

Contributo allo studio della Sindrome di Franceschetti Rilievi clinici e genetici da una osservazione familiare

di
Carlo Zunin

La sindrome di Franceschetti fa incontestabilmente parte di quel gruppo di « sindromi di anomalie multiple » che, nella maggior parte dei casi, si trasmettono ereditariamente, come la Disostosi cleido-cranica, la sindrome di Laurence-Moon-Bardet-Biedl, quella di Christ e Siemens, la Dolicoostenomelia o malattia di Marfan, la sindrome di Marchesani ecc. ecc. Questo fatto non implica ovviamente che il modo di trasmissione ereditaria sia identico per tutte queste forme morbose; d'altra parte dallo studio di queste sindromi si possono mettere in evidenza determinati fenomeni di ordine genetico che rendono talvolta complessa la comprensione dei fatti. Tutto ciò non ha mai infirmato naturalmente la validità delle leggi di Mendel ed anzi non ha fatto che confermarle.

In questo campo di ricerche un notevole aiuto è stato apportato dalle cosiddette « forme fruste » delle malattie, quadri morbosi in cui le caratteristiche cliniche sono presenti, ma attenuate o in cui soltanto una parte dei sintomi della malattia è evidente.

Diremo subito che il concetto di « forma frusta » non è sempre convincente e deve essere chiaramente definito per gli equivoci a cui può condurre. Noi riteniamo, anche a costo di essere troppo severi nel giudizio diagnostico, che per parlare di una sindrome malformativa multipla debbano essere presenti tutti quei sintomi che normalmente vengono ritenuti fondamentali, e se qualcuno di essi viene a mancare, non si debbono modificare in modo radicale le caratteristiche della sindrome. Esistono così dei soggetti isolati in cui sono presenti soltanto uno o pochi sintomi caratteristici di una determinata sindrome: a questi sintomi non possiamo annettere valore, sia che si manifestino sporadicamente, sia che vengano trasmessi ereditariamente. È noto infatti, e ogni giorno lo constatiamo, come uno o pochi segni malformativi possano riscontrarsi in individui che sono invece perfettamente normali.

Il valore di questi casi, di questi sintomi isolati, di questi quadri a sintomatologia molto attenuata, raggiunge invece, a nostro parere, una importanza notevole, quando essi si trovano in individui appartenenti ad alberi genealogici in cui esistono delle forme complete di una sindrome nota. Infatti, in questa situazione, è chiaro che i

casi di cui si tratta, non sono che delle manifestazioni imperfette della sindrome stessa, anzi molte volte sono essi gli elementi che hanno permesso di dimostrare la validità delle leggi della eredità ed hanno contribuito a definire il tipo di trasmissione. È il ritorno in valore, sotto un punto di vista più scientifico, del concetto di « stimate di degenerazione », introdotto da Morel e Fère, e che Cesare Lombroso aveva ripreso e esagerato. Diremo per inciso che d'altra parte noi non accettiamo il termine di « Multiple Abartungen » degli Autori tedeschi per definire le cosiddette « sindromi di malformazioni multiple », in quanto esso presuppone sempre un carattere ereditario che invece esse non sempre hanno, come è stato ben dimostrato in questi ultimi decenni e come abbiamo sostenuto il nostro Maestro e noi stessi in lavori clinici e sperimentali sull'argomento.

Ritornando alle forme sicuramente ereditarie, ci pare evidente che la esistenza delle « forme fruste » è la riprova della esattezza dei fenomeni di espressività e specificità.

L'importanza di tali fenomeni è molto evidente nella sindrome di Franceschetti a cui ci conduce la nostra osservazione clinica.

Franceschetti e Klein nella loro monografia del 1949 così delineano la « forma completa » della cosiddetta « mandibulo-facial dysostosis »:

1. Fessure palpebrali tagliate in senso antimongoloide con coloboma della porzione laterale della palpebra inferiore e più raramente della superiore.

