

# ACTA GENETICAE MEDICAE ET GEMELLOLOGIAE

---

*Volumen XIV*

*Supplementum 1965*

Cattedra di Genetica Medica dell'Università  
presso l'Istituto di Genetica Medica e Gemellologia «Gregorio Mendel», Roma (Italia)  
(Direttore: Prof. L. Gedda)

## Alcune Malformazioni come Casi di Consulenza Eugenica

**L. Gedda, G. Del Porto**

Una sede nella quale le malformazioni si affacciano continuamente è quella del Consultorio Eugenio.

Per eugenica s'intende la genetica preventiva, cioè la genetica applicata al problema che la procreazione avvenga e possa verificarsi dando alla luce dei figli sani. Per malformazione s'intende un'anomalia presente alla nascita per alterato sviluppo dell'intero organismo, o di sue parti, oppure per fenomeno degenerativo avvenuto in utero.

La preoccupazione dei genitori si manifesta appunto quando in essi o nelle rispettive famiglie sono presenti delle malformazioni, oppure perché qualche figlio affetto da malformazione è già nato da essi.

L'opinione pubblica sa che oggi vi è chi si occupa di questo aspetto che potremmo dire «profetico» della genetica e fa ricorso ai genetisti per conoscere l'avvenire della discendenza sotto il profilo delle malattie. Perciò ogni Istituto di Genetica Medica ha per lo meno un Consultorio Eugenio ed a questo si presentano con alta frequenza dei casi di malformazione.

Noi intendiamo riferire intorno ad un gruppo di malformazioni che appartengono al Consultorio Eugenio dell'Istituto Mendel di Roma — casi che abbiamo prescelto con intendimento dimostrativo, cioè per indicare quale è il metodo e quali sono le difficoltà che si presentano al genetista in sede clinica ed in sede eugenica.

Si è detto in sede clinica, perché il pronostico eugenico è possibile solo dopo la formulazione del giudizio clinico. Perciò l'Eugenica è una conseguenza della Genetica Clinica e questa consiste nell'applicazione delle conclusioni della Genetica Medica al singolo caso di malattia ereditaria.

Il compito fondamentale del genetista, in sede clinica ed eugenica, è quello di interpretare la malformazione dal punto di vista fenotipico e genotipico. L'interpretazione fenotipica richiede una diagnosi e su questo compito, che è comune al compito clinico tradizionale, non ci fermiamo.

L'interpretazione strettamente genetistica parte dalla domanda fondamentale se la malformazione in esame è di natura genotipica, cioè ereditaria, oppure no. A questo s'impone in primo luogo uno « screening », cioè un'eliminazione, se possibile, delle cause che possono determinare la malformazione e che non sono ereditarie. Così le incompatibilità materno-fetali, le embriopatie da sifilide, da rubeola o da altre infezioni materne che possono trasmettersi al feto, le embriopatie da medicinali, veleni e da altre sostanze assunte dalla madre e nocive per l'organogenesi del feto, come pure l'esclusione di altre evenienze paragenetiche come carenze alimentari materne, traumi, tentativi d'aborto, ecc.

Escluse tali cause di malformazione non ereditaria, l'indagine si rivolge a confermare la presunta eziologia ereditaria nell'albero genealogico. La ricerca della conferma procede di pari passo con la raccolta di tutti gli elementi che permetteranno l'interpretazione genotipica del caso malformativo ereditario.

