

Aplasia subtotale degli arti superiori in coppia gemellare monozigotica discordante

L. Gedda, G. Torrioli-Riggio

Introduzione

Il caso che presentiamo appartiene alla più recente casistica gemellare dell'Istituto Mendel e riguarda un evento malformativo verificatosi quasi contemporaneamente ai nefasti causati dalla talidomide, ma indipendentemente da questa.

La casistica gemellare, come negli altri settori, così in quello teratologico, offre una ricchezza di prospettive grandemente superiore alle prospettive offerte dalle malformazioni dei mononati. La possibilità della comparazione in gemelli mono- zigotici che, sotto il punto di vista del patrimonio ereditario, dell'età dei genitori, dell'epoca del concepimento, dell'ordine di genitura, dell'habitat materno, realizzano la condizione del *coeteris paribus* consente la possibilità di una discussione e di una sintesi che, anche nell'ambito di una singola osservazione gemellare, consente una prospettazione analoga a quella di un esperimento scientifico.

Di conseguenza riteniamo utile la pubblicazione di questo caso che si inserisce in modo significativo nella discussione, oggi più che mai viva, circa la patogenesi delle malformazioni fetali.

Storia clinica

Anna Maria (cfr. fig. 1) e Maria Grazia T. (cfr. fig. 2) di mesi 8. Nate a termine dalla prima gravidanza materna, decorsa normalmente, senza sintomi di tossicosi particolarmente intensi e prolungati. Sino al V mese di gravidanza la madre è stata sempre bene e non ha praticato alcuna cura, neppure ricostituente e vitaminica. Non ha preso i comuni antinevralgici. Non ha sofferto carenze alimentari di nessun genere. Solo raramente ha fatto uso di cibi in scatola. Ha condotto vita sana in campagna, ma senza accudire ai lavori dei campi. Non ha mai avuto contatto con concimi nè con anticrittogamici. Non ci sono state epizoozie in quel periodo tra il bestiame.

Al V mese di gravidanza la madre ha avuto un breve episodio influenzale con tosse e catarro e fu curata con antipiretici per supposte e balsamici per os.

La prima gemella, Anna Maria è nata in presentazione cefalica e il parto si è svolto rapidamente è in modo normale.

La seconda gemella, Maria Grazia, in posizione traversa, ha dovuto subire rivolgimento ed è nata nell'ospedale di Terracina, tre ore dopo la cogenella, con estrazione podalica.

Il secondamento è avvenuto normalmente. La placenta era unica ed uno era il sacco. L'ostetrica ha confermato che non esistevano lesioni placentari macroscopicamente visibili.

Il peso alla nascita era: Anna Maria Kgr. 2,600; Maria Grazia Kgr. 2,500. I primi atti della vita fisiologica sono stati normali. Allattamento materno per il primo mese, poi misto per entrambe e accrescimento regolare. Dalla nascita, la seconda nata, Maria Grazia, presenta la mancanza subtotale degli arti superiori.

Esame obiettivo: Peso: Anna Maria Kgr. 7,550; Maria Grazia Kgr. 7,120.
Fontanella anteriore cm. 1×1 .

Gengive gonfie in rapporto alla eruzione degli incisivi, attualmente in atto in entrambe.

L'esame obiettivo generale e segmentale non offre dati patologici. I caratteri antropologici significativi come la conformazione del naso, del padiglione auricolare, il colore delle iridi e dei capelli, sono concordanti.

In *Maria Grazia*: Arti inferiori normali. Arti superiori: è presente bilateralmente soltanto il segmento prossimale del braccio, lungo circa cm. 20, corrispondente ai due terzi prossimali del braccio della cogenella. Tale moncone è distalmente assottigliato e su tale estremo distale è presente un rilievo cutaneo bottoniforme, rotondeggiante, di consistenza molle, più voluminoso a destra. La motilità del moncone è normale e le masse muscolari hanno normale trofismo.