2. Ipoplasia delle ossa facciali, specialmente mascellari superiori, zigomatico e mandibola.

3. Macrostomia, palato ogivale, posizione anormale e chiusura imperfetta delle arcate dentarie.

4. Malformazione dell'orecchio esterno e occasionalmente di quello medio e interno.

5. Fistola a fondo cieco tra l'angolo della bocca e gli orecchi.

6. Crescita atipica dei capelli con propaggini estendenti attraverso le guancie.

7. Eventualmente altre anomalie associate, come schisi facciale e deformazioni scheletriche.

Gli stessi Autori, dall'esame della letteratura e dallo studio di molti alberi genealogici affermavano pure l'esistenza di altre quattro forme che potremmo dire « forme fruste » della sindrome di Franceschetti, e cioè:

1. Forma incompleta, con sintomi meno accentuati in generale e orecchi quasi normali.

2. Forma abortiva, di cui sottolineiamo l'importanza per dimostrare chiaramente l'origine ereditaria, e che presenta come caratteristica principale la direzione antimongoloide della rima palpebrale.

3. Forma unilaterale, da sviluppo deficitario delle ossa facciali da un lato, alle volte accompagnato da altre deformità scheletriche come il processo paramastoideo, le alterazioni vertebrali recentemente valorizzate da Weyers, ecc.

4. Forma atipica, presentante qualche sintomo simmetrico e qualcuno asimmetrico.

In precedenti lavori abbiamo già preso in considerazione questa forma morbosa, per cui non riteniamo necessario delinearne le caratteristiche essenziali, la patogenesi ecc. Sia nella citata monografia, che nei lavori di Hövels e nei nostri, la materia è stata già ampiamente citata.

A noi interessa descrivere ed ampliare l'osservazione di una famiglia, di cui facemmo già cenno in uno dei lavori citati, famiglia che presenta delle caratteristiche particolari in diversi suoi membri e in cui la nascita di un secondo figlio come il primo affetto della forma completa della malattia, merita di essere più compiutamente discussa.

Come già detto, nell'ultima generazione sono nati infatti due figli, femmina il primo, maschio il secondo, entrambi portatori della forma completa ed entrambi deceduti nei primi mesi di vita. Il padre presenta una ipoplasia della mandibola e dei mascellari superiori con macrostomia e chiusura imperfetta dei denti (*mordex apertus*) ed una sorella, deceduta, ed il nonno paterno avevano una micrognazia, mentre la madre, come la sorella ed il nonno materno, mostrava le palpebre tagliate in senso antimongoloide ed una ipoplasia dell'osso zigomatico, e, più lieve, una ipertricosi sulle guance, come prolungamento dei capelli.

La primogenita (C. Giorgia nata il 20-4-1954) venne condotta in Clinica Pediatrica a causa delle anomalie congenite che presentava. Le condizioni di nutrizione erano scadenti ad onta della gravidanza giunta al suo termine. La facies aveva aspetto da uccello. Fessura antimongoloide delle palpebre; la palpebra inferiore presentava coloboma in corrispondenza del terzo esterno bilateralmente. Ipoplasia delle ossa della faccia (mascellare superiore, zigomatico e mandibola). Il naso presentava una radice assai prominente. Sulla punta del naso esisteva una depressione della grandezza di una testa di spillo; essa sembrava a fondo cieco. Gli orecchi presentavano una ipoplasia del padiglione, che appariva accartocciato nella parte residua. Bilateralmente esisteva una « fistula auris congenita » in corrispondenza della radice dell'elice ed una più anteriore al punto in cui comunemente si trova l'orifizio del canale uditivo esterno. Il trago era assente da ambedue le parti. La bocca appariva particolarmente grande. Palato ogivale. Impianto anormale del 4° dito del piede bilateralmente.

Dopo due mesi di ricovero la bimba venne a morte per broncopolmonite.

All'esame necroscopico, a parte le malformazioni già accennate, si notava la spiccata ipoplasia della mandibola, con angolo mentoniero molto acuto; mascellari superiori fortemente ipoplasici e ossa zigomatiche di minime dimensioni. Non esisteva un condotto uditivo osseo. L'orecchio medio e interno apparivano macroscopicamente e microscopicamente ben conformati.