Procedendo dai casi più semplici verso i più complessi può avvenire di trovarsi dinanzi ad un caso di corea di Huntington (cfr. Fig. 1) che rivela immediatamente la sua natura ereditaria e il meccanismo dominante della sua trasmissione. La corea di Huntington ordinariamente non può essere considerata una malformazione perché di solito non è presente alla nascita, anzi insorge tardi nel 60% dei casi, fra i 35 e i 45 anni. Però può insorgere prima, anche in età infantile, ed è interessante notare che le forme che anticipano fino al punto di rientrare nelle malformazioni sono il risultato di un fenomeno noto in genetica con il nome di anticipazione. Cioè, nelle successive generazioni, la corea insorge in epoca sempre più precoce come se la specie tendesse a trasformare la malattia in subletale e letale onde eliminarla. Tale è il nostro caso perché il ponente di 27 anni è venuto al Consultorio preoccupato del fatto che un suo figlio presentava dall'infanzia la sua stessa malattia. Si può pensare in questo caso che il processo a carico del nervoso centrale fosse presente già in utero. Noi consideriamo questa corea come una malformazione del sistema nervoso centrale. Attraverso quattro generazioni la malattia si trasmette da genitore a figlio in modo veramente paradigmatico. Ovviamente non tutti i figli sono affetti perché il rapporto mendeliano dell'eterozigote dominante  $\times$  sano che si verifica in questo caso prevede il 50% di affetti e il 50% di non affetti. Vengono colpiti tanto i maschi come le femmine e perciò si pensa che la collocazione del genotipo sia nei cromosomi non sessuali; ciò si afferma dicendo che è un carattere dominante autosomico.

In altri casi l'albero genealogico ci presenta una situazione che rivela la natura ereditaria della malformazione della quale per altro possiamo spiegarci il meccanismo di trasmissione solo ricorrendo all'ipotesi di un carattere recessivo. Questo è il caso per esempio della cheiloschi (cfr. Fig. 2). I genitori di una fratria nella quale la prima nata era deceduta in età neonatale per enterite, avendo avuto in terza na-

scita un figlio con cheilognatopalatoschisi si sono presentati al consultorio. La ricostruzione dell'albero ha permesso di scoprire uno zio materno con cheiloschisi avente un figlio con cheilognatopalatoschisi. L'interpretazione dell'albero corrisponde a

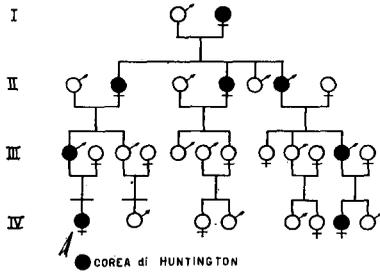


Fig. 1

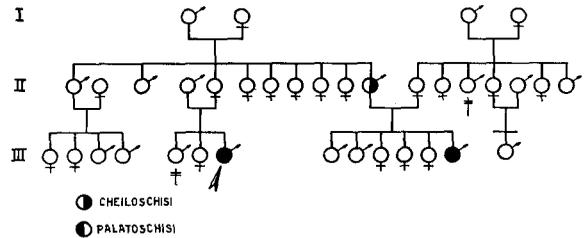


Fig. 2

questo modello (cf. Fig. 3) che abbiamo ristretto ai simboli strettamente necessari. I genitori ponenti vengono considerati eterozigoti per il genotipo recessivo della cheiloschisi e il loro ultimo nato omozigote, mentre lo zio materno considerato omozigote sposato con una eterozigote dà origine anch'esso ad un omozigote. I due omozigoti cugini presentano una forma clinica aggravata rispetto all'unico caso di

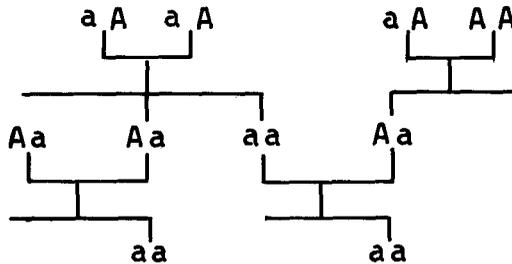


Fig. 3

cheiloschisi nella generazione precedente. Questo fenomeno rappresenta una variabilità fenotipica di aggravamento del medesimo genotipo. Come questo caso dimostra esistono nella patologia ereditaria delle microforme e delle macroforme della medesima malattia.

Le due posizioni mendeliane della dominanza e della recessività vengono oggi considerate come gli estremi di un sistema che ancor più frequentemente si rivela attraverso posizioni intermedie, nelle quali la dominanza può assumere espressione clinica diversa quando si presenta con la formula eterozigotica da quando si presenta con la formula omozigotica. Questo si verifica per esempio nel caso della *osteogenesis imperfecta* o malattia di Lobstein che presentiamo attraverso un albero genealogico che abbiamo ricostruito (Fig. 4).



