

PANMIELOPATIA COSTITUZIONALE CON MALFORMAZIONI MULTIPLE (SINDROME DI FANCONI)

del

Dott. Ignazio Gatto, Aiuto e libero docente e *Dott. Alberto Albegiani*, Assistente

La conoscenza di questa sindrome si inizia con la descrizione fattane da Fanconi nel 1927 in tre fratelli, che presentavano anemia ipercromica deficiente accrescimento, pigmentazioni cutanee abnormi, ipogenitalismo, esagerazione dei riflessi tendinei, microcefalia, intelligenza normale. L'A. descrisse la malattia come « familiare infantile per niziosaartige anaemie » e riportò l'opinione di Naegeli che la considerava come una nuova anemia costituzionale a tipo pernicioso non ancora descritta.

Da allora sono stati descritti quarantanove casi di questa sindrome, lo studio dei quali ha portato ad una più esatta conoscenza del quadro ematologico, delle malformazioni che ad esso si associano, ed ad una migliore comprensione del fattore costituzionale su cui la malattia si svolge.

È risultato che l'anemia nella maggior parte dei casi è ipocromica e che sempre si accompagna a leuco e piastrinopenia. I reperti di autopsia hanno mostrato un midollo osseo grasso con presenza di poche isole emopoietiche e la mancanza di focolai emopoietici extramidollari.

Dalle biopsie di midollo osseo si è ottenuto sempre più scarso materiale col progredire della malattia: mentre nei primi periodi si può osservare un midollo ancora in attività con ostacolo di maturazione, nelle successive biopsie si rende evidente l'aplasia. Spesso si riscontra aumento delle cellule reticolari, in particolare delle plasmacellule e delle mastzellen. In qualche caso (Barta e Toszegi) l'aplasia midollare si è istituita non contemporaneamente a carico delle tre serie emopoietiche, ma esse sono state interessate in ordine di tempo progressivo nell'ordine: trombo-leuco-eritropoiesi. I reperti midollari hanno chiaramente dimostrato che a base delle alterazioni ematologiche della sindrome di Fanconi sta una panmielopatia a tipo aplastico.

La piastrinopenia è causa della diatesi emorragica ma, a parere di Bauman, non tutte le manifestazioni emorragiche possono essere spiegate con la deficienza di piastrine dovendo anche intervenire un fattore vasale, indipendente dalla piastrinopenia. Questa affermazione mostra che per lo meno la causa delle manifestazioni emorragiche non deve essere unica.

È caratteristica di questa malattia la presenza di zone cutanee iperpigmentate, dovute all'accumulo di melanina nella cute, da distinguersi dalla contemporanea presenza di pigmento emosiderinico nelle zone sede di emorragia.

Sono presenti anche malformazioni congenite, che interessano lo scheletro nelle zone distali degli arti, in particolare gli arti superiori con preferenza i pollici. Frequentemente si riscontrano malformazioni renali.

Ai sintomi suddescritti si associano alterazioni dello sviluppo fisico (microcefalia con aumento dei riflessi tendinei, ritardo dell'età scheletrica, scarso sviluppo dei genitali), che richiama ad alterazioni diencefalopofisarie. Alle volte è stato riscontrato ritardo dello sviluppo psichico.

Dall'esame della casistica risulta che per quel che riguarda le malformazioni congenite e le alterazioni dello sviluppo generale le manifestazioni possono essere varie e di varia intensità nel singolo caso.

La causa della sindrome è stata fin dalla prima descrizione riportata ad una alterazione costituzionale (Fanconi), ritenuta di origine genotipica da Baumann, Athoff. La sindrome sarebbe controllata da un gene recessivo secondo Neumark, da un gene dominante con più grave manifestazione negli omozigoti secondo Imerslung.

L'osservazione di due casi nella Clinica Pediatrica dell'Università di Palermo e l'analisi della letteratura esistente su questa malattia ci dà argomento per considerazioni di ordine ematologico e genetico.

Ammalato I. V. ANTONIO di anni 5 (fig. 1) da C. entra in clinica il 20-10-1951.

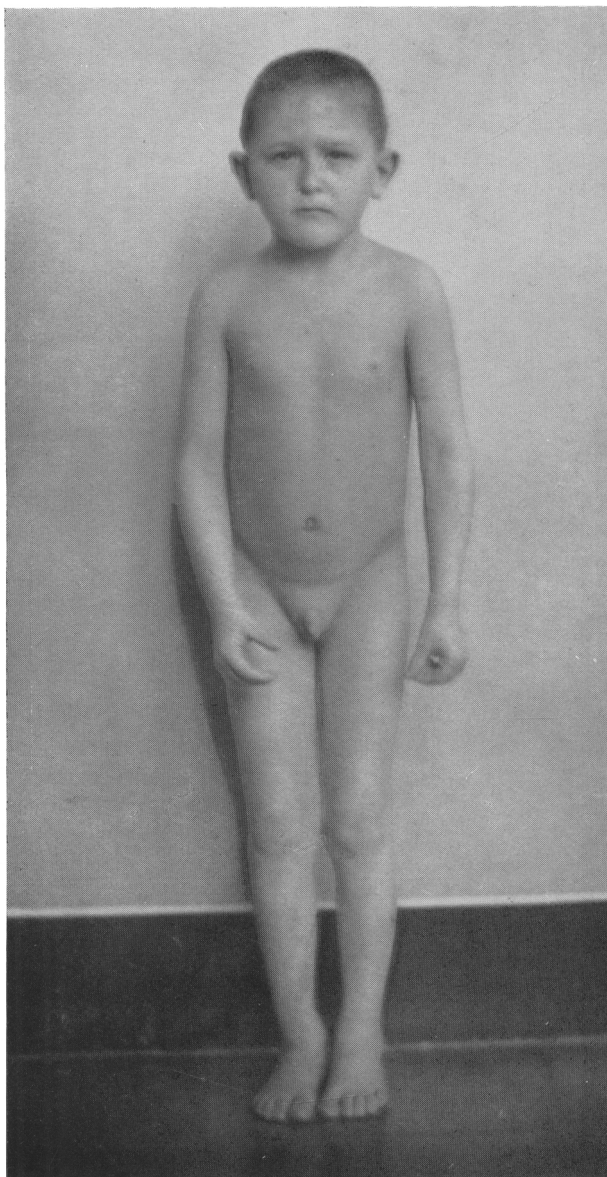


Fig. 1 – Caso I.

Gentilizio (vedi fig. 2). Fin dalla nascita è stata rilevata la piccolezza del quinto dito delle due mani. Ha presentato frequenti rinorragie e rare volte melena, da due anni le rinorragie si sono fatte più frequenti e sono comparse anche ecchimosi. Contemporaneamente all'inizio delle manifestazioni emorragiche si è reso evidente un particolare turgore dei tegumenti, più marcato alle braccia e pallore, che si è gradualmente accentuato.

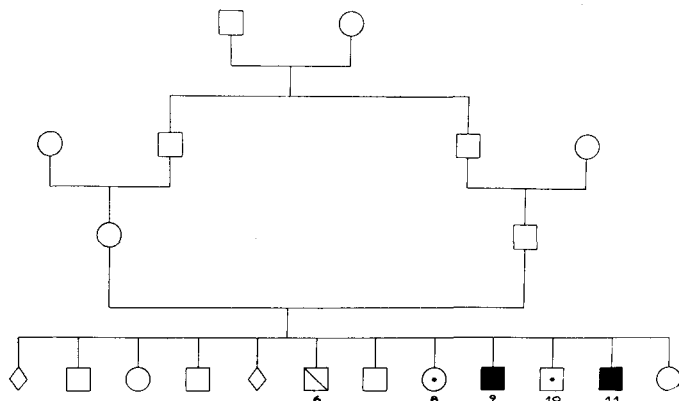


Fig. 2 - Albero genealogico del caso I.

6, deficienza di sviluppo psichico, morto a 18 anni per malattia caratterizzata da poliuria, deperimento, non glicosuria - 8, sviluppo somatico deficiente, morta ad 8 anni per malattia durata 3 mesi e caratterizzata da febricola ed anemia - 9, sviluppo somatico deficiente, microcefalia, particolare plasticità della cute, morto a 6 anni per malattia caratterizzata da anemia, emorragie nasali intestinali e cutanee - 10, sviluppo psichico deficiente - 11, probando.

E. O. Pallore marcato della cute e delle mucose visibili. La cute ed il sottocute presentano un particolare stato di succulenza, più marcata agli arti inferiori ed al dorso, per cui appaiono duri ed anelastici. Sul naso si nota una zona di cute di spessore molto ridotto e secca, alla nuca ed al volto chiazze di acromia ed efelidi, al volto, al dorso ed alle regioni glutee chiazze di evidente iperpigmentazione, agli arti inferiori ecchimosi. In entrambe le mani quinto dito breve e ricurvo con difficoltà

dell'estensione (fig. 3). Riflessi rotulei ed achillei esagerati.

Nulla degno di nota all'esame degli apparati respiratorio, cardiovascolare e digerente. Milza e fegato nei limiti normali.

