Student ( $t$ ) e con la probabilità corrispondente ( $p$ ).

I fattori epidemiologici dell'ambiente vengono genericamente valutati attraverso la differenza fra i valori delle coppie fraterne conviventi ed i valori casuali corrispondenti di fratelli non conviventi ( $\bar{x}_{co} - \bar{x}_{nco}$ ) verificata con il test di Student ( $t$ ) e la probabilità corrispondente ( $p$ ).

Il peso del fattore genetico può dunque risultare dal confronto fra il peso del



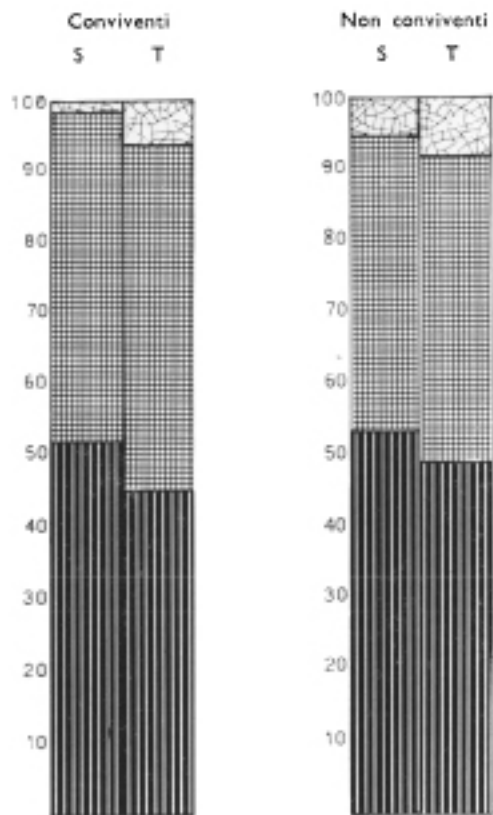


Fig. 2. Concordanze e discordanze per l'età polmonare nelle coppie fraterne per classi d'età

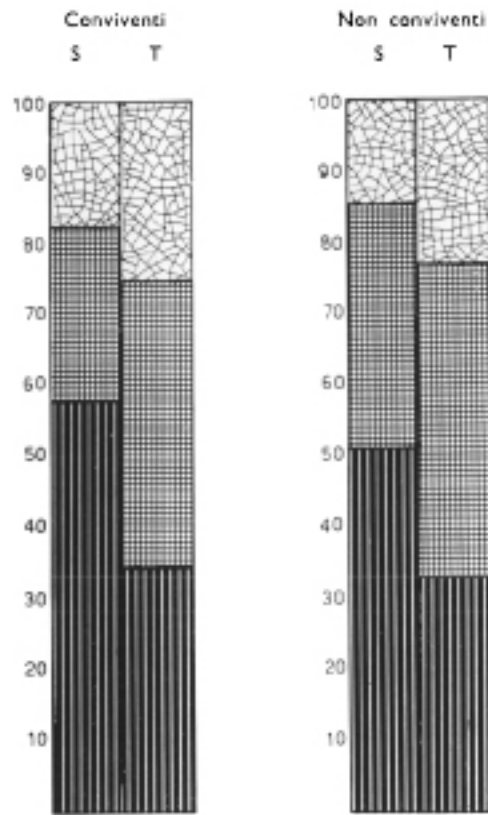


Fig. 3. Concordanze e discordanze per l'età polmonare nelle coppie fraterne per forma classica