Il secondogenito (C. Francesco, nato il 5-7-1956) entrò in Clinica Pediatrica a un mese e mezzo di vita per vomiti ripetuti. La diagnosi era stata da noi facilmente posta al momento della nascita. L'aspetto era inconfondibile. Le palpebre erano tagliate in direzione antimongoloide, con coloboma al terzo esterno di quelle inferiori. La micrognazia era ben evidente come pure l'ipoplasia del mascellare superiore, mentre in corrispondenza dell'arcata zigomatica esisteva una vera depressione. Il naso era assai prominente, a becco. Il padiglione dell'orecchio era ipoplasico, ma presente in tutti i suoi costituenti e la caratteristica principale era un impianto assai basso ed una direzione dell'asse del padiglione quasi orizzontale, con lieve inclinazione in basso della parte che è più vicina al lobulo. Il canale uditivo era pervio. Anteriormente all'orecchio esisteva una « fistula auris congenita ». La bocca dava chiaramente un'idea di ciò che generalmente viene definito « macrostomia ». Palato ogivale. I capelli presentavano un aspetto veramente caratteristico prolungandosi

sulla guancia come basette assai abbondanti. Il bambino, dimesso migliorato dopo venti giorni di ricovero, veniva nuovamente ospedalizzato nel Reparto Medicina dell'Istituto Gaslini all'età di tre mesi per crisi asfittiche e decedeva per questa causa il 21-10-1956.

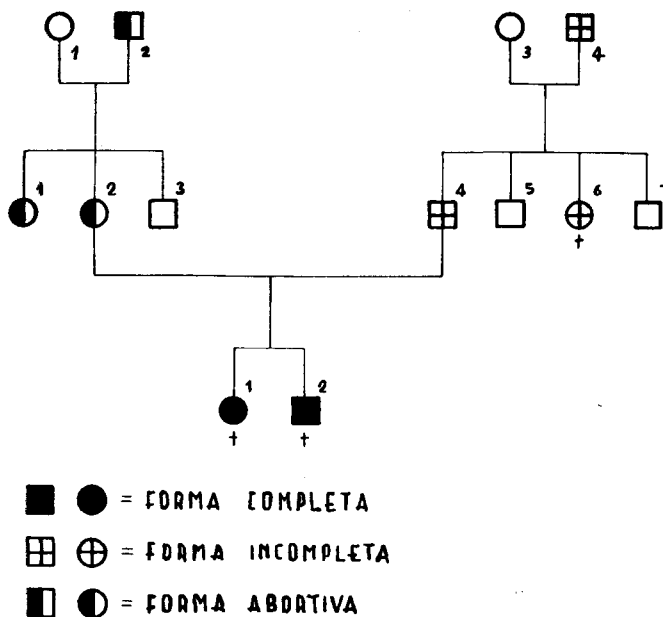


Fig. 1 - Albero genealogico

Si tratta quindi degli unici due figli (morti entrambi nei primi mesi di età), di due soggetti portatori della sindrome di Franceschetti.

Infatti il padre, come appare in parte dalla fotografia, presenta una « forma incompleta » secondo la terminologia usata da Franceschetti e Klein, in cui è particolarmente evidente la ipoplasia delle ossa facciali, specie mandibola e mascellari superiori, macrostomia e imperfetta chiusura delle arcate dentarie, con orecchie pressochè normali, e la madre è piuttosto portatrice di una « forma abortiva », con taglio antimongoloide delle rime palpebrali, anche se un particolare aspetto dei peli della faccia e una sicura ipoplasia delle ossa zigomatiche, può orientare anche verso una « forma incompleta ». Sta di fatto, e questo preme sottolineare, che entrambi i genitori possiedono quel tanto di stigmati malformative da farli rientrare nelle forme fruste di sindrome di Franceschetti anche se, presi di per sè, fuori di un ceppo con forme complete della malattia, non avrebbero fatto sospettare l'appartenenza ad essa. L'incontro fortuito di questi individui, non consanguinei e originari l'uno (il padre) dall'Italia meridionale, e l'altro (la madre) dalla Liguria, ha permesso la nascita di due bimbi maggiormente tarati. Per quanto riguarda le

altre notizie su collaterali e ascendenti dei due genitori, esse sono incomplete perchè non è stato possibile osservare i soggetti se non in fotografie da dilettante, e non si è potuto risalire agli ascendenti più lontani. Le affezioni segnalate sono comunque accertate, anche se ovviamente il loro grado di intensità o meglio di « espressività » non possa essere confrontato con quello dei genitori dei nostri soggetti.