ESAMI DI LABORATORIO:

Gruppi sanguigni: *Anna Maria* B M Rh₁ rh

Maria Grazia B M Rh₁ rh

Determinazione del metabolismo basale della madre = + 15%

Reazione di Wassermann

Reazione di Meinicke negative in entrambi i genitori

Reazione di Kahn

ESAME ERITROCITOMETRICO SECONDO PRICE-JONES: CONCORDANZA DELLE CURVE (cfr. fig. 3).

Reperto carilogico: è stato eseguito una volta su sangue circolante.

Anna Maria: in 20 piastre studiate, sulla riproduzione fotografica, abbiamo avuto: 16 piastre con 46 cromosomi

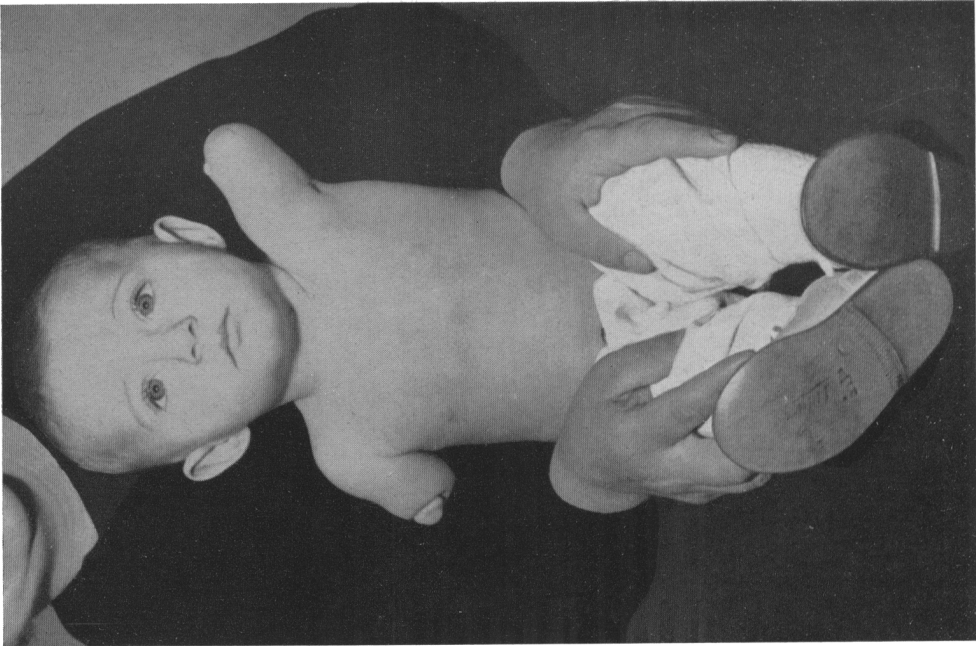


Fig. 2. Maria Grazia



Fig. 1. Anna Maria

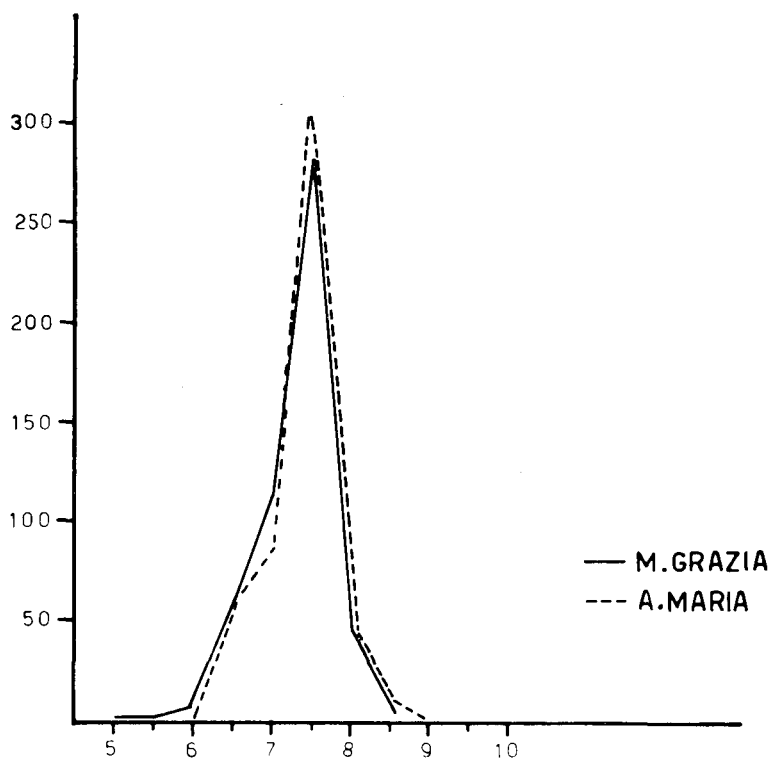


Fig. 3

2 piastre con 45 cromosomi
2 piastre con 47 cromosomi - il cromosoma soprannumerario era un piccolo acrocentrico.

Maria Grazia: in 26 piastre studiate come sopra:

24 piastre con 46 cromosomi (cfr. figg. 4 e 5)
1 piastra con 45 cromosomi
1 piastra con 47 cromosomi - il cromosoma soprannumerario era un piccolo acrocentrico.

Santina (madre): Prese in esame 20 piastre con il seguente risultato:

15 piastre con 46 cromosomi
3 piastre con 45 cromosomi
2 piastre con 44 cromosomi.

ESAME RADIOLOGICO:

Anna Maria. Non apprezzabili alterazioni scheletriche. Normale dal punto di vista auxologico.