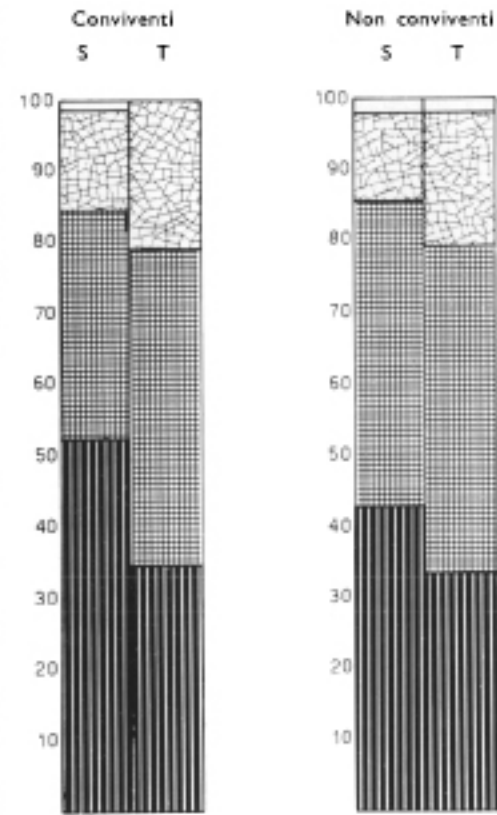





Fig. 4. Concordanze e discordanze per l'età polmonare nelle coppie fraterne per localizzazione

 Concordanze  
 Discordanze per 1 classe  
 Discordanze per 2 classi

S = Sperimentale  
 T = Teorica

fattore della familiarità generica, deducendo da questa il peso del fattore ambiente globalmente considerato.

I valori della  $p$  nel caso del confronto fra coppie fraterne sperimentali e coppie casuali sono in ogni caso significativi per dimostrare l'incidenza del fattore familiare complessivo che è massimo riguardo al tipo di reattività, essendo  $< 0,001$ , mentre rispetto all'età e alla localizzazione corrisponde a  $< 0,01$ .

I valori della  $p$  nel caso del confronto fra coppie fraterne conviventi e coppie fraterne non conviventi conducono invece ad affermare che le differenze riscontrate possono essere attribuite al caso con una probabilità molto rilevante, essendo la  $p$  riguardante il tipo di reattività  $< 0,80$ , e quella dell'età e della localizzazione  $< 0,30$ . Nelle condizioni sperimentali della nostra ricerca l'importanza eziologica dell'ambiente non può dunque essere considerata significativa.

Avendo constatato l'esistenza di un fattore eziologico relativo alla famiglia e la non evidenziabilità della componente esogena, resta dimostrato che l'influenza predominante della familiarità sul profilo clinico della malattia deve essere attribuita al fattore genetico.

L'influenza genetica viene detta predominante e non assoluta perchè nella nostra analisi, come si è detto, non è stato possibile porre in evidenza una significatività statistica del fatto esogeno, ma dobbiamo notare che nei tre parametri i valori delle concordanze sono sempre maggiori nel gruppo dei conviventi, per cui una certa importanza del fattore esogeno deve essere ipotizzata.

Invece l'incidenza dei fattori genetici rispetto ai fattori epidemiologici ambientali sui parametri clinici dell'età, della reattività e della localizzazione appare certa, in quanto la significatività statistica supera la non significatività.

Circa il peso dei fattori genetici sui tre parametri clinici considerati, esso risulta massimo nei riguardi del tipo di reattività ma presente e importante anche nei riguardi dell'età d'inizio e della localizzazione, tanto più se consideriamo che l'incidenza del fattore ambientale nella prospettiva da noi considerata è praticamente assente.

A questo punto, prima di ricavare dal nostro lavoro le conclusioni possibili, è necessario un accenno ai problemi genetici che si aprono dagli accertamenti che abbiamo potuto compiere in ordine alla predisposizione.

Che la predisposizione sia stata raggiunta dalla nostra ricerca in una fase successiva allo stabilirsi della malattia tubercolare, e cioè non prima che la tubercolosi polmonare fosse instaurata, non intacca il principio dell'esistenza della predisposizione anche in persone indenni dalla tubercolosi, anzi lo conferma dimostrando che la sua presenza non solo è un fattore causale dell'inizio della malattia, ma che ne impronta tutto il decorso.

Un primo problema genetistico è dunque quello che riguarda l'eredità dello stato predisposizionale che può essere ipotizzato come uno stato a sè, anche non accompagnato dalla malattia e qualificato da minore efficienza delle difese specifiche di cui l'organismo è dotato.