Esame del sangue. Hb gr. 2,17%. Globuli rossi 800.000. Volume globulare medio μ^3 88. Diametro medio μ 8, estensione μ 4,5 (3,5=9). Reticolociti 16^{0/00}, Hb. globulare media $\gamma\gamma$ 27,12. Concentrazione Hb media 31%. Leucociti 3.500. Neutrofili 18, Linfociti 82, Piastrine 16.000. Bilirubinemia (van der Berg indiretta) mgr. 0,40. Bilinogeno fecale ed urinario mgr. 11 pro die. Reazione di Wassermann e di Meinicke (MKR II) negative.

Esame radiografico della mano (fig. 4). Si rileva la brevità e la curvatura del quinto dito. Sono presenti i nuclei di ossificazione del grand'osso, dell'uncinato, del piramidale del semilunare e dell'epifisi distale del radio.

Esame radiografico del cranio (fig. 5): Lieve diastasi della sutura occipitale, impronte digitate molto evidenti.

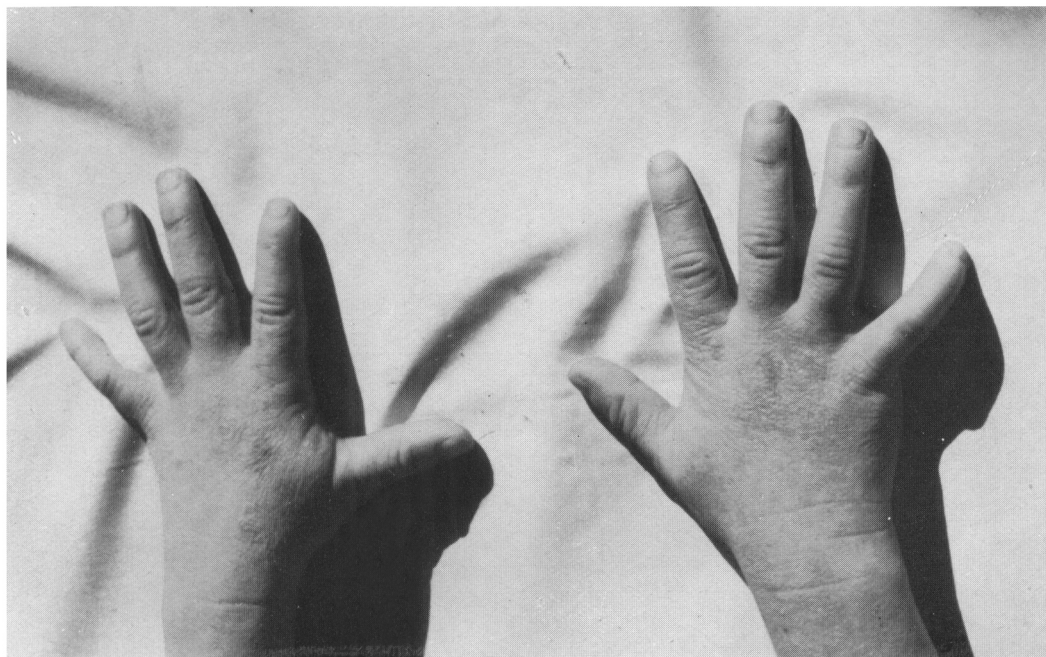


Fig. 3

Proteine del plasma

	Salatura	Salatura
	secondo Howe	secondo Majoor
Proteine totali	gr. 8,056%	gr. 3,752%
Albumina	gr. 4,425	
Euglobulina	gr. 0,544	
Pseudoglobulina I	gr. 2,169	
Pseudoglobulina II	gr. 0,268	γ globulina gr. 1,542
Globuline totali	gr. 3,631	gr. 4,304
Fibrinogeno	gr. 0,650	
Quoziente proteico	1,490	0,860

Curve glicemiche da insulina, glucosio ed adrenalina con decorso normale.

Dati antropometrici

Peso	Kg. 13,6 — 19
Statura	cm. 102 — 1
Arto inferiore	cm. 49 — 10
circonferenza toracica	cm. 54 — 3
circonferenza cranica	cm. 45 — 12
Indice di Manouvrier	0,92 + 16

Esame del succo gastrico

	HCl libero	HCl totale
a digiuno	20	38
da istamina dopo ½ ora	54	77

Mielogrammi

	12-XI	24-XI	18-XII	23-XII-51	7-II	8-III-952
Emocitoblasti ‰	4	4	1	2	1	12
Mieloblasti	36	18	11	8	9	9
Premielociti n.	56	80	9	16	32	33
Premielociti eos.	6					
Mielociti n.	72	99	78	57	128	69
Mielociti eos.	3	5	6	10	4	21
Metamielociti n.	82	148	235	58	160	206
Metamielociti eos.		10		4	2	12
Totale granuloblasti	255	360	340	158	336	340
Polimorfonucleati n.	144	197	152	112	152	105
Polimorfonucleati eos.	10	6	3	2	4	6
Proeritoblasti	18	1	21	6	4	15
Eritroblasti basofili	132	70	71	116	64	51
Eritroblasti policromat.	170	78	128	138	54	124
Eritroblasti ortocromat.	32	18	21	28	2	24
Totale eritroblasti	352	167	241	288	124	199
Linfociti	128	174	170	342	302	251
Monociti	26	35	27	22	36	30
Cellule istioidei grandi	19	10	30	21	16	12
Cellule istioidei piccole	30	23	9	22	8	9
Plasmacellule	29	18	19	32	14	14
Mastzellen	1	3	2	4	2	1
Rapporto granulo eritroblastico	0,72	2,15	1,39	0,53	2,70	2,02
Indice di maturazione granuloblastica	0,55	0,37	0,06	0,18	0,14	0,42
Indice di maturazione eritroblastica	0,74	0,74	0,63	0,69	1,21	0,34

Reperti istologici della cute: I Biopsia (fig. 6). Cute non pigmentata del braccio sinistro. Modica acantosi con corrispondente ipercheratosi. Linea di demarcazione dermoepidermica con scarso disegno papillare. Derma con fibrille collagene relativamente imbibite, con focolai infiltrativi a manicotto costituiti da cellule a tipo prevalentemente linfomonocitario con scarse plasmacellule ed elementi fibroblastici a sede prevalentemente perivasale e periannessiale. Ipoderma normale.

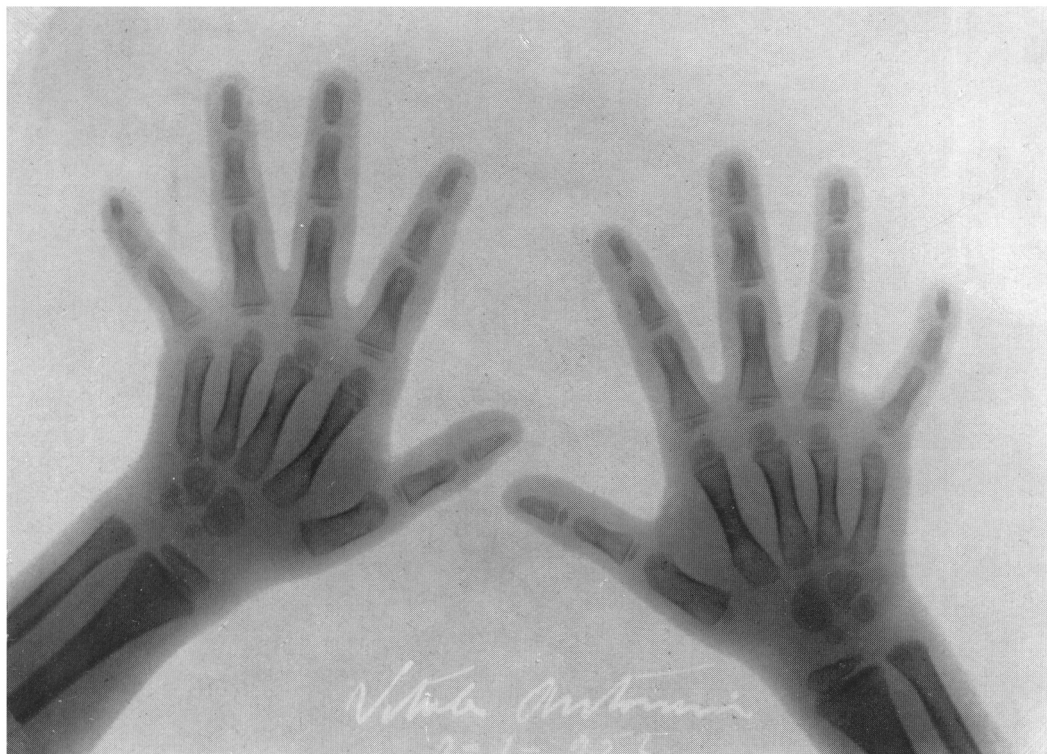


Fig. 4

II Biopsia (fig. 7). Cute pigmentata della regione glutea destra. Epitelio diminuito di spessore con modica ipercheratosi. Strato basale con cellule cariche di pigmento giallo oro in fini granuli (ematossilina-eosina), che in più scarsa quantità si riscontrano nello strato spinoso.