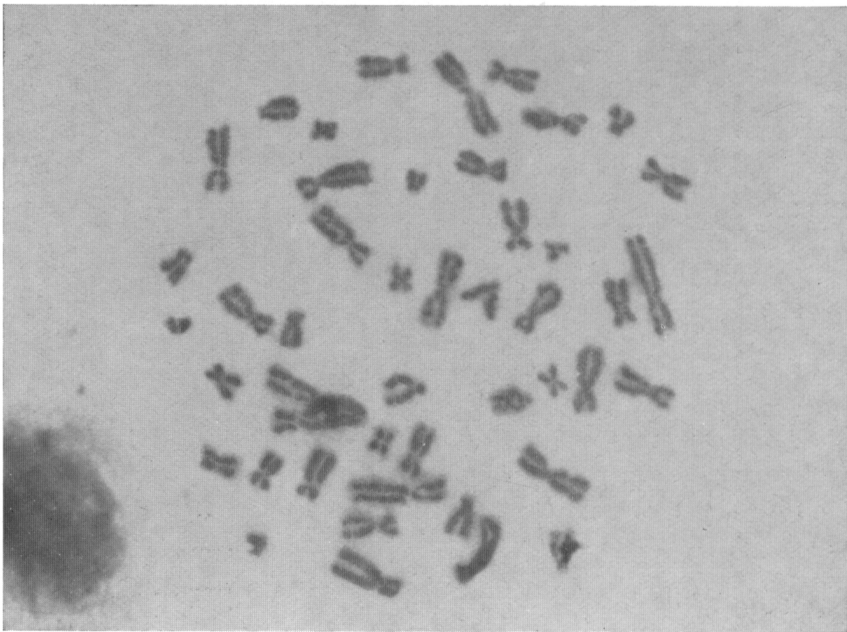


Fig. 4

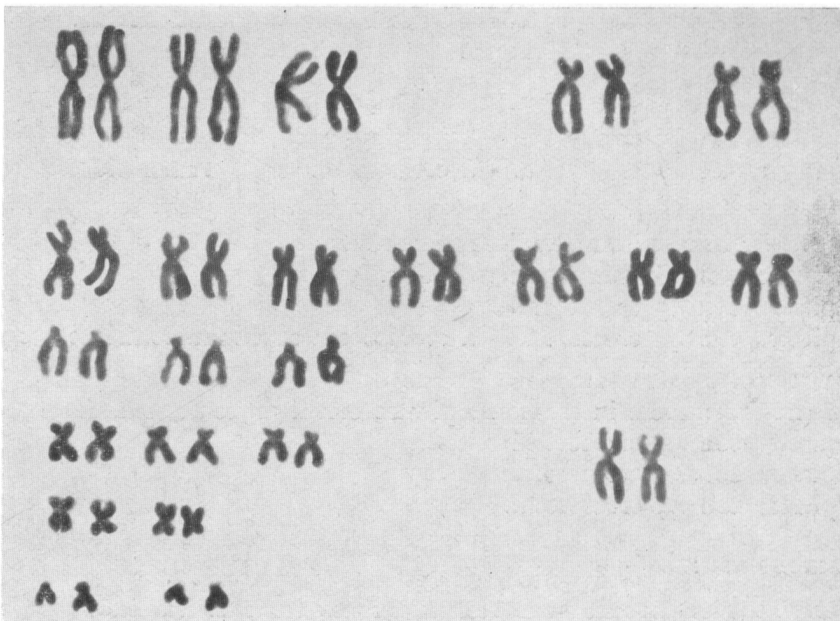


Fig. 5

Maria Grazia. Cranio: assenza di alterazioni. Profilo sellare regolare. Assenza di quasi la metà degli omeri, degli avambracci e delle mani. Nella parte media dell'omero destro si osserva un lieve rigonfiamento diafisario (cfr. fig. 6).

Reperto familiare (cfr. fig. 7)

L'anamnesi familiare mette in evidenza altri parti gemellari. Non risultano invece alterazioni di nessun genere del sistema scheletrico, nè del sistema nervoso, nè altre tare in rapporto a disrafismo. Una sorella della madre è deceduta all'età di 15 mesi per broncopolmonite. Una cugina paterna della madre è affetta da audiomutismo e mongoloidismo ed ha attualmente 15 anni. Non esiste natimortalità. Le due cogenelle hanno molti cuginetti, più o meno della stessa età che appartengono allo stesso ambiente familiare e vivono nello stesso habitat, ma non hanno malattie o alterazioni patologiche evidenti.

Diagnosi clinica

È evidente che ci troviamo di fronte a un caso di aplasia subtotale degli arti superiori e non di focomelia. Distinzione da mettersi bene in chiaro anche se i due termini vengono a torto confusi, assai spesso. Più precisamente si tratta di un caso di aplasia della parte distale dell'omero, dell'avambraccio e delle mani.

Discussione