*Genius familiaris morbi*, fa sì che una malattia clinicamente unitaria possa avere un meccanismo ereditario differente a seconda della famiglia nella quale si trasmette. In altri termini, il meccanismo di trasmissione non è obbligato, ma richiede ogni volta di essere puntualizzato per un'integrazione genetica della diagnosi e soprattutto per la formulazione del pronostico eugenico.

In pratica, per esempio, ci possiamo trovare di fronte ad un caso di polidattilia come quello rappresentato nella Fig. 6, dove la polidattilia del candidato trova riscontro soltanto nella polidattilia della bisavola. Questo reperto può essere spiegato rappresentando la bisavola come portatrice di un'omozigotia recessiva per la polidattilia con figlio e nipote eterozigoti; quest'ultima da un matrimonio con altro eterozigote produce una figlia omozigotica recessiva polidattilica (cf. Fig. 7).

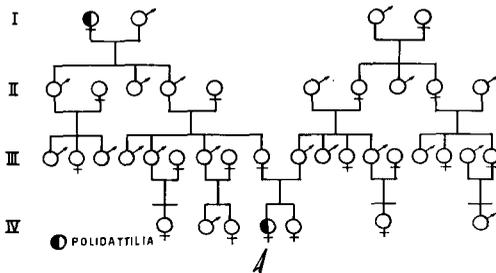


Fig. 6

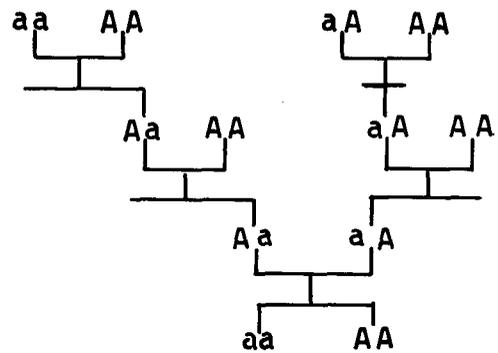


Fig. 7

matrimonio la consanguineità non è rintracciabile e perciò l'incontro presunto fra i due eterozigoti è casuale.

In un altro caso (Fig. 8) ci troviamo di fronte ad una polidattilia in tre generazioni successive con *phylum* continuo da genitori a figlio. Questo andamento, che richiama il meccanismo della dominanza, può anche verificarsi in caso di malattia recessiva quando ha luogo il matrimonio fra un malato e un eterozigote recessivo della medesima malattia. Trattandosi di malattia non frequente, questa eventualità entra in discussione quando i coniugi appartengono alla medesima consanguineità o al medesimo isolato endogamico. Nel nostro caso non essendovi né parentela né

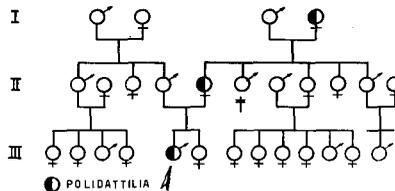


Fig. 8

derivazione dal medesimo isolato, in più verificandosi l'avvenimento due volte (fra la I e la II, fra la II e la III generazione) si può statisticamente superare l'obiezione. Pertanto la polidattilia di questo albero genealogico dimostra un meccanismo ereditario dominante.

Ovviamente il pronostico eugenico cambia a seconda che la malformazione riveli di possedere l'uno o l'altro meccanismo di trasmissione e a seconda che il fidanzato o il coniuge derivi da una consanguineità di famiglia o dal medesimo isolato endogamico dell'altro coniuge.

Nel primo caso di polidattilia recessiva abbiamo fissato il pronostico eugenico ai genitori ponenti pari al 25% di figli malati, e al 75% di sani. Nel secondo caso di polidattilia dominante abbiamo fissato il pronostico eugenico pari al 50% di figli malati e al 50% di sani, cioè la probabilità è raddoppiata.

Il genius familiaris morbi che in questo caso incide sul tipo di trasmissione (rispettivamente dominante o recessiva) in altri casi incide sul quantum di penetranza di un meccanismo determinato.