L'esistenza di questo *status* è indubbia come anche la sua natura ereditaria, ma oggi

non siamo in grado di studiare direttamente il meccanismo di trasmissione della predisposizione perchè noi la conosciamo solo indirettamente, cioè attraverso la malattia.

Il secondo problema è appunto quello del modello ereditario che giuoca nella malattia tubercolare propriamente detta, cioè nel suo determinismo e nella sua evoluzione. Qui il problema diventa più complesso, cioè dipende da un lato dalla genetica della predisposizione dell'ospite, di cui si è detto, e dall'altro dalla genetica del bacillo di Koch, nonchè dalla variabilità che sulla genetica dell'ospite e del bacillo viene determinata dalle condizioni dell'ambiente.

È difficile analizzare ciascuno di questi fattori, ma è possibile coglierne il risultato complessivo e considerare la distribuzione dei fenomeni morbosi nella reazione fra bacillo ed ospite. Questi fenomeni si dispongono secondo la distribuzione binomiale che ha i suoi estremi nella classe dei casi completamente immuni, presso i quali non si verifica neppure il complesso primario, e all'estremo opposto la classe che corrisponde ai casi di infezione primaria rapida e fatale. Fra i due estremi, vi è una gamma di variabilità con delle frequenze che non siamo in grado di valutare.

Questo profilo della popolazione ha subito recentemente una riduzione dello spazio corrispondente ai malati a motivo delle difese offerte all'organismo dalla terapia. Ma in via teorica tale spazio potrebbe anche riestendersi qualora tali difese diminuissero nuovamente o l'aggressività del gene mutasse.

Evidentemente il profilo della linea di demarcazione tra sani e malati è il risultato della prova di forza tra bacillo ed ospite ed un saldo delle forze rispettive.

Questa evidenza sembra denunciare la natura della disposizione in un deficit plurifattoriale, che, sorpreso dall'aggressione microbica subisce un livello di malattia proporzionale all'intensità dell'aggressione e all'estensione del deficit genetico.

Le conclusioni che si possono ricavare dal nostro studio sono le seguenti:

1. Il decorso della reinfezione tubercolare del polmone dimostra di essere controllato dal genotipo in quanto le coppie di fratelli mononati ammalati dimostrano una concordanza clinica di grado significativamente più alto delle coppie casuali equiparabili.

2. Essendo stata studiata tale concordanza clinica relativamente all'età di manifestazione della reinfezione, alla forma reattiva tissutale e alla localizzazione polmonare, questi parametri hanno dimostrato di essere tutti controllati dal genotipo. In modo più marcato il controllo riguarda la reazione tissutale e quindi la forma clinica della tubercolosi polmonare.

3. Il controllo genotipico della forma clinica polmonare è presente tanto nel caso di fratelli tubercolotici conviventi, come nel caso di fratelli tubercolotici non conviventi. In ogni caso l'influenza dell'eredità è statisticamente dimostrabile. Il confronto di fratelli conviventi e no indica anche l'esistenza di un'influenza delle condizioni epidemiologiche dell'ambiente che però non è statisticamente dimostrabile.

4. L'esistenza di una variabilità familiare della predisposizione ereditaria alla tubercolosi polmonare viene dimostrata.

5. L'importanza della predisposizione individuale ereditaria degli aspetti clinici della malattia viene dimostrata.

## Riassunto

Studiando il materiale clinico riguardante i ricoveri del Sanatorio Forlanini di Roma durante 25 anni, gli AA. hanno individuato 894 ammalati di tubercolosi polmonare postprimaria che costituiscono 447 coppie di fratelli mononati ( $\sigma\sigma$  oppure  $\sigma\varphi$  oppure  $\varphi\varphi$ ).

Le coppie furono studiate dal punto di vista della loro concordanza rispetto a tre dati clinici: a) età d'insorgenza della tubercolosi postprimaria; b) forma clinica della reinfezione; c) localizzazione del processo tubercolare nel polmone. Tali parametri clinici furono studiati sia nel caso che i fratelli fossero conviventi sia nel caso che non lo fossero.