Derma e rapporti dermoepidermici come nella I biopsia. Nel derma inoltre si riscontrano grosse cellule, che contengono pigmento del tutto analogo a quello notato nello strato basale, ma a grossi granuli. Le reazioni istochimiche per il ferro (Perles, Pautrier e Diss) hanno dato risultato negativo, mentre è risultata positiva l'impregnazione argentea.

L'esame emocitometrico e morfologico e le prove della diatesi emorragica nei genitori diedero risultati normali.

Il comportamento della crasi ematica e delle prove di diatesi emorragica in rapporto alle varie terapie eseguite appare ben evidente dal grafico I (fig. 8). Da esso risulta che tutti i trattamenti terapeutici adoperati: estratto epatico, acido paraminobenzoico, ACHT, ferro e cobalto associati, vitamina B₆ e vitamina B₁₂ ebbero nessuno o scarso effetto.

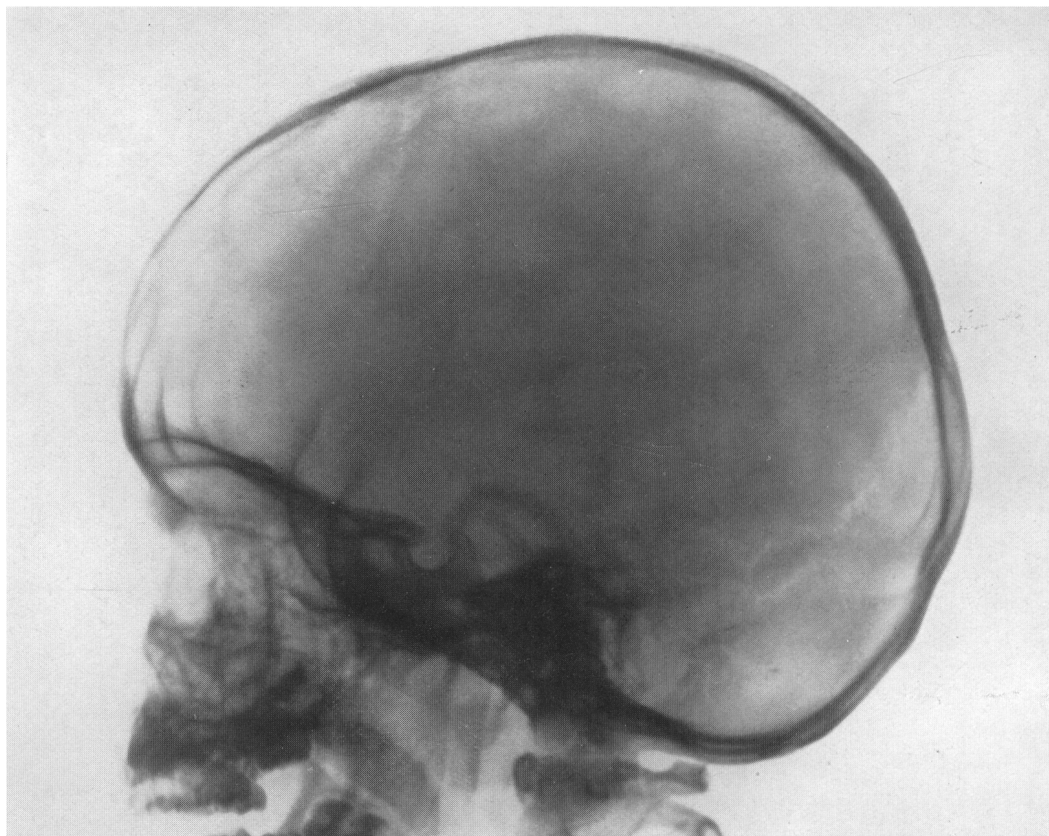


Fig. 5

Solamente in seguito a trattamento con ACTH e con ferro e cobalto associati si ottenne scarso e fugace aumento dei reticulociti, dei globuli rossi e dell'Hb.

Il trattamento con bleu di toluidina determinò notevole miglioramento delle manifestazioni emorragiche e riduzione dell'attività eparinica del siero.

La somministrazione di ACHT ebbe chiaro effetto sullo scleroedema.

Le trasfusioni di sangue determinarono evidente ma transitorio miglioramento della crisi ematica e delle manifestazioni emorragiche. La breve durata dell'effetto depone sicuramente per una azione sostitutiva.

L'infermo lasciò l'ospedale il 29-2-1952, presentò a casa numerose e copiose rinorragie ed in anemizzazione progressiva morì dopo due mesi dalla dimissione dalla Clinica.