Nell'uomo diligentemente studiato dalla medicina moderna le malformazioni, come ogni altro tipo di malattia ereditaria, non sono isolate ma associate ad altre malattie ereditarie (malformative o no) che occorre discriminare prima di affrontare il problema del pronostico eugenico. Per esempio nella famiglia rappresentata nella Fig. 9, il soggetto segnato con la freccia che si è rivolto al consultorio, presenta

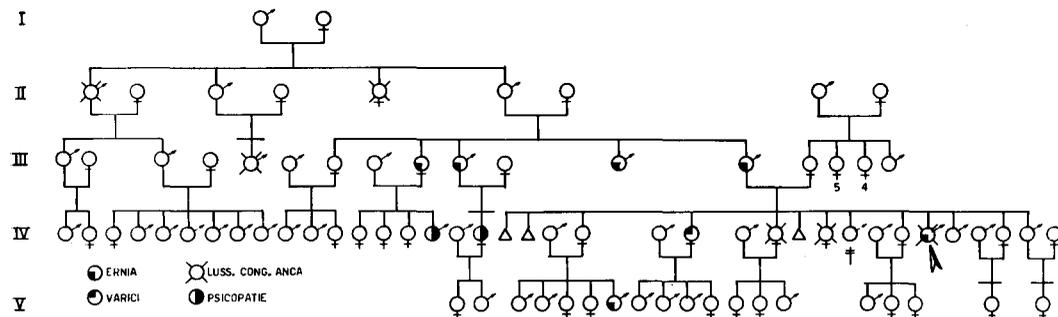


Fig. 9

lussazione congenita dell'anca ed è preoccupato perché nella sua fratria sono presenti altri casi di lussazione congenita dell'anca in due sorelle. Nella famiglia peraltro esiste da tempo la malattia perché due prozii paterni del candidato e un cugino del padre ne risultano colpiti. In subordine, egli denunciava ernia come suo padre, tre zii paterni e un nipote.

Benché le due affezioni citate siano entrambe presenti nel candidato, basta seguire le articolazioni dell'albero genealogico per accorgersi che la contemporanea presenza nel candidato della lussazione congenita e dell'ernia è casuale poiché in ogni altro individuo affetto vi è l'una o l'altra malattia e non entrambe. Sembra trattarsi di una semplice coincidenza che non rivela una qualsiasi associazione genetica

tra la malformazione ereditaria in oggetto e la sindrome erniosa che pure ha, per conto suo, un fondamento ereditario.

Quanto alla trasmissione, la lussazione congenita dell'anca denuncia in questo caso un meccanismo recessivo. Per quanto riguarda l'ernia ci troviamo apparentemente fuori del quadro di una malformazione e cioè di fronte ad una sindrome che può sembrare acquisita nella vita indipendente. In realtà può ben darsi che si tratti anche qui di una malformazione ereditaria ma allo stadio disposizionale.

Nello stabilire il pronostico eugenico e trascurando la disposizione erniosa, dobbiamo poter disporre di un dato popolazionistico, cioè della frequenza del gene responsabile della lussazione congenita dell'anca. In altri termini, la genetica familiare sviluppata da un consultorio eugenico deve potersi appoggiare sopra dati raccolti ed elaborati in sede di genetica popolazionistica. Nel caso speciale essendo la frequenza popolazionistica della lussazione congenita dell'anca pari a 0,005, lo schema probabilistico indicato nelle tabelle della Fig. 10 permette di giungere al pronostico

<b>Lussazione congenita dell'anca</b>		
<b>Frequenze</b>		
Fenotipica	Gene patologico	Gene normale
F = 0,005	q = 0,071	p = 0,929

<b>Matrimoni possibili tra padre affetto × madre sana</b>		
Tipo	aa × aA	aa × AA
Frequenza dei matrimoni	$2pq/p^2 + 2pq = 0,1326$	$p^2/p^2 + 2pq = 0,8674$
Frequenza dei figli	$pq/p^2 + 2pq = 0,0663$	—
affetti aa	$pq/p^2 + 2pq = 0,0663$	—
sani aA	$pq/p^2 + 2pq = 0,0663$	$p^2/p^2 + 2pq = 0,8674$

Fig. 10

eugenico di 6,63% di figli affetti. Nello schema si vede come dalla frequenza della malattia (frequenza fenotipica) si passa alla frequenza del gene patologico che è complementare della frequenza del gene normale. Essendo il ponente di fronte all'eventualità del matrimonio con donna fenotipicamente sana questa potrà essere, dal punto di vista genotipico, eterozigote per la malattia oppure totalmente indenne. Nel primo caso, l'incrocio dà una probabilità di figli malati del 6,63% come indicato, nel secondo caso i figli saranno tutti eterozigoti ma fenotipicamente sani.