In base all'analisi statistica dei risultati, gli AA. concludono circa l'esistenza della predisposizione tubercolare come di un carattere ereditario che impronta il decorso della tubercolosi postprimaria in modo significativo sia per quanto riguarda l'inizio e la localizzazione sia, e specialmente, per la forma clinica.

L'influenza della coabitazione o della non coabitazione dei fratelli malati si rende manifesta nel senso che la coabitazione aggrava la concordanza dei rispettivi parametri clinici, ma non in modo statisticamente significativo.

La variabilità familiare e individuale della predisposizione alla tubercolosi polmonare appaiono dimostrate, e gli AA. pensano che la trasmissione della predisposizione corrisponda ad un meccanismo multifattoriale.

## Bibliografia

- AEBLY J. (1926). Über ein quantitatives Mass für die Ähnlichkeit von Individuen. *Z. Konstitutionsl.*, **12**: 712-715.
- BABOLINI G., MARCONI P. (1949). Il contagio tubercolare in adulto - La tubercolosi post-primaria tra fratelli. *Arch. Tisiol.*, **IV**: 331.
- BEMISS S. M. (1858). Report of influence of marriages of consanguinity upon offspring. *Trans. Amer. Med. Ass.*, **11**: 319.
- BOUCHARD C. (1900). Troubles préalables de la nutrition. Les maladies par ralentissement de la nutrition. *Traité de Pathologie Générale*, **III**: 320, Ed. Masson, Paris.
- BRAILEY M. E. (1958). Tuberculosis in White and Negro Children. Vol. II. Harvard University Press, Cambridge (Mass.).
- COUZIGOU Y. (1946). La Tuberculose - Maladie héréditaire et dégénérative. J. Peyronnet et C. ie Editeurs, Paris.
- D'ARSONVAL (1892). Autografo.
- DIEHL K., v. VERSCHUER O. (1933). Zwillingtuberkulose - Zwillingsforschung und erbliche Tuberkulose-disposition. G. F. Verlag, Jena.
- (1936). Der Erbeinfluss bei der Tuberkulose - (Zwillingtuberkulose II). G. F. Verlag, Jena.
- GEDDA L. (1951). Studio dei Gemelli. Ed. Orizzonte Medico, Roma.
- (1957). La genetica della tubercolosi. In Gedda L.: *La Genetica della Tubercolosi e dei Tumori*. Ed. Ist. Mendel, Roma, 1958.
- (1964). La complexe contribution du génotype à la prédisposition morbide. (Le rôle de la prédisposition dans la tuberculose, la silicose et les maladies allergiques). *A.Ge.Me.Ge.*, **13**: 321-339.
- VOLTA S. (1959). The co-brother method in clinical genetics: tuberculosis research. *A.Ge.Me.Ge.*, **8**: 70-74.
-