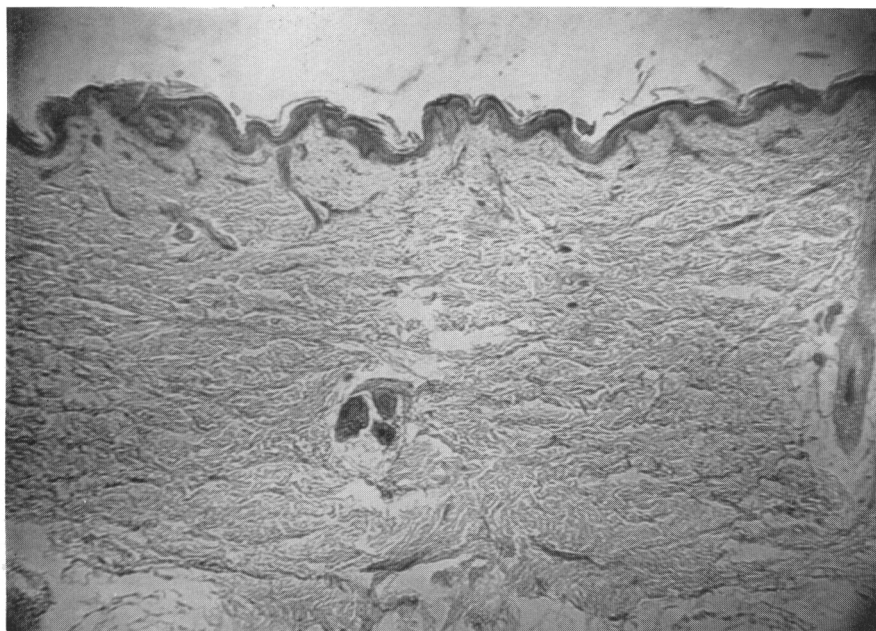


Fig. 6 - Biopsia di cute non iperpigmentata

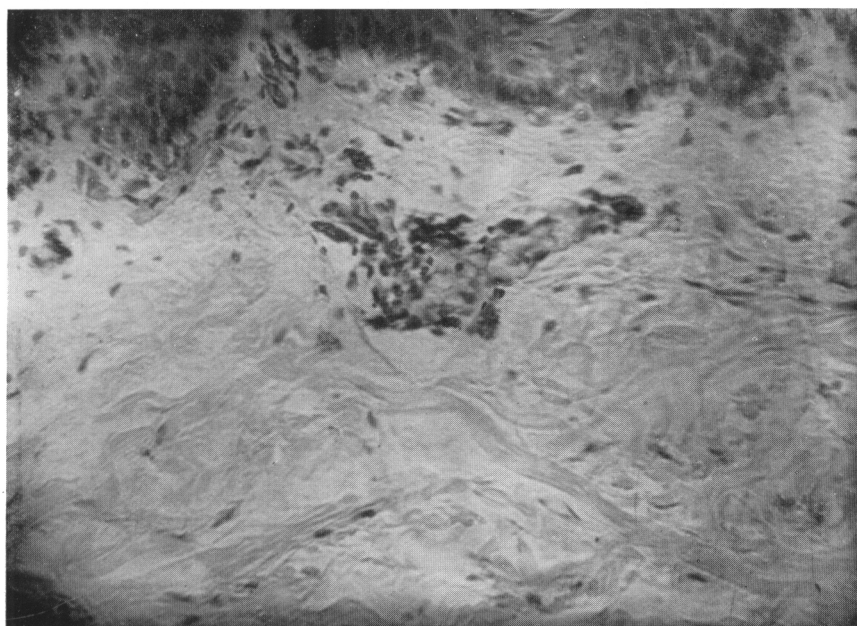


Fig. 7 - Biopsia di cute iperpigmentata

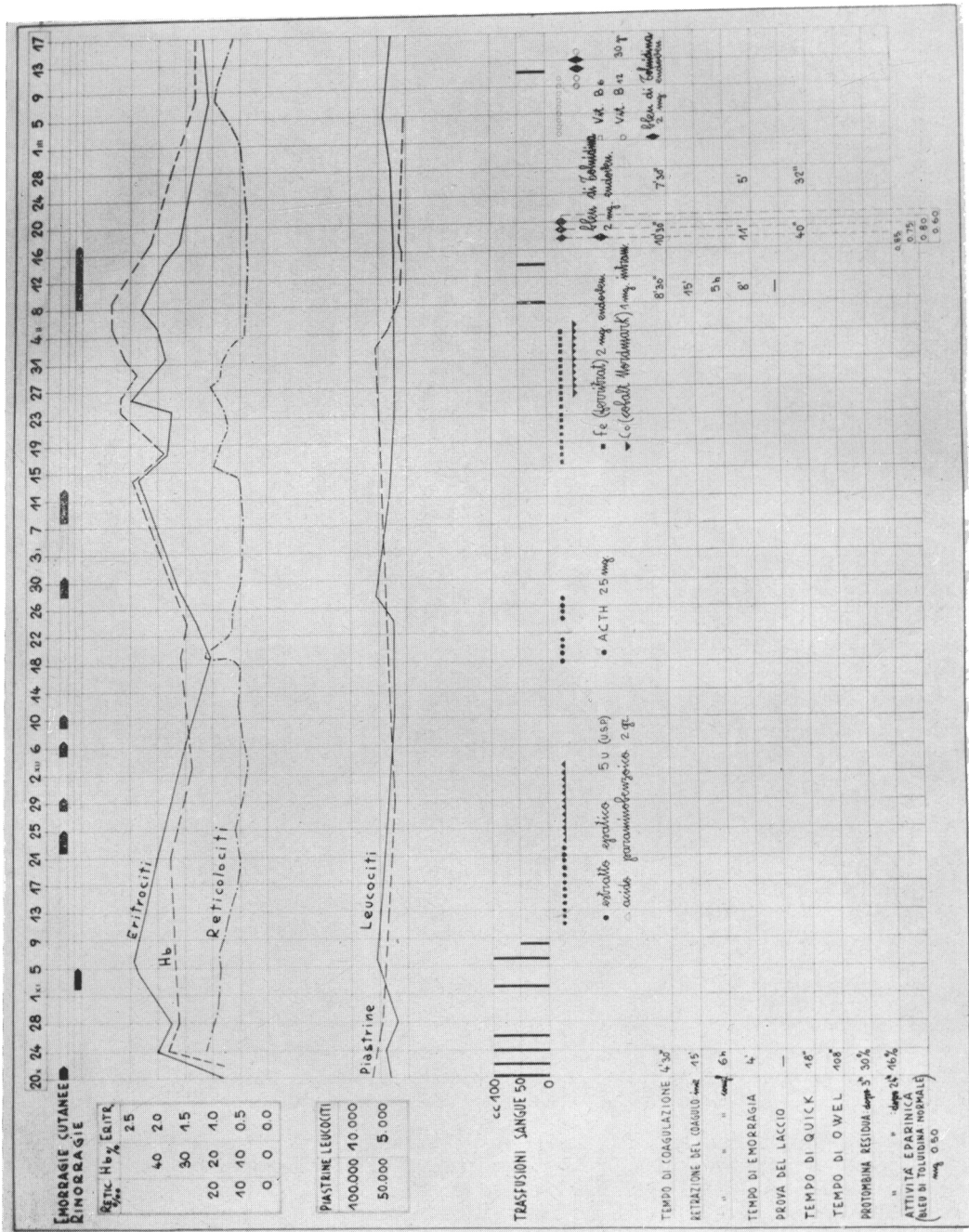


Fig. 8 - Decorso

Ammalata II. D. M. (fig. 9) di anni 11 da C. entra in Clinica il 22-2-1953.

Gentilizio negativo. Genitori viventi e sani, non consanguinei. La madre ha avuto due gravidanze condotte a termine e seguite da parto fisiologico. L'altro fratello è vivente e sano. L'inferma già alla nascita presentava pollici molto piccoli e dal terzo anno di vita è apparsa molto pallida. Cinque giorni fa ha avuto rinorragia copiosa, che si è ripetuta questa mattina.

E. O. Accrescimento deficiente, nutrizione discretamente conservata. Cute e mucose visibili pallide. La cute appare di colorito più scuro al tronco, al collo ed ai cavi ascellari. Alla schiena ed al fianco sinistro si notano chiazze circoscritte più marcatamente pigmentate. Alle regioni pretibiali sono evidenti numerose petecchie. I due pollici sono molto piccoli, in particolare il destro, i loro movimenti di estensione e flessione sono difficili (fig. 10).

La milza non si palpa, il suo polo superiore si delimita all'8° spazio intercostale lungo l'ascellare anteriore. Il fegato di consistenza parenchimatosa, deborda due dita dall'arco costale.

Nulla degno di nota all'apparato respiratorio e cardiovascolare.

Riflessi rotulei ed achillei esagerati.

Esame del sangue: Hb gr. 4,35%. Globuli rossi 1.420.000. Volume globulare medio μ^3 91. Diametro medio μ 8,58. Estensione μ 4,5 (3,5—9). Reticulociti assenti. Hb globulare media

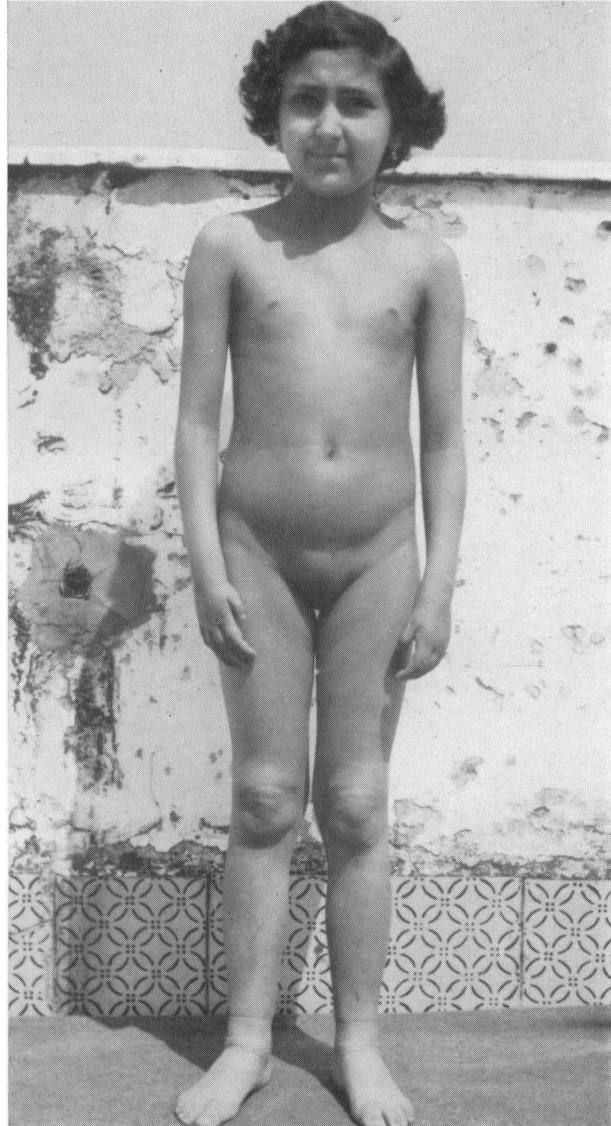


Fig. 9 - Caso II

$\gamma\gamma$ 30. Concentrazione Hbica media 35%. Leucociti 3.000. Neutrofilii 29. Linfociti 68. Monociti 1. Piastrine 70.000.

Bilirubinemia (van der Berg indiretta) mgr. 0,38%. Bilinogeno fecale ed urinario 37 mgr pro die.

Reazione di Wassermann e di Meinicke (MKR II) negative.

Proteine del plasma

	Salatura secondo Howe	Salatura secondo Major
Proteine totali	gr. 7,926%	
Albumina	gr. 4,431	gr. 3,781%
Euglobulina	gr. 0,719	
Pseudoglobulina I	gr. 1,181	γ globulina gr. 1,469
Pseudoglobulina II	gr. 0,925	
Globuline totali	gr. 2,825	gr. 3,475
Fibrinogeno	gr. 0,706	
Quoziente proteico	1,156	1,080

Elettroforesi (fig. 11)

Albumina	gr. 2,837	36,7%
Globulina α_1	gr. 0,632	9,8%
Globulina α_2	gr. 0,730	10,5%
Globulina β	gr. 1,528	21,5%
Globulina γ	gr. 1,528	21,5%

Dati antropometrici :

Peso	Kg. 21,9	— 28
Statura	cm. 124	— 10
Arto inferiore	cm. 56,6	— 8
Circonferenza toracica	cm. 64,0	— 2
Circonferenza cranica	cm. 52,3	— 2
Indice di Manouvrier	0,83	— 2

Mielogramma

Mieloblasti pn.	114%
Premielociti n.	131
Premielociti eos.	4
Mielociti n.	107
Metamielociti n.	72
Totale dei granuloblasti	428
Neutrofilii	220
Eosinofili	1
Linfociti	192
Eritroblasti policromatofili	3
Eritroblasti ortocromatici	4
Totale eritroblasti	7
Cellule istioidei grandi	32
Plasmacellule	116
Rapporto granulo-eritroblastico	61,11
Indice di maturazione granuloblastica	1,9