Il primo punto della discussione, di fondamentale importanza, riguarda la diagnosi di zigotismo della nostra coppia.

L'identità dei dati somatici ambientostabili, l'identità dei gruppi sanguigni sono già dati notevoli. Anche la elaborazione statistica di essi, fatta dal nostro esperto Brenci, ne hanno confermato la significatività. Nel nostro caso abbiamo anche aggiunto lo studio della curva di Price-Jones nelle due gemelle. Come infatti nel nostro Istituto è stato dimostrato, la distribuzione della curva eritrocitometrica risulta identica nei monozigoti sani; nel nostro caso le due curve sono praticamente sovrapponibili. Le piccole discordanze sono ampiamente giustificate dal periodo della dentizione che le gemelle stanno attraversando. La diagnosi di monozigotismo ci sembra quindi al di sopra di ogni dubbio.

Ciò premesso, per quel che riguarda la malformazione tre evenienze sono da mettere in discussione: malformazione ereditaria o genetica, malformazione di origine materno-fetale, malformazione blastoforica.

Escludiamo la prima ipotesi anzitutto in base alla presenza di alterazione non concordante in coppia monozigotica, ben sapendo che questa evenienza in assoluto non è sufficiente ad escludere l'ereditarietà perchè può sempre trattarsi di un'oscillazione di manifestazione. In assoluto non basta il riscontro di una discordanza intra-