Parlando di malformazione cioè di errore di sviluppo presente alla nascita possiamo prendere in considerazione anche una forma dell'idiozia amaurotica familiare

che, essendo presente alla nascita è anche incompatibile con la vita, per cui questa si chiude in un periodo che va dai 18 giorni ai 3 anni con una media sui 4-6 mesi; tale è l'idiozia amaurotica che va sotto il nome di malattia di Tay-Sachs.

Come è noto l'idiozia amaurotica familiare è una tesaurismosi lipidosica che colpisce il S.R.E. del sistema nervoso per deposito di una ganglioside (a. acetilneuramico, o sialico). Le altre forme possono insorgere fra i 5-10 anni (f. infantile tarda di Jansky-Bielsch) oppure fra i 15-20 anni (forma giovanile tarda di Vogt-Spielmeyer) oppure nell'adulto fra 40-50 anni (forma di Kufs-Meyer).

Nel caso familiare che si è presentato al consultorio si notavano tre eventi subentranti e mortali di Tay-Sachs in una fratria nata da genitori fenotipicamente sani, ma cugini di primo grado (Fig. 11). L'assenza di altre forme corrispondenti nello spazio familiare e specialmente nei genitori esclude la dominanza e rende improbabile anche la recessività per il succedersi in una stessa fratria di tre figli di altrettanti casi della malattia (la probabilità casuale essendo 1,56%).

Per spiegare questo come altri casi analoghi propendiamo ad utilizzare il concetto di « unità ereditaria » o Cistron come risultante di alcuni fattori ereditari che possono presentare una mutazione indipendente. In questo caso è sufficiente un modello di Cistron che rappresenti il funzionamento del metabolismo normale del ganglioside come composto di quattro fattori A B C D. Intervenendo la mutazione su uno o più fattori del Cistron possiamo avere delle situazioni che non si esprimono patologicamente se non quando si corrispondano i fattori mutanti di eguale nome. Per esempio, da una situazione parentale come quella raffigurata nella Fig. 12 si può giungere a quattro situazioni nei figli ciascuna delle quali produce una presenza simultanea di fattori mutanti di egual nome e perciò esprime la malattia nel 100% dei figli.

La fatalità in casi come quello illustrato, dove la malformazione si ripete implacabilmente nella serie dei figli si verifica anche trattandosi di altre malattie. Per esempio adduciamo un altro caso riguardante una famiglia senza consanguineità familiare ma con affinità endogamica perché entrambi i genitori non parenti vengono da un piccolo centro della Sicilia.

In questa famiglia (Fig. 13) quattro figli su quattro, di cui due gemelli probabilmente monozigotici, hanno presentato la malattia di Werdnig-Hoffmann con morte pochi giorni dopo la nascita. Evidentemente la letalità di questa malattia permette di classificarla fra le malformazioni del sistema nervoso centrale ed ancor più lo permette la sua stretta parentela con la sindrome di Oppenheim che incomincia in utero e che noi riteniamo, con altri autori, essere tutt'uno con la sindrome di Werdnig-Hoffmann anche perché abbiamo descritto una fratria con due casi di Oppenheim e due casi di Werdnig-Hoffmann. In questo caso, premesso che i gemelli MZ contano per un solo concepimento, tendiamo a spiegare le tre successive evenienze di W. H. come risultato di un incrocio tra soggetti portatori di un genotipo recessivo dimero, come risulta dalla Fig. 14. La dimeria in questione chiamasi complementare nel senso che anche una sola delle due coppie di geni può provocare la malattia. In un rapporto di endogamia come quello che consideriamo, la probabilità di un