L'esistenza di casi numerosi in più generazioni non è raro (13 alberi genealogici a nostra conoscenza comprendendo i tre di Gayval e Gayval, 1955, e di Böök e Fraccaro, 1955), ed è nota la presenza di casi incompleti in più generazioni con soggetti presentanti la forma completa nell'ultima generazione come nei ceppi di Brohm e Kluska, e particolarmente in quello di Debusmann in cui da una madre proveniente da famiglia tarata e con sindrome quasi completamente sviluppata e da padre apparentemente normale nacquero tre figli con forma completa e tre normali. Si nota in questo caso, come rilevano Franceschetti e Klein, una eredità peggiorativa (aumento di gravità in tre generazioni), mentre il fatto che « tutti e tre i casi della 3^a generazione, con sindrome più completamente sviluppata, morirono nei primi mesi di vita per cachessia e asfissia, suggerisce che il gene mutato debba avere effetto letale ».

In un albero genealogico svedese in cui è stata largamente praticata l'endogamia, segnalato da Böök e Fraccaro (1955) furono riscontrati due soggetti con la forma completa che morirono all'età di 1 e 2 mesi: gli Autori ammettono la possibilità, non però provata per la mancata osservazione del padre, che i due soggetti più gravemente colpiti, fossero stati omozigoti, ovvero subissero l'influenza di « qualche altro gene patogeno in dose doppia ».

Nel lavoro di Schachter (1954) da un padre con forma a nostro giudizio incompleta, nacquero due figli sani, ma poi morti per cause diverse, due figli tarati, e si ebbero due aborti. Per quanto riguarda i due malati, il primo presentava, a nostro parere, pure la forma incompleta e la seconda quella completa, cosa implicitamente ammessa dall'Autore che ha notato un « aggravamento della polidistrofia » nella medesima fratria, mentre generalmente il peggioramento si manifesta di generazione in generazione.

Così nella famiglia da noi descritta la sindrome si manifesta nella sua pienezza nell'ultima generazione, con morte dei soggetti nei primi mesi di vita. Ammessi, secondo Franceschetti e Klein il pleiotropismo del gene e la trasmissione con carattere dominante, è facile pensare che i figli nati da due genitori entrambi colpiti, possano essere malati nel 75% dei casi, posto che ambedue i genitori siano eterozigoti, mentre l'esistenza di un omozigote tra i genitori porterebbe la percentuale al 100 per 100, con la metà di omozigoti. D'altra parte l'esistenza di un carattere letale o semiletale nell'ultima generazione pare abbastanza attendibile se si considerano le morti precoci dei due soggetti presentanti la forma completa. Si sarebbe tentati, a maggior ragione di Böök e Fraccaro, di ritenere che essi fossero omozigoti e che questo carattere contribuisca veramente alla comparsa della sindrome pura e della letalità.

Considerando la trasmissione delle malformazioni (forme fruste) nelle varie generazioni, si sarebbe portati a ritenere, senza tener conto della irregolare penetranza dei geni che è propria della malattia, che finquando si è conservato lo stato etero-



Fig. 2 - Padre



Fig. 3 - Madre

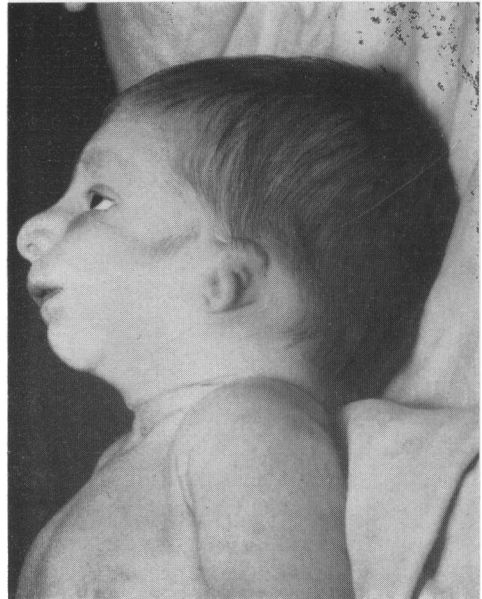
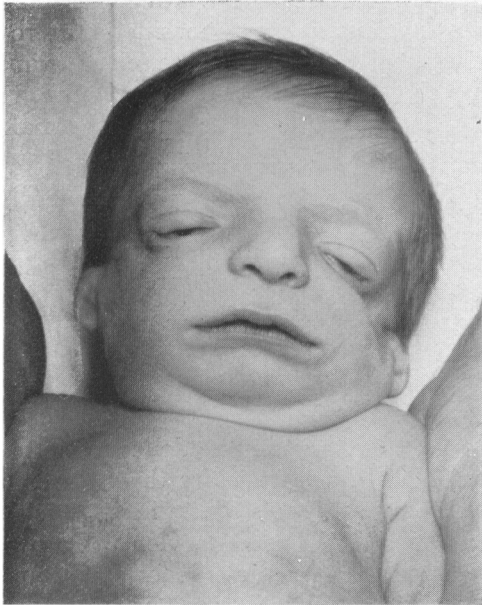