Fig. 10

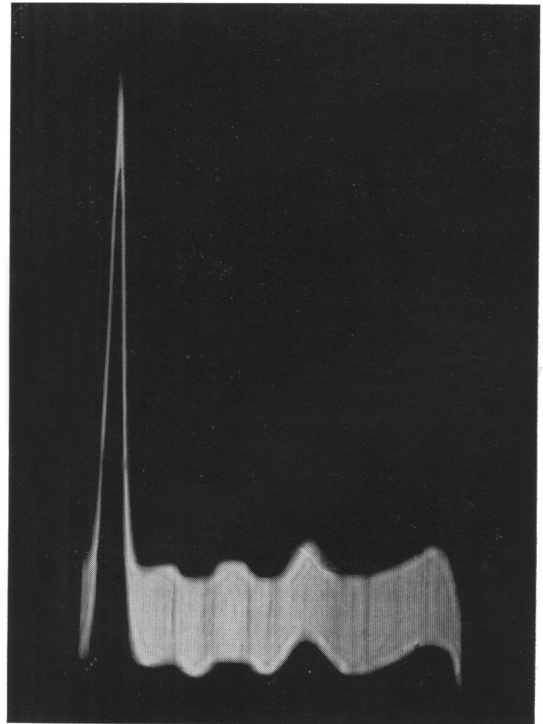


Fig. 11 - Tracciato elettroforetico ascendente del siero (apparecchio di Tiselius)

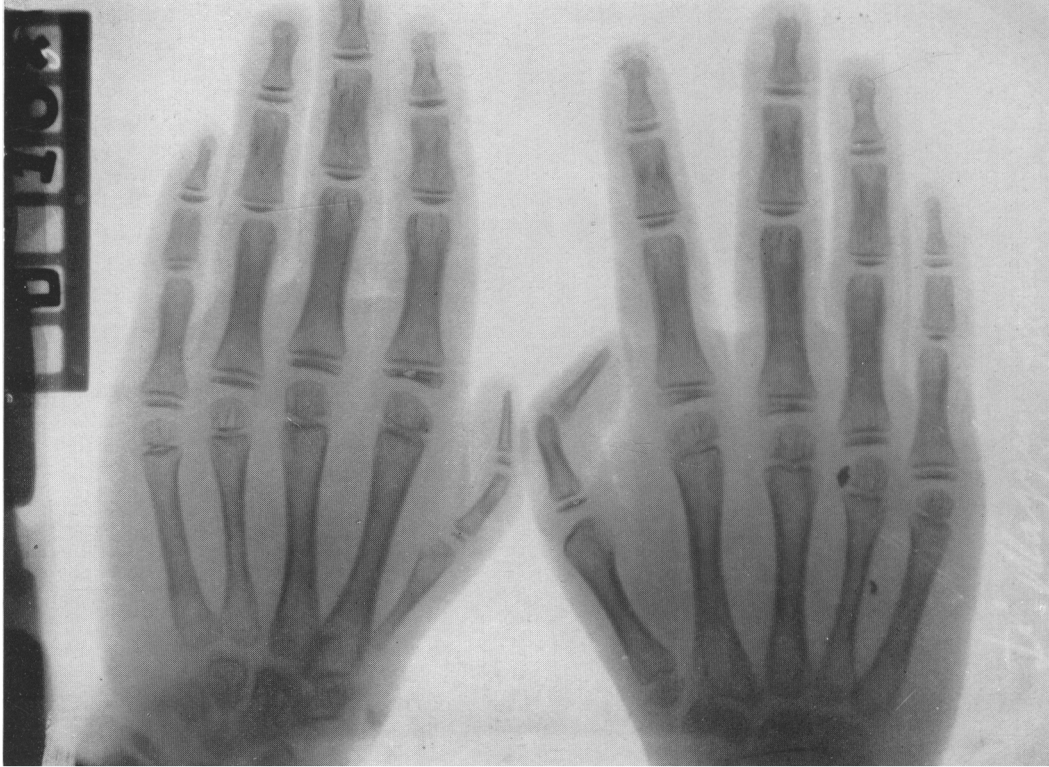


Fig. 12

Esame radiografico della mano (fig. 12): Sono presenti tutti i nuclei di ossificazione del carpo, si rileva curvatura dei due pollici, piccolezza di tutti i segmenti del pollice sinistro. Manca il nucleo di ossificazione epifisario del primo metacarpale.

Esame radiografico del cranio (fig. 13): Impronte digitate molto evidenti.

L'esame radiografico dell'apparato urinario non mette in evidenza reperti anormali.

L'esame emocitometrico e morfologico e le prove della diatesi emorragica nei genitori diedero risultati normali.

Decorso (graf. II, fig. 14): Durante la degenza ha presentato petecchie e rinorragie.

La somministrazione di vitamina B₁₂ ha determinato aumento dei reticolociti senza conseguente aumento dei globuli rossi.

Lascia la Clinica il 30-3-1953. Riesaminata il 20-5-1954. Durante il periodo nel quale è stata assente dalla nostra osservazione è rimasta sempre pallida, non ha avuto rinorragie.

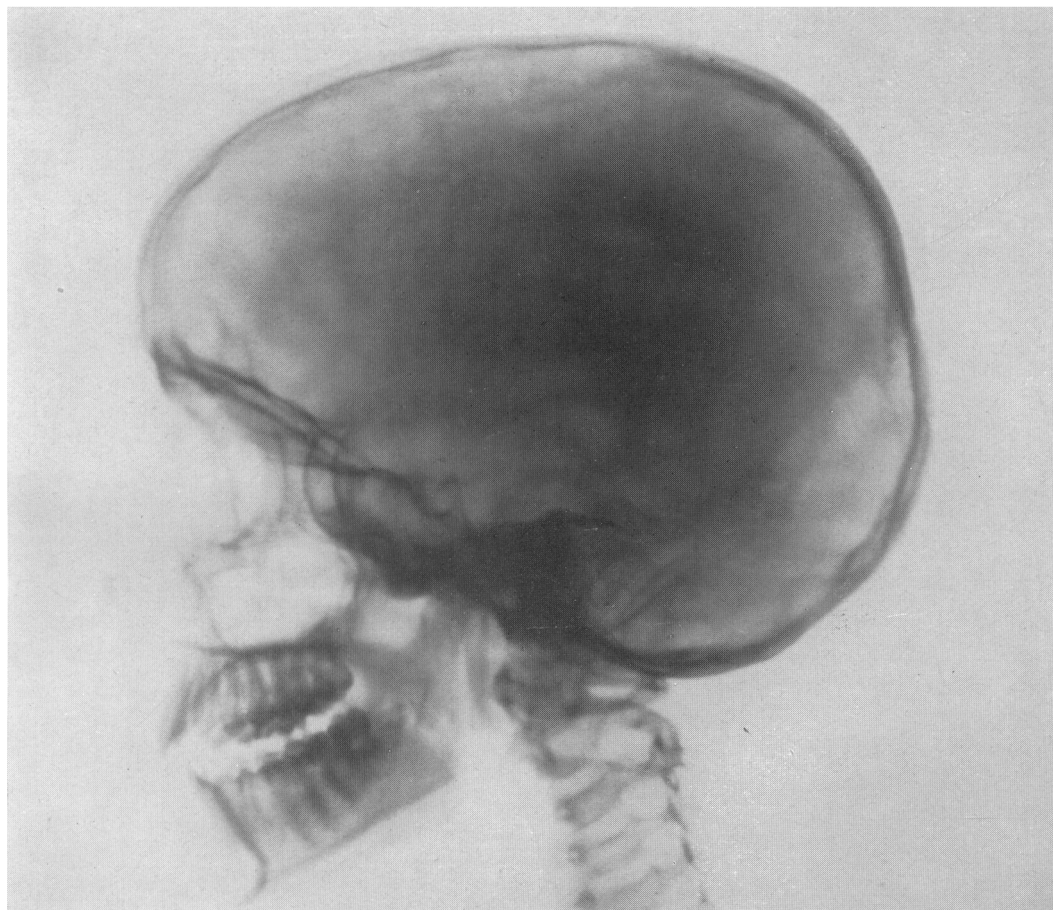


Fig. 13

E. O. È sempre pallida. Si rileva un discreto numero di petecchie alle regioni pretibiali. Non si nota accenno di inizio della crisi puberale.

Dalle storie cliniche dei due infermi si rilevano i seguenti dati. Nel primo ammalato, i cui genitori erano consanguinei, la malattia era familiare, si riscontrò infatti in due fratelli.

In entrambi gli ammalati erano evidenti chiazze cutanee iperpigmentate, che all'esame istologico (praticato solamente nel primo ammalato) mostrarono la presenza di cellule cariche di pigmento, che non presentava le reazioni del ferro, ma la positività dell'imregnazione argintica (pigmento melaninico), nello strato basale, in quello spinoso e nel derma.