---

IDIOTIA AMAUROTICA DI TAY-SACH

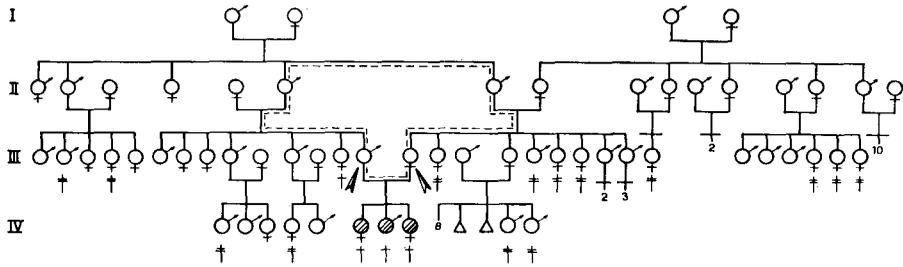


Fig. 11

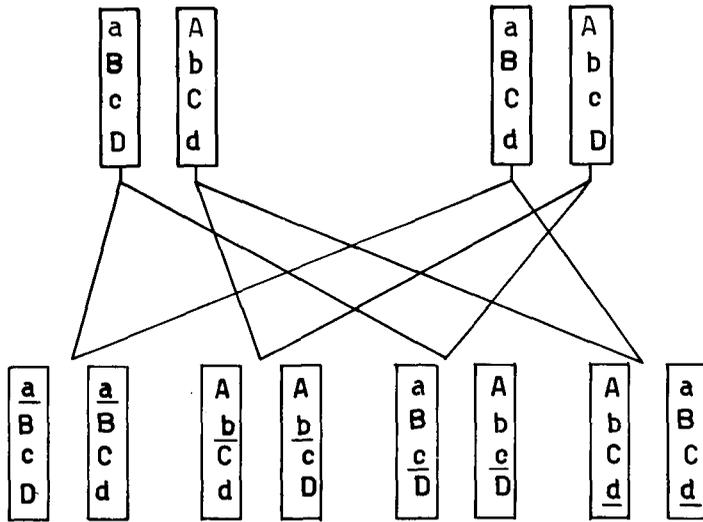


Fig. 12

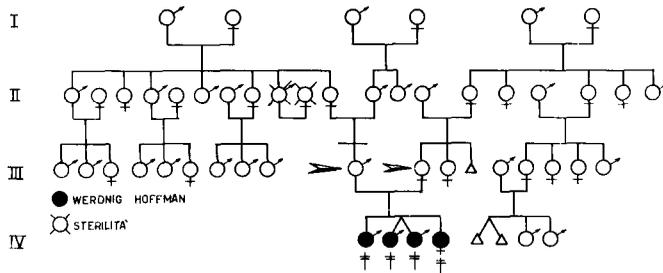


Fig. 13

tale incrocio è massima. In tal caso, si può prevedere che ci siano 50% di figli affetti e 50% sani. Il caso che tre affetti si susseguano è possibile nel 12,5%.

La dimeria cioè un genotipo fondato su due coppie di geni è ritenuta responsabile della sordità familiare. In un dettaglio dell'albero genealogico relativo (Fig. 15)

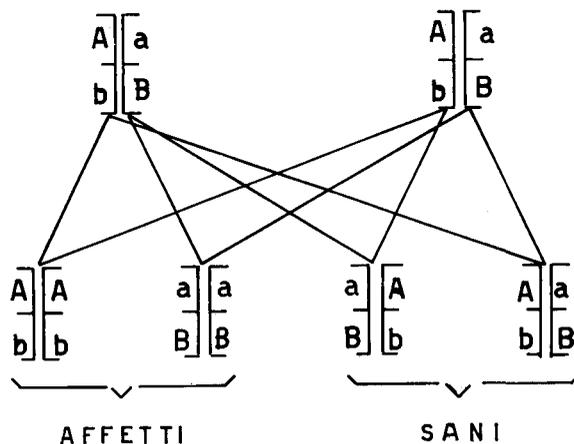


Fig. 14

si può notare la differente incidenza della sordità in una famiglia consanguinea e in una famiglia non consanguinea. Nella consanguineità le probabilità di omozigotia recessiva complementare dimera aumentano, e forse si deve al rapporto consanguineo un ulteriore aggravamento del genotipo che potrebbe essere responsabile anche dei 3 aborti su 10 concepimenti che si notano in fratria.