Fig. 4 - Primo probando

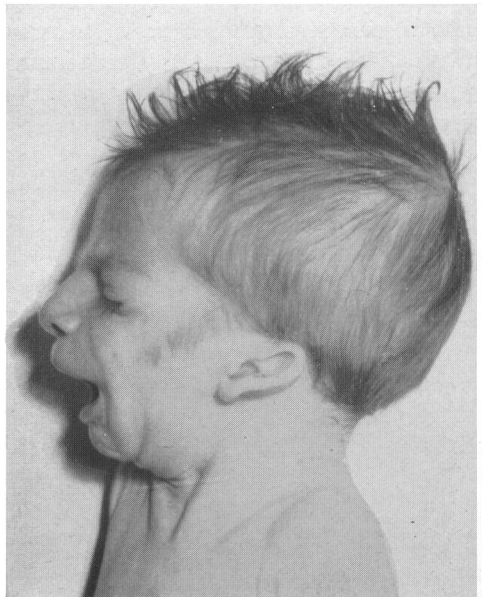


Fig. 5 - Secondo probando

zigote, la trasmissione è avvenuta nei limiti di quanto ci si poteva attendere dalle leggi della eredità ed i genitori dei due probandi dovrebbero essere considerati eterozigoti, dando origine al 25% dei figli omozigoti e ammettendo, per caso, che i primi due fossero tali. Non si può d'altra parte escludere che la irregolarità della trasmissione della cosiddetta « disostosi mandibolo-facciale » abbia impedito la comparsa di malformazioni in individui presentanti geni patologici a bassa penetranza. In tal caso sarebbe più facile ammettere lo stato omozigote di almeno uno dei genitori e di entrambi i probandi.

Noi siamo comunque inclini a ritenere questi ultimi sicuramente omozigoti perchè ci sembra che l'unione del quadro malformativo completo e la morte precoce si possano più logicamente spiegare ammettendo l'effetto del gene patogeno in dose doppia.

Riassunto

Viene esposto dall'Autore il proprio punto di vista sul valore delle cosiddette « forme fruste » delle sindromi di anomalie multiple ed in particolare di quelle sindromi che hanno carattere ereditario, e ricorda i quattro tipi di « forme fruste » nella Disostosi mandibolo-facciale (Franceschetti). In base a tale premessa viene descritta una famiglia in cui diversi membri erano affetti da questa malattia in forma incompleta, mentre nell'ultima generazione, da due genitori entrambi portatori di forma frusta erano nati due figli affetti da « distostosi mandibolo-facciale » completa, entrambi morti dopo 2-3 mesi di vita. Dopo un esame della Letteratura riguardo alle forme familiari apparentemente simili a questa, si esaminano le varie possibilità genetiche riguardanti la famiglia in esame e si conclude che la presenza in una medesima fratria di due soggetti con forma completa, morti precocemente, è quasi certamente imputabile ad omozigotismo e quindi al doppio effetto dei geni patogeni: ciò spiegherebbe anche la morte precoce.