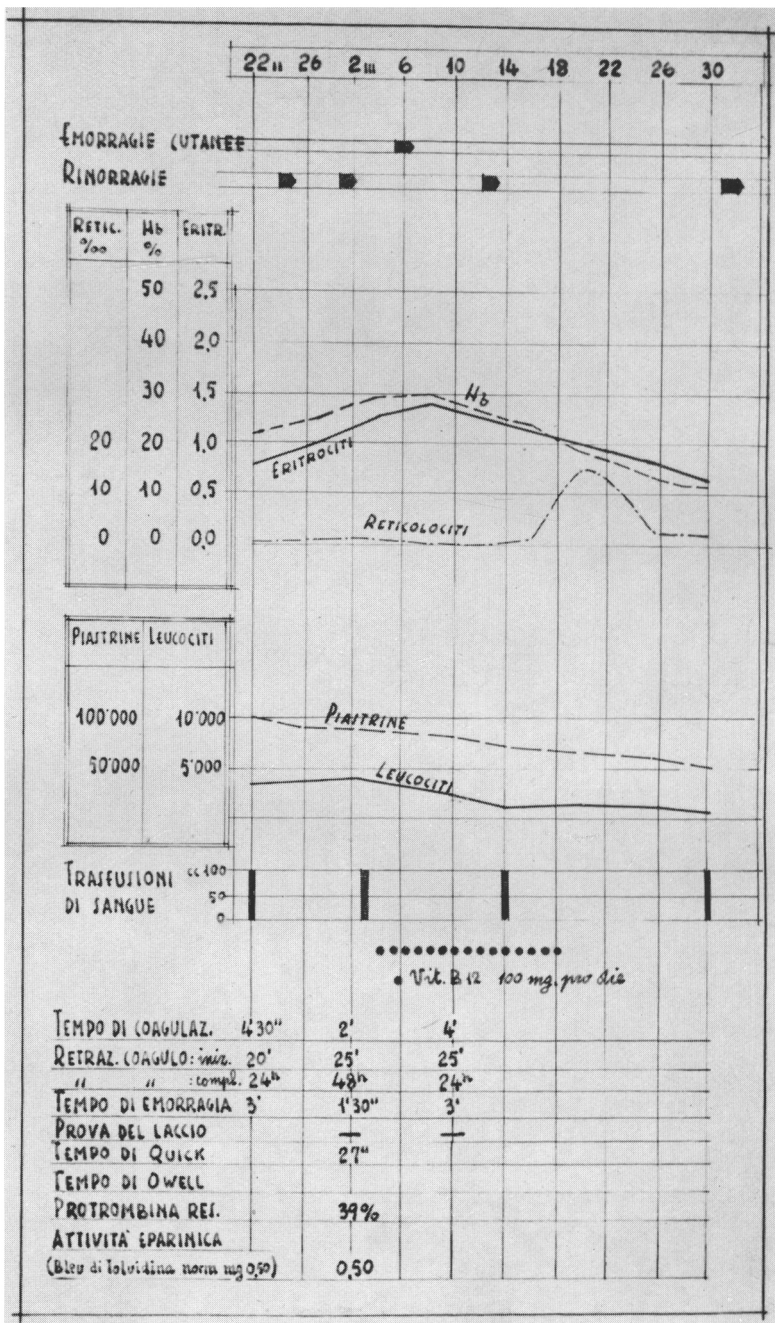


Fig. 14 - Decorso.

Nel primo ammalato erano presenti manifestazioni generalizzate a tipo di scleroedema, più evidenti agli arti superiori ed al dorso.

L'anemia marcata in entrambi gli ammalati si rese evidente attorno al terzo anno di vita e progressivamente si aggravò.

La diatesi emorragica sotto forma di petecchie e di rinorragie, era presente in entrambi gli ammalati, nel primo con manifestazioni più gravi, con rinorragie copiose e frequenti, che dominavano il quadro clinico e determinarono la morte.

L'anemia normocromica e normovoluminica con numero di reticolociti normale o considerevolmente ridotto non fu influenzabile dai vari trattamenti terapeutici, risenti con effetti transitori e sostitutivi esclusivamente dalle trasfusioni di sangue. Fu riscontrata marcata leucopenia con neutropenia in entrambi i casi.

La puntura del midollo osseo diede molte volte risultato negativo, quando positivo, il materiale estratto fu sempre molto scarso e commisto a molto grasso.

Il mielogramma mostrò nel primo caso, nelle varie punture eseguite, vario rapporto fra granulo ed eritroblasti, prevalendo però più frequentemente le cellule della serie bianca su quelle della rossa ed orientamento anaplastico di entrambe le serie. Si notò aumento delle cellule istioidi, più marcato a carico delle plasmacellule e costante aumento delle mastzellen dei tessuti (fino al 4^{0/00}).

Nel secondo caso si notò una considerevole aplasia eritroblastica (7 eritroblasti ^{0/00}), aumento delle cellule istioidi e marcatissimo aumento delle plasmacellule (116^{0/00}).

I dati del ricambio emoglobinico mostrarono valori inferiori a quelli normali.

Si osservò in entrambi i casi considerevole riduzione del numero delle piastrine a cui corrispondeva nel puntato midollare uno scarsissimo numero di megacariociti immaturi.

I reperti midollari e periferici, i risultati del ricambio emoglobinico testimoniano un processo aplastico, che interessava le tre serie emopoietiche.

A base della diatesi emorragica stava certamente nel primo piano la piastrinopenia, ma il risultato di alcune prove eseguite nel primo ammalato mettono nel sospetto che in questo soggetto oltre alla piastrinopenia coesistesse la presenza di anticoagulanti in circolo (eparina).

Infatti fu riscontrato aumento della protrombina residua ed allungamento del tempo di ricalcificazione con tempo di protrombina e di coagulazione normale in un primo esame, eseguito in un periodo nel quale l'infermo non presentava rinorragie.

In un secondo esame, eseguito durante un episodio di rinorragie infrenabili, si rilevò però aumento del tempo di protrombina e del tempo di coagulazione ed aumento della attività eparinica del sangue, rilevata dall'aumentata affinità del sangue per il bleu di toluidina secondo il metodo di Meneghini, ed il trattamento terapeutico con iniezioni di bleu di toluidina endovena determinò accorciamento dei tempi di protrombina e di coagulazione e riduzione dell'attività eparinica del sangue.

Vero si è che per ammettere con certezza la presenza di anticoagulanti in circolo occorre il risultato positivo dello *screening test*, che nel nostro caso non fu eseguito, potendo l'aumento dell'attività eparinica del sangue dedotta dal risultato del metodo da noi adoperato e l'effetto terapeutico della somministrazione endovenosa di bleu di toluidina essere imputabili al difetto di fattore antieparinico trombocitario determinato dalla coe-

sistente piastrinopenia. L'aumento dei tempi di protrombina e di coagulazione in presenza di una aumentata attività eparinica del sangue, anche se rilevata col metodo suddetto, mette però nel fondato sospetto della presenza di anticoagulanti in circolo.

La presenza nei puntati midollari di mastzellen dei tessuti, che sembra certo siano produttrici di eparina, fanno riferire l'azione anticoagulante alla ipereparinemia.

È interessante rilevare che anche dal comportamento clinico risultava il diverso modo di manifestarsi della diatesi emorragica nei due casi, infatti le gravi rinorragie si riscontrarono solamente nel primo ammalato, nel quale si rinvennero costantemente le mastzellen dei tessuti nel puntato midollare e le prove di diatesi emorragica mostrarono comportamento tale da fare sospettare la presenza di anticoagulanti in circolo.

I dati raccolti nel primo ammalato: presenza periodica di rinorragie, aumento del tempo di coagulazione in rapporto alla presenza delle rinorragie, possono fare sospettare che l'accentuarsi della ipereparinemia possa essere stata accessoria.

Ammettendo che la ipereparinemia possa intervenire come concausa per l'insorgenza della diatesi emorragica, possiamo nell'ipereparinemia ricercare il secondo fattore della diatesi emorragica della sindrome di Fanconi. Bauman infatti ha rilevato che la sola piastrinopenia non spiega tutto l'andamento delle manifestazioni emorragiche ed ha invocato oltre alla piastrinopenia l'esistenza di un ipotetico fattore vasale.

Lo studio delle proteine plasmatiche eseguito in entrambi gli ammalati con i metodi di salatura e nel secondo con l'elettroforesi in apparecchio di Tiselius mostrò valori di proteine totali ai limiti superiori del normale con aumento delle globuline, che interessava tutte le quote di esse. Tale comportamento del quadro proteico può spiegarsi con l'iperplasia delle cellule istiodi midollari ed in particolare delle plasmacellule documentata dai puntati di midollo osseo e concorda con le osservazioni di anticoagulanti in circolo associate ad aumento delle β e γ globuline in casi di pancitopenia già sancite nella letteratura (De Nicola).

Nei nostri soggetti furono osservate malformazioni congenite delle dita delle mani, piccolezza delle dita con difficoltà dei loro movimenti, che nel primo caso interessava il quinto, nel secondo il primo dito.

Alterazioni generali dello sviluppo furono riscontrate in entrambi i soggetti. Nel primo caso fu osservata microcefalia, nel secondo ipoevolutismo somatico e ritardo della comparsa della crisi puberale, in entrambi segni di ipertensione intracranica ed aumento dei riflessi rotulei. Tali alterazioni possono essere riportate ad alterazioni del sistema diencefalo-ipofisario, come già ha ammesso Bauman, ed infatti nell'osservazione di Imerslund fu ritrovata una ipofisi di peso inferiore a metà del normale.

Abbiamo già riferito che la sindrome di Fanconi è di natura costituzionale, secondo alcuni AA. ereditaria.

Sia che si ammetta l'opinione di Neumark, che la ritiene sostenuta da un gene recessivo, che quella di Imerslund, che la ritiene dovuta ad un gene dominante con più grave manifestazione negli omozigoti, la malattia sarebbe condizionata dalla doppia dose del gene morboso e pertanto dovrebbe teoricamente riscontrarsi nel 25% dei figli.