Pur non essendo del tutto convinti che gli errori congeniti del metabolismo e cioè le eredità molecolari siano da considerare come sindromi malformative, essendo il problema di pura nomenclatura e quindi opinabile, concludiamo la casistica con una famiglia affetta da mucoviscidosi, malattia questa proteiforme dal punto di vista clinico ma che sembra possa essere ricondotta ad un errato metabolismo degli alogeni.

L'albero che abbiamo sottocchio (Fig. 16) colpisce per un anello di consanguineità che si chiude sul matrimonio di due cugini di primo grado. Da questo nascono due figli affetti da mucoviscidosi che muoiono in età neonatale. Per spiegare la trasmissione di questa malattia ereditaria nel silenzio dell'albero a monte, siamo propensi ad invocare il meccanismo di un'eredità addittiva, cioè di un genotipo polimero la cui espressione fenotipica è proporzionale al numero di geni mutanti e indipendente dalla loro posizione nei vari loci. La caratteristica principale dell'addittività consiste nel fatto che al diverso numero di geni mutanti corrisponde una manifestazione clinica diversa tale da far pensare a malattie differenti. Nel nostro caso pensiamo che l'asma del padre possa appunto essere la manifestazione di una dose

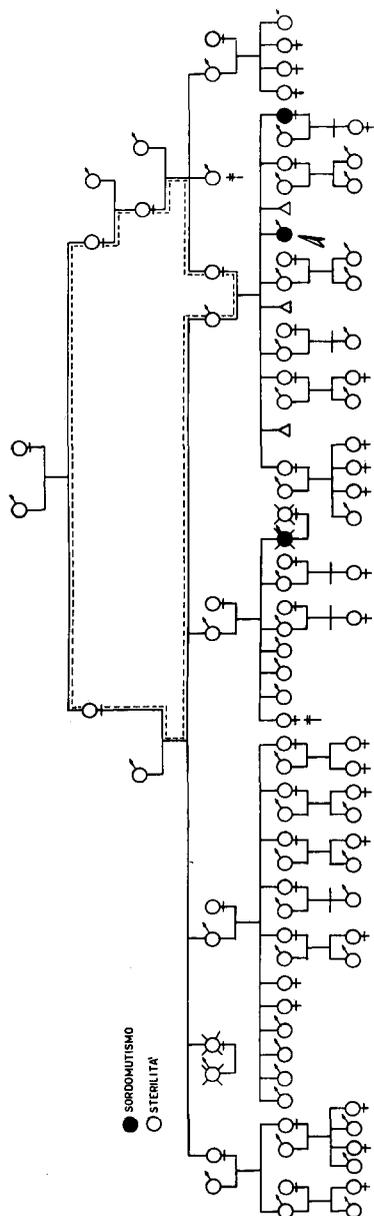


Fig. 15

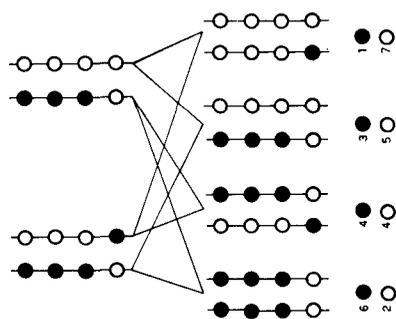


Fig. 17

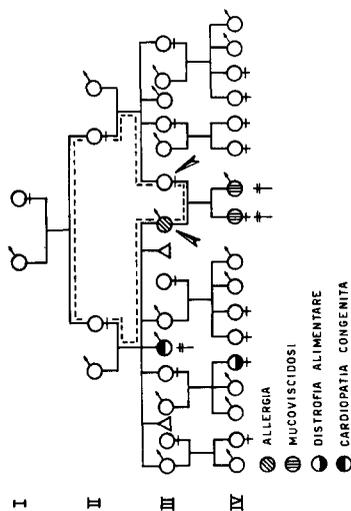


Fig. 16

intermedia di geni mutanti i quali, in dose ancor minore, clinicamente non rilevabile, si possono supporre presenti anche nella madre dato il rapporto di consanguineità con il coniuge. Lo schema della Fig. 17 rispecchia tanto il legame consanguineo (essendo identici due emicromosomi dei genitori) quanto la frequenza dell'affezione tra i figli, supponendo che la mucoviscidosi si manifesti quando i mutanti sono più di 4.