- GEISSLER O. (1937). Umfang der Naturauslese bei der Tuberkulose. *Deutsch T.B.K.*, 9.
- GOVAERTS A. (1922). The hereditary factor in the etiology of tuberculosis. *Amer. Rev. Tuberc.*, 6.
- HARDY J. B. (1958). Tuberculosis in White and Negro Children. Vol. I. Harvard University Press, Cambridge (Mass.).
- ICKERT F., BENZE H. (1933). Stammbäume mit Tuberkulosen. *Tuberkulose-Bibliothek*, 55.
- KALLMANN F. J., JARVIK L. F. (1957). Twin data on genetic variations in resistance to tuberculosis. In Gedda L.: La Genetica della Tuberculosis e dei Tumori. Ed. Ist. Mendel, Roma, 1958.
- REISNER D. (1943). Twin studies on the significance of genetic factors in tuberculosis. *Amer. Rev. Tuberc.*, 47: 549-574.
- L'ELTORE G. (1953). La durata della vita umana e la tubercolosi polmonare. *Zacchia*, 21.
- (1964). Situazione e prospettive della lotta contro la tubercolosi in Italia. *Boll. Stat. Sanit.*, 1.
- (1965). La mortalità tubercolare in Italia e nel tempo. *Riv. Tuberc. e Mal. App. Resp.*, XIII, 5.
- LOWYS P. et al. (1960). Etude sur la tuberculose observée chez des frères et des sœurs soignés en sanatorium. *Rev. Tuberc. Pneum.*, 24: 1322-1341.
- LURIE M. B. (1941). Heredity, constitution and tuberculosis. *Amer. Rev. Tuberc.* (Suppl.), 1: 44.
- et al. (1952). On the response of genetically resistant and susceptible rabbits to the quantitative inhalation of human type tubercle bacilli and the nature of resistance to tuberculosis. *J. Exp. Med.*, 95: 119.
- — (1953). Constitutional factors in resistance to infection. In: The Effect of Acth and Cortisone upon Infection and Resistance, by Gregory Schwartzman, Columbia University Press, New York.
- — (1955). On the nature of genetic resistance to tuberculosis in the light of the host-parasite relationship in natively resistant and susceptible rabbits. *Amer. Rev. Tuberc.*, 72: 297.
- MALTARELLO A. (1953). Gemelli e tubercolosi. *Riv. Crit. Clin. Med.*, 1: 80-101.
- (1953) Il problema genetico della tubercolosi. *Minerva Med.*, II: 1-23.
- MARCONI P., MARINI E. (1954). Studio sulle concordanze fra genitori e figli nella tubercolosi polmonare post-primaria. *Arch. Tisiol.*, IX: 87.
- MITSCHRICH H. (1956). Zwillingtuberkulose III. G. F. Verlag, Stuttgart.
- MONALDI V. (1941). L'Eredità nella Tuberculosis - Fisiopatologia della Tuberculosis Polmonare. Ed. Studium Urbis, III: 342.
- OMODEI-ZORINI A. (1940). Disposizione Ereditaria (Costituzione) - La Patogenesi della Tuberculosis Polmonare nelle sue Varie Sindromi Cliniche. Ed. Federaz. Ital. Tuberc., Roma.
- (1963). Tisiologia. Ed. V. Idelson, Napoli.
- PEARL R. (1936). On the incidence of tuberculosis in the offspring of tuberculous parents. *Z. Rassenk.*, III.
- PLANANSKY K., ALLEN G. (1953). Heredity in relation to variable resistance to pulmonary tuberculosis. *Amer. J. Hum. Genet.*, IV: 322-349.
- PUFFER R. R. (1944). Familial Susceptibility to Tuberculosis. Its Importance as a Public Health Problem. Harvard University Press, Cambridge.
- Revue de Tuberculose et de Pneumologie* (1960). 24: 7-8. Masson et Cie, Paris.
- ROESSLE R. (1940). Die pathologische Anatomie der Familie. Verlag von Julius Springer, Berlin.
- SIMONDS B. (1957). Twin research in tuberculosis. *Eugen. Rev.*, 49: 25-32.
- STANGANELLI P. (1956). La Tuberculosis come Malattia dell'Individualità. Ed. Minerva Medica, Torino.
- TURPIN R. (1955). La Progenèse. Centre International de l'Enfance, Travaux et Documents. VIII, Masson et Cie, Paris.
- et al. (1952). Consanguinité et tuberculose. *Sem. Hop.*, 44: 1851.
- UEHLINGER E., KUENSCH M. (1938). Über Zwillingtuberkulose. Untersuchungen an 46 Paaren. *Beitr. Klin. Tuberk.*, 92: 275.
- VACCAREZZA R. F., DUTREY E. (1944). El factor genetico en la patogenia de la tuberculosis. Su estudio en 286 pares de gemelos. *An. Cat. Pat. Tuberc.*, 6: 181.
-

## SUMMARY

The study of the clinical material concerning the patients hospitalized at the Rome Forlanini Sanatorium during 25 years has indicated 894 patients of postprimary pulmonary tuberculosis, constituting 447 pairs of single-born brothers ( $\text{♂♂}$  or  $\text{♂♀}$  or  $\text{♀♀}$ ).