È noto che in tutte le statistiche, che riguardano caratteri morbosi umani, che si presentano allo stato di omozigote, risulta un eccesso dei figli ammalati rispetto al valore

Tabella I

n = numero dei figli per ogni famiglia

x = numero dei figli ammalati per ogni famiglia

Numero delle famiglie	Autori	Anno di pubblicazione	n	x	sexso degli ammalati
1	Fanconi	1927	5	3	O ₃
2	Uehlinger	1929	2	1	O ₂
3	Van Leuwen	1933			O ₃
4	Weil	1938	5	2	O ₃
5	Weil	1938	1	1	O ₃
6	Hiorth	1940	7	2	O ₃
7	Dacie e Gilpin	1944	5	2	O ₃
8	Dacie e Gilpin	1944	1	1	O ₃
9	Heuyer e coll.	1944			O ₃
10	Zellweger e Zollinger	1946	1	1	O ₃
11	Estren e coll.	1947	1	1	O ₃
12	Rohr	1949	4	2	O ₃
13	Feuillen	1949	1	1	O ₃
14	Diamond	1950			O ₃
15	Bauman	1951	3	1	O ₃
16	Beautyman	1951	2	1	O ₃
17	Lewy	1952	2	2	O ₃
18	Guinaud e Thelin	1952	7	2	O ₃
19	Silver e coll.	1952	4	1	O ₃
20	Demirag	1952	4	1	O ₃
21	Crisalli e Sansone	1952	2	1	O ₃
22	Crisalli e Sansone	1952	1	1	O ₃
23	Reinhold e coll.	1952	8	2	O ₃
24	Genz	1952	1	1	O ₃
25	Kunz	1952	2	1	O ₃
26	Cassinis e Zannos	1952	6	1	O ₃
27	Dimson	1952	5	2	O ₃
28	Jemenez e coll.	1952	6	3	O ₃
29	Negro e coll.	1953	3	2	O ₃
30	Barta e Toszegi	1953			O ₃
31	Kessel e Cohen	1953	3	1	O ₃
32	Higaski e coll.	1953	4	2	O ₃
33	Imerslund	1953	2	1	O ₃
34	Althoff	1953	7	1	O ₃
35	Althoff	1953	2	1	O ₃
36	Lynch e coll.	1954	7	3	O ₃
37	Dawson	1955	5	1	O ₃
38	Gatto e Albeggiani	1955	9	2	O ₃
39	Gatto e Albeggiani	1955	2	1	O ₃

$$\sum n = 131 \quad \sum x = 52$$

teorico aspettato e che per l'interpretazione più esatta dei dati statistici sono stati proposti dei metodi di correzione.

Poichè la casistica della sindrome di Fanconi negli ultimi anni si è considerevolmente arricchita, il numero dei casi ora noti è tale da permettere una valutazione statistica.

Abbiamo pertanto raccolto nella tabella I i casi finora noti con la notazione del rapporto fra figli ammalati e sani in ogni singola famiglia.

Nella tabella sono anche riferiti i casi di Van Leuwen, Heuyer e coll. Diamond, Barta e Toszegi dei quali non si conosce se abbiano avuto fratelli e che per tanto non possono essere inclusi nella valutazione statistica.

Dalla valutazione dei dati raccolti risulta un eccesso degli ammalati, che stanno rispetto ai sani nel rapporto di 1/2,51 invece di quello teorico di 1/4.

È risultato inoltre un eccesso del sesso maschile, 94 maschi e 22 femmine.

Più di un caso della stessa famiglia è stato osservato in 14 su 39 famiglie esaminate.

Per ovviare «l'eccesso dei recessivi», abbiamo provveduto alla valutazione dei dati con i metodi di correzione di Lenz e di Hogben.

Rapporto fra figli affetti da sindrome di Fanconi (X) e figli non ammalati (N) secondo il metodo di Lenz.

s = numero delle famiglie, n = numero di figli per ogni famiglia, x = numero di figli per ogni gruppo di famiglie con uguale numero di figli, C = fattore di correzione secondo

la formula $C = \frac{n \cdot 3^n}{4^n - 3^n}$

$$\frac{\%}{N} = \frac{\sum x}{\sum (n \cdot s.) + \sum (s \cdot C)} = \frac{52}{131 + 71,4} = \frac{52}{202,4}$$

$$\% = 25,69 \%$$

Scarto fra valore statistico secondo il metodo di Lenz e valore teorico:

$$25,69 - 25 = 0,69$$

Rapporto corretto secondo il metodo di Ogben.

s = numero delle famiglie, n = numero dei figli per ogni famiglia, x = numero degli ammalati per ogni gruppo di famiglie

$$\% = \frac{\sum \left[\frac{x \cdot 100 \cdot (4^n - 3^n)}{n \cdot s \cdot 4^n} \right]}{\text{numero dei gruppi di famiglie}} = \frac{208,45}{9} \% = 23,16 \%$$

Scarto fra valore teorico e valore statistico del metodo di Ogben:

$$25 - 23,16 = 1,84.$$

Bisogna calcolare se gli scarti fra il valore teorico ed i valori ottenuti con i due metodi di correzione sono significativi o contenuti entro i limiti dell'errore di probabilità, essendo significativa la differenza fra valore teorico e statistico se maggiore del triplo dell'errore

medio della differenza. L'errore medio della differenza si calcola secondo la formula $m_{di.} = \sqrt{m_0^2 + m_1^2}$ nella quale m_0 è l'errore medio del valore teorico, che è = 0 ed m_1 è l'errore medio del valore statistico.

	frequenza teorica M_0	frequenza statistica M_1	differenza $D = M_1 - M_0$	Errore medio (m) di M_1	Errore medio della diff. m diff.	$\frac{D}{m \text{ diff.}}$
Metodo di Lenz	25%	25,69%	0,69	4,274	4,274	0,161
Metodo di Ogben	25%	23,16%	1,84	4,274	4,274	0,430

Risulta chiaramente che con tutti due i metodi le differenze fra i valori teorici e quelli statistici risultano inferiori agli errori medi delle singole differenze e che pertanto esse non sono significative ma dovute al caso. Può concludersi allora che il rapporto fra ammalati e sani nella somma dei figli di tutte le famiglie, in cui si sono osservati casi di sindrome di Fanconi corrisponde a quello aspettato per una malattia che si manifesta allo stato omozigotico. A favore di un carattere che si manifesti negli omozigoti sta anche la consanguineità dei genitori osservata nei casi di Beautymann, Lewy, Demirag, Reinhold, Guinand-Doniol Thelin, Higaski, e nel primo dei nostri ammalati.

Ci troviamo di fronte ad una sindrome caratterizzata da alterazioni multiple determinate da un solo gene, che allo stato omozigotico determina alterazioni a tipo aplastico dell'emopoiesi, deposizione di pigmento melaninico nella cute, malformazioni delle parti distali dello scheletro degli arti, malformazioni dell'apparato urinario, alterazioni del sistema diencefalo-ipofisario.

Ad eccezione del caso descritto da Imerslund, nella cui madre fu osservata qualche alterazione scheletrica, non risulta che nei genitori degli ammalati si siano mai rilevate alterazioni riferibili a quelle osservate negli ammalati.

Nei genitori dei nostri ammalati risultarono normali anche le indagini ematologiche e le prove della diatesi emorragica.

Pertanto è più logico concludere per un carattere recessivo e poichè negli ammalati può essere varia la intensità dei singoli sintomi deve trattarsi di un gene con effetti multipli irregolarmente espressi.

Questo è il tipo di ereditarietà delle sindromi da degenerazioni multiple (*multiple Abartungen*) a fondamento genetico e di esso abbiamo esempi nella patologia umana (sindromi di Lawrence-Bardet, di Ellis-Van Creveld) e nella patologia animale.

A favore di un unico gene che determini le varie manifestazioni morbose può addursi la constatazione di Althoff che il periodo di differenziazione embriologico degli organi e sistemi, che sono interessati nella sindrome di Fanconi (parti distali dello scheletro, organi emopoietici, rene), corrisponde fra il 25° ed il 32° giorno di vita embrionale.

Può pensarsi ad una mutazione, che interessi un unico organizzatore, che controlli lo sviluppo degli abbozzi embrionari degli organi suddetti.

Conclusioni

Nei due casi descritti si rinvenne eritroleucopiastrinopenia, corrispondente a reperti di aplasia del midollo osseo, chiazze cutanee iperpigmentate e presenza di diatesi emorragica, piccolezza di alcune dita della mano.

Un ammalato presentava scleroedema, in esso poteva sospettarsi che la diatesi emorragica fosse anche mantenuta da anticoagulanti in circolo.

I risultati dello studio statistico di tutti i casi di sindrome di Fanconi fin'ora noti depongono per il suo fondamento genetico: carattere recessivo con effetti multipli irregolarmente espressi.