Bibliografia

- BOOK, J. A., Fraccaro, M.: Genetical investigations in a northswedish population mandibulo-facial dysostosis. *Acta Genet. Stat. Medica*, 5: 327, 1955.
- BROHM, F., KLUSKA, V.: (citati da Franceschetti e Klein), *Lékarské Listy*, 2, No. 14, 1948.
- DE TONI, G.: « Le sindromi malformative multiple ». *Scritti in onore di Nasso*, Min. Ped., 8: 372, 1956.
- DEBUSMANN: « Familiäre Kombinierte Gesichtsmißbildungen im Bereich des ersten Visceralbogens », *Arch. Kinderhkl.*, 120: 133, 1940.
- FRANCESCHETTI, A., KLEIN, D.: « The mandibulo-facial dysostosis » Ejnar Munksgaard, Copenhagen, 1949.
- Acta Opth.*, 27: 143, 1949.
- GAYRAL, L., GAYRAL, J.: Contribution à l'étude de la dysostose mandibulo-faciale. *J. Génét. Hum.*, 4: 117, 1955.
- HÖVELS, O.: Zur Systematik der Missbildungen des 1. Visceralbogens unter besonderer Berücksichtigung der Dysostosis Mandibulo-facialis. *Zeitschr. f. Kinderhkl.*, 73: 532, 1953.
- SCHACHTER, M.: La dysostose mandibulo-faciale de Franceschetti. A propos d'une observation familiale. *Acta Ge. Me. Ge.*, 3: 236, 1954.
- WEYERS, H.: Contribution à la sémiotique et à la génétique de la dysostose mandibulo-faciale unilaterale. *J. Génét. Hum.*, 5: 89, 1956.
- ZUNIN, C.: Eziopatogenesi delle malformazioni congenite. Malformazioni congenite da carenza. *Rec. Progr. Med.* 19: 535, 1955.
- DE TONI, E.: La sindrome di Franceschetti. *Min. Ped.*, 6: 904, 1954.

RÉSUMÉ

L'Auteur explique d'abord sa conception sur les « formes frustes » des syndrômes d'anomalies congénitales multiples et particulièrement de ceux qui ont une transmission héréditaire. Il rappelle ainsi les quatre types de « formes frustes » de la Dysostose mandibulo-faciale (Franceschetti). On décrit ensuite une famille dans laquelle plusieurs

membres étaient atteints de cette maladie dans une forme incomplète tandis que dans la dernière génération on a observé deux enfants atteints de la dysostose mandibulo-faciale complète, tous les deux morts à l'âge de 2-3 mois, nés de deux parents porteurs eux-mêmes d'une forme fruste. Après un examen de la littérature sur les formes familiales apparemment semblables à celle-ci, l'Auteur examine les

différentes possibilités génétiques de cette famille et il conclut que l'existence dans une même fratrie de deux enfants atteints de la forme complète et qui sont morts précocement, doit être presque certainement imputable à un état homozygotique, c'est-à-dire à la double influence de deux gènes pathogènes; ce fait pourrait expliquer aussi la létalité.

SUMMARY

The Author sets out his standpoint on the value concerning the « forme fruste » of syndromes of multiple malformations especially of those which have hereditary nature. He remembers the four types of « mandibulo-facial dysostosis ». The Author describes a family in

which the different members were affected by this illness in incomplete form. In the last generation by two parents having the « forma frusta », two children were born, affected by a complete Mandibulo-facial Dysostosis both after having lived two or three months. After a close examination of medical literature referring the familiar

forms, man examine all the genetical eventuality concerning the examined family. Man can reach to a conclusion that the appearance of two brothers with a complete forme, precociously dead, is quite surely imputable to « homozygotism » and consequently to double close of « pathological genes ».

ZUSAMMENFASSUNG

Der Verfasser legt aus seinen Gesichtspunkt über den Wert der sogenannten « unvollständigen Formen » der multiplen Abartungen und besonders über diejenigen, die einen erblichen Charakter haben. Er erwähnt die vier Typen unvollständigen Formen der Dysostosis Mandibulofacialis (Franceschetti).

Auf Grund dieser Voraussetzung wird eine Familie beschrie-

ben, deren verschiedene Glieder an « unvollständiger Form » krank waren und in der letzten Generation aus Eltern (beide an « unvollständiger Form » krank), zwei Kinder geboren wurden, die an « vollständiger Dysostosis Mandibulofacialis » krank waren und beide nach 2-3 Monaten starben. Der Verfasser gibt eine Übersicht über die Literatur Familienformen betreffend, welche anscheinend der erwähnten Form ähnlich sind. Es werden die ver-

schiedenen genetischen Möglichkeiten geprüft in Beziehung auf die Familie in Gespräch. Der Verfasser beschliesst, dass die Anwesenheit einer gleichen Bruderschaft zweier Subjekte mit « vollständiger Form », die vor der Zeit gestorben sind, fast sicher Homozygotismus und deswegen der zweifachen Wirkung der pathologischen Erbfactoren zuzuschreiben ist. Das würde auch der vorzeitigen Tod erklären.