Il piccolo campione di casistica malformativa che abbiamo estratto dal nostro materiale sembra che possa suggerire alcune considerazioni generali:

1. Le malformazioni sono spesso delle malattie ereditarie, e cioè degli errori di sviluppo provocati da danni genotipici che si trasmettono di generazione in generazione secondo le leggi dell'eredità stabilite dal mendelismo e dal post-mendelismo.

2. Lo studio genealogico di una malformazione ereditaria rivela l'esistenza di una variabilità morbosa che permette di ricondurre ad una medesima tara quadri morbosi che portano nomi differenti. Ciò che la Clinica divide a volte la Genetica riunisce.

3. La prognosi eugenica è frutto di un'elaborata sintesi a cui collaborano intimamente l'esperienza clinica e l'esperienza genetica per cui sono da considerarsi illusorie quelle consultazioni che non sono elaborate da specialisti.

4. Dei convegni intesi a studiare il profilo morboso di ogni popolazione dovrebbero essere preparati e realizzati per ogni popolazione geneticamente configurata per offrire allo studio eugenico delle famiglie e degli individui quei punti di riferimento di cui la genetica abbisogna per formulare i suoi giudizi diagnostici e prognostici.

### Riassunto

Gli Autori, dopo aver brevemente accennato ai compiti dell'Eugenica ed ai fini che si propone di raggiungere, particolarmente nel settore delle malformazioni, presentano una selezione di casi ricavata dal Consultorio Eugenico dell'Istituto Mendel.

La selezione è stata effettuata allo scopo di presentare i diversi modelli semplici di trasmissione e successivamente ne vengono ipotizzati alcuni più complessi nella ereditarietà delle malformazioni.

Gli Autori concludono suggerendo alcune considerazioni generali ed auspicano la realizzazione di convegni intesi a studiare il profilo morboso delle varie popolazioni, al fine di arricchire sempre di più quelle nozioni di cui l'Eugenica abbisogna per giudizi diagnostici e prognostici sempre più precisi.

### Bibliografia

- Proceedings 1st Inter-American Conference on Congenital Defects. Los Angeles, 1962. *J. B. Lippincott Co.*, Philadelphia.
- REED S. C. (1959). Consulenza in Genetica Medica. *Analecta Genetica VIII. Ed. Istituto Mendel*, Roma. — (1961). Counseling in Medical Genetics. *In* L. Gedda: *De Genetica Medica III. Ed. Istituto Mendel*, Roma.
- TRIDON P., THIRIET M. (1966). Malformations Associées de la Tête et des Extrémités. *Masson & C. Ed.*, Paris.

#### SUMMARY

After having rapidly indicated Eugenics' tasks and aims, namely in the field of malformations, the Authors present a number of cases selected from the Mendel Institute Eugenic Counseling. This selection was made in order to show the various simple models of inheritance, while advancing hypotheses about more complex ones in the inheritance of malformations.

General conclusive remarks are made, and the need is stressed of the realization of meetings for the study of the morbid aspects of the various populations, in order to assemble an ever growing number of those notions needed by Eugenics for ever better diagnoses and prognoses.

#### RÉSUMÉ

Après avoir indiqué les devoirs et les buts de l'Eugénique, notamment dans le secteur des malformations, les Auteurs présentent une sélection de cas du Département de Conseils Eugéniques de l'Institut Mendel. Cette sélection a été faite afin d'indiquer les divers modèles simples de transmission, tandis que quelques hypothèses sont avancées à propos des modèles plus complexes pour la transmission des malformations. Les Auteurs concluent par des considérations générales et soulignent la nécessité de réaliser des réunions pour l'étude des aspects morbides des diverses populations, de façon à réunir un nombre toujours croissant de ces notions dont l'Eugénique a besoin pour que ses diagnostics et pronostics soient toujours plus précis.