The above pairs have been studied from the standpoint of their concordance with respect to the following three clinical parameters: (i) age of onset of postprimary tuberculosis; (ii) clinical form of the reinfection; (iii) pulmonary localization of the tubercular process. Such parameters were studied in the case of the brothers living together, as well as in the opposite case.

On the basis of the statistical analysis of the results, the AA. conclude for the existence of a tubercular predisposition in terms of a hereditary trait significantly influencing the course of postprimary tuberculosis with respect to both onset and localization, and especially to the clinical form. The clinical parameters appear to be more concordant, though in a statistically nonsignificant way, when the two affected brothers lived together.

The family and individual variability of the predisposition to pulmonary tuberculosis appears to be demonstrated. According to the AA., such predisposition would be inherited through a multifactorial mechanism.

## RÉSUMÉ

Etudiant les cas cliniques reçus au Sanatorium Forlanini de Rome le long de 25 ans, les AA. ont individué 894 malades de tuberculose pulmonaire post-primaire, constituant 447 couples de frères non-jumeaux ( $\text{♂♂}$  ou  $\text{♂♀}$  ou  $\text{♀♀}$ ).

Les couples ont été étudiés au point de vue de la concordance vis-à-vis de ces trois paramètres cliniques: 1) âge de début de la tuberculose post-primaire; 2) formes cliniques de la réinfection; 3) localisation pulmonaire du processus tuberculeux. Ces paramètres cliniques furent étudiés soit dans le cas où les frères étaient vivants, soit dans le cas où ils ne l'étaient pas.

Sur la base de l'analyse des résultats, les AA. concluent pour l'existence de la prédisposition tuberculeuse en tant que caractère héréditaire qui détermine de façon significative le décours de la tuberculose post-primaire, soit en ce qui concerne le début et la localisation, soit, et spécialement, en ce qui concerne la forme clinique. Les paramètres cliniques respectifs démontrent une concordance plus élevée, quoique non statistiquement significative, dans le cas où les deux frères vivaient ensemble.

La variabilité familiale et individuelle de la prédisposition à la tuberculose pulmonaire paraît démontrée, et les AA. pensent que la transmission de la prédisposition correspond à un mécanisme multifactoriel.

## ZUSAMMENFASSUNG

Bei Untersuchung der im Laufe von 25 J. im Lungen-sanatorium « Forlanini » in Rom stationär behandelten Kranken fanden Verf. 447 Bruderspaare ( $\text{♂♂}$  oder  $\text{♂♀}$  oder  $\text{♀♀}$ ), d.h. 894 Paarlinge, die an einer postprimären Lungen-tbc litten.

Die Bruderspaare wurden drei klinischen Daten gemäss auf ihre Konkordanz untersucht: a) Alter, in dem die postprimäre Tuberkulose auftrat; b) klinische Form des Wiederinfekts; c) Lokalisierung des Tuberkuloseprozesses in der Lunge. Diese klinischen Parameter wurden sowohl für Brüder, die zusammen als für diejenigen, die getrennt voneinander lebten untersucht.

Auf Grund der statistischen Analyse der Ergebnisse, kommen Verf. zu dem Schluss, dass eine Prädisposition zur Tuberkulose als Erbmerkmal existiert, welche den Verlauf der postpri-

mären Tuberkulose, sei es in Bezug auf ihren Beginn und ihre Lokalisierung, als vor allem in ihrer klinischen Form wesentlich bedingt.

Der Einfluss des Getrennt—oder Zusammenlebens der kranken Paarlinge zeigt sich in dem Sinne, dass durch Zusammenwohnen die Konkordanz der diesbezüglichen klinischen Parameter, statistisch betrachtet aber nicht sehr erheblich, stärker wird.

Familiäre und individuelle Variabilität der Prädisposition zur Lungentuberkulose erscheinen bewiesen, und die Verf. nehmen an, dass die Übertragung der Prädisposition einem Mechanismen vieler Faktoren entspricht.