Riassunto

Sono descritti due casi di sindrome di Fanconi rispettivamente in un bambino di 5 anni ed in una bambina di 11 anni. In entrambi gli ammalati fu rilevata eritro-leucopiastrinopenia e reperti di aplasia midollare, chiazze cutanee iperpigmentate, piccolezza di alcune dita della mano con difficoltà dei loro movimenti, presenza di diatesi emorragica ed alterazioni dello sviluppo corporeo con segni radiologici di ipertensione intracranica, livelli elevati di proteine plasmatiche con aumento delle globuline. Nel primo ammalato fu riscontrato inoltre scleroedema, in esso le prove della diatesi emorragica facevano sospettare anche la presenza di anticoagulanti in circolo.

Lo studio statistico di tutti i casi pubblicati nella letteratura e la valutazione dei risultati a mezzo dei metodi di Lenz e di Hogben fa ammettere che la sindrome di Fanconi sia una malattia ereditaria trasmessa da un carattere recessivo con effetti multipli irregolarmente espressi.

Bibliografia

- ALTHOFF H.: Zur Panmyelopathie Fanconi als Zustandsbild multipler Abartungen. *Zeit. Kind.* 72, 267, 1953.
- BARTA L., TOSZEGI A.: Konstitutionelle Panmyelophthise mit multiplen Abartungen (Fanconi Syndrom). *Annales Paediatrici*, 181, 117, 1953.
- BAUMANN TH.: Konstitutionelle Panmyelophthise mit multiplen Abartungen (Fanconi Syndrom). *Annales Paediatrici* 177, 65, 1951.
- BEAUTYMAN W.: A case of Fanconi's anaemia. *Arch. Dis. Childh.* 26, 238, 1951.
- CASSINOS C., ZANNOS L.: Congenital hypoplastic anemia associated with multiple developmental defects (Fanconi's Syndrome). *Amer. J. Dis. Child.* 28, 359, 1953.
- DACIE J. V., GILPIN A.: Refractory Anaemia (Fanconi Type). *Arch. Dis. Childh.* 19, 155, 1944.
- DAWSON J. P.: Congenital pancytopenia associated with multiple congenital anomalies (Fanconi type). *Pediatrics* 15, 325, 1955.
- DIAMOND L.: in Mitchell-Nelson. *Textbook of Pediatrics*, Saunders. Philadelphia, 1950.
- DIMSON S. B.: Fanconi Syndrome in two Siblings. *Royal Soc. Med. Proc.* 45, 454, 1952.
- DEMIRAG B.: A propos d'un cas d'anemie hypoplastique avec malformations congénitales multiples (Anémie de Fanconi). *Helv. Paed. Acta*, 7, 296, 1952.
- ESTREN S., SUESS J. F., DAMESHEK W.: Congenital hypoplastic anemia associated with multiple developmental defects (Fanconi's syndrome). *Blood* 2, 85, 1947.
- FANCONI G.: Familiäre infantile perniziösartige Anämie (perniziöses Blutbild und Konstitution). *Jahrb. f., Kindh.* 117, 257, 1927.
-

- FEUILLEN Y.: Un cas de myélose aplastique. *Acta Paed. Belgica* 5, 185, 1949.
- GENZ H.: Klinische Beobachtungen und Untersuchungen bei einem Fall von Fanconi Anämie. *Arch. f. Kindh.* 145, 237, 1952.
- GUINAND-DONIOL J., THELIN F.: Panmyélopathie constitutionnelle infantile (syndrome de Fanconi). *Ann. Paediatrici* 178, 346, 1951.
- HIGASHI O., KOSEKI E., HIGUCHI M.: A case of Fanconi's Syndrome with a study of peroxidase activity of the erythron. *Arch. Dis. Childh.* 28, 359, 1953.
- HJORTH P.: To tilfaeld af kostitudonel infantil anaemi. *Nordisk Medicin* 7, 1313, 1940.
- HEUYER M M., HUREZ, DAUPHIN: Myélose aplastique avec infantilisme et malformations (syndrome de Fanconi) 202, 1944.
- JIEMENEZ DIAZ C., PANIAGUA G., PARRA J., DE LA BARREDA P., RODRIQUEZ, MININ J. L.: Anemia aplastica infantil familiar (Fanconi) y esporadica. *Rev. Clin. Espanola* 46, 216, 1952.
- IMERSLUND O.: Hypoplastisk anemi med multiple misdannelser. *Nordisk Medicin* 50, 1301, 1953.
- KESSEL I., COHEN H.: A case of Fanconi's anaemia. *South. Afric. Medicin Journ.* 27, 883, 1953.
- KUNZ H. M.: Hypoplastic anemia with multiple congenital defects (Fanconi syndrome). *Pediatrics* 10, 286, 1952.
- LEVY W.: Aplastic anemia in siblings with multiple congenital anomalies (The Fanconi Type). *Journ. of Pediatrics* 40, 24, 1952.
- LYNCH M. J., SHERMAN L., ELLIOTT F. G.: Fanconi's anaemia (Aplastic anaemia with congenital abnormalities). *Canadian Med. Ass. Journ.* 71, 273, 1954.
- NEGRO C. N., GUERRA A.U.R., PASYRO P.: Anemia familiar tipo Fanconi. *Arch. de Ped. d. Uruguay* 24, 343, 1953.
- REINHOLD J. D. L., NEUMARK E., LIGHTWOOD R., CARTER C. O.: Familial hypoplastic anemia with congenital abnormalities (Fanconi's syndrome). *Blood* 7, 915, 1952.
- ROHR K.: Familial Panmyelophthisis; Fanconi syndrome in adults. *Blood* 3, 130, 1949.
- SANSONE C., CRISALLI M.: L'anemia di Fanconi. *Minerva Pediatrica* 5, 1953.
- SILVER H. K., BLAIR W. C., KEMPE C. H.: Fanconi Syndrome. *Am. Journ. Dis. Child* 83, 14, 1952.
- UEHLINGER E.: Konstitutionelle infantile (perniziosartige). *Anaemie Klin. Wod.* 8, 1501, 1929.
- VAN LEUWEN H. C.: Ein Fall von konstitutioneller infantiler perniziossaähnlicher Anaemie (Fanconi) *Folia Haematologica* 49, 484, 1932.
- WEIL P. E.: Myélose aplasique infantile familiale avec malformations et troubles endocriniens. *Le Sang* 12, 369, 1938.
- ZELLWEGER H., ZOLLINGER H. U.: Ueber einen sporadischen Fall von konstitutioneller, infantiler Panmyelopathie Fanconi. *Helv. Paed. Acta* 1, 382, 1946.

RÉSUMÉ

L'A. décrit deux cas de syndrome de Fanconi respectivement dans un enfant de 5 ans et dans une petite fille de 11. Dans les deux malades on a mis en évidence une erythro-leuco-ploquettopénie avec aplasie médullaire, taches cutanées hyperpigmentées, doigts des mains rétrécis avec difficulté de leurs mouvements, présence de dyathèse émorragique et modifications du développement du corps avec signes radiologiques d'hyperthension endocranienne, taux élevé de protéines plasmatiques et augmentation des globulines.

Dans le premier malade on a observé scléroédème et les épreuves de dyathèse émorragique faisaient suspecter la présence d'anticoagulants circulants.

L'étude statistique des cas consignés à la littérature et l'évaluation des résultats par les méthodes de Lenz et Hogben portent à conclure que la syndrome de Fanconi est une maladie héréditaire transmise par un gène récessif avec expressivité très variable.

SUMMARY

The Author describes two case of Fanconi's syndrome in a 5-year-old boy and in an 11-year-old girl respectively. A diagnosis was made in both of erythroleucothrombocytopenia and medullary aplasia, cutaneous hyperpigmentation, some shortened and bent fingers, symptoms of haemorrhagic diathesis and of alterations in body development with radiological signs of intracranial hypertension, high levels of plasmatic proteins with increased globulins. In the boy scleroedema was also found. The tests for haemorrhagic diathesis hinted in this case, at the presence of anticoagulants in the blood.

The statistical study of all the cases published in the literature and an appraisal of the results by the methods of Lenz and Hogben induces the admission that Fanconi's syndrome is a hereditary disease transmitted by a recessive character with multiple effects irregularly expressed.

ZUSAMMENFASSUNG

Es werden zwei Fälle von Fanconi'schen Syndrom beschrieben und zwar von einem 5 jährigen Knaben und einem 11 jährigen Mädchen. Bei diesen Patienten wurde eine Erythro-Leuco- und Thrombocytopenie mit Aplasie des Knochenmarks gefunden. Weitere Befunde ergaben eine Hyperpigmentation der Haut, Verkrümmung einiger Finger, eine haemorrhagische Diathese, Anomalie der körperlichen Entwicklung und eine röntgenologisch festgestellte intrakranielle Hypertension. Auch eine Vermehrung des Plasmaproteins mit Zunahme der Globuline war vorhanden. Beim Knaben konnte auch ein Sklerodem festgestellt werden und die Proben der haemorrhagischen Diathese liessen den Verdacht auf das Vorhandensein von Antikoagulanten im Kreislauf aufkommen.

Das statistische Studium von allen in der Literatur veröffentlichten Fällen und die Abschätzung der Ergebnisse durch die Methoden von Lenz und Hogben lassen annehmen, dass das Franconi'sche Syndrom eine hereditäre Erkrankung sei, welche durch ihren rezessiven Charakter übertragen wird, der allerdings nicht immer regelmässig zum Ausdruck kommt.