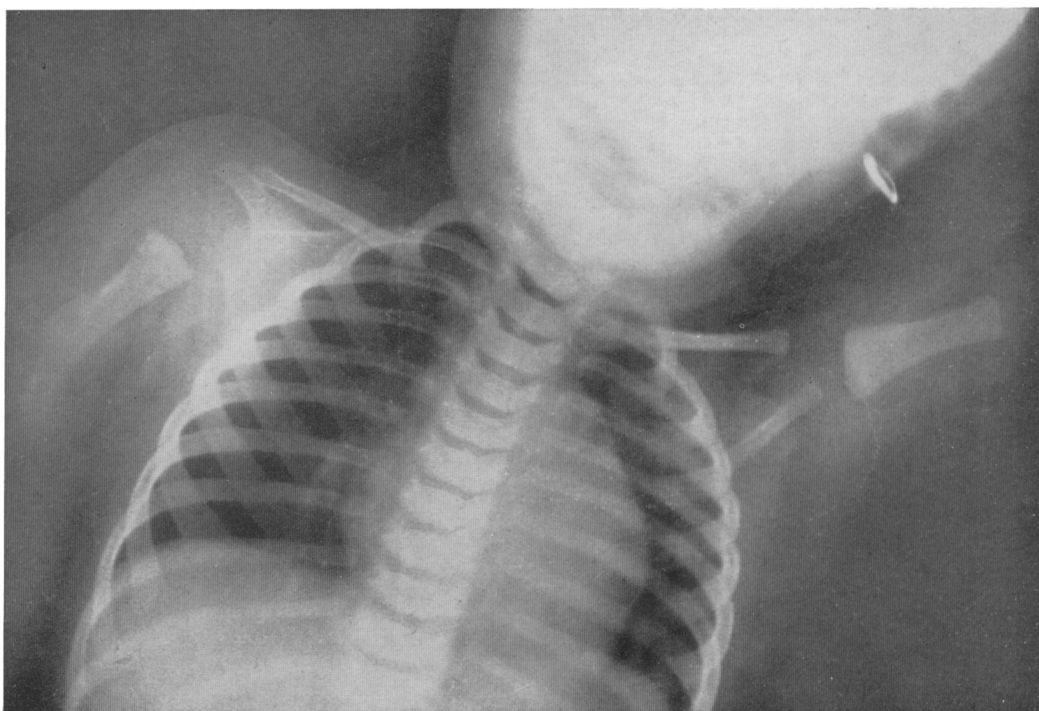


Fig. 6

geminale di coppia MZ per escludere l'eziologia ereditaria di un avvenimento morboso perchè si dà il caso di un'oscillazione di manifestazione del carattere così ampia da rendere espressa la malattia in un solo membro della coppia. Però risulta dall'esperienza che le malformazioni scheletriche degli arti non presentano una così ampia oscillazione di manifestazione.

Viene poi il dato fornito dal reperto familiare. L'albero genealogico delle nostre gemelle presenta dati interessanti dal punto di vista genetistico: gemelliparità, audiomutismo, mongoloidismo, ma esso è completamente muto per malformazioni del genere riscontrate nella nostra candidata. Anche la ricerca delle microforme, cui noi attribuiamo così grande importanza è stata negativa nella cogemella e nella madre.

Ricordiamo infine la normalità del quadro cariologico. Questo dato isolatamente considerato non avrebbe rilevanza, in quanto sappiamo che la quasi totalità delle malattie ereditarie non trova un corrispettivo a livello cromosomico, tuttavia questo dato affiancato agli altri, acquista il suo valore perchè in letteratura sono riportati casi di aberrazioni varie che vanno da traslocazioni a poliploidismo (citati da Böök) e che pur non essendo specificatamente legati a un quadro malformativo, rappresentano indubbiamente un segno generico di sofferenza a livello cromosomico e si esprimono con eventi malformativi di vario genere.

In base a tutti questi dati, presi nel loro insieme, ci sembra che l'esclusione della malformazione genetica sia più che giustificata.

Non crediamo di dover spendere molte parole per escludere anche la malformazione materno-fetale, ossia tutte le numerose alterazioni del feto la cui origine è da ricercare nelle alterazioni della normale simbiosi prenatale tra madre e feto.

Non esiste in questo caso una « situazione Rh ». Non esistono malattie virali materne in corso di gestazione. Anche se si volesse ritenere virale il breve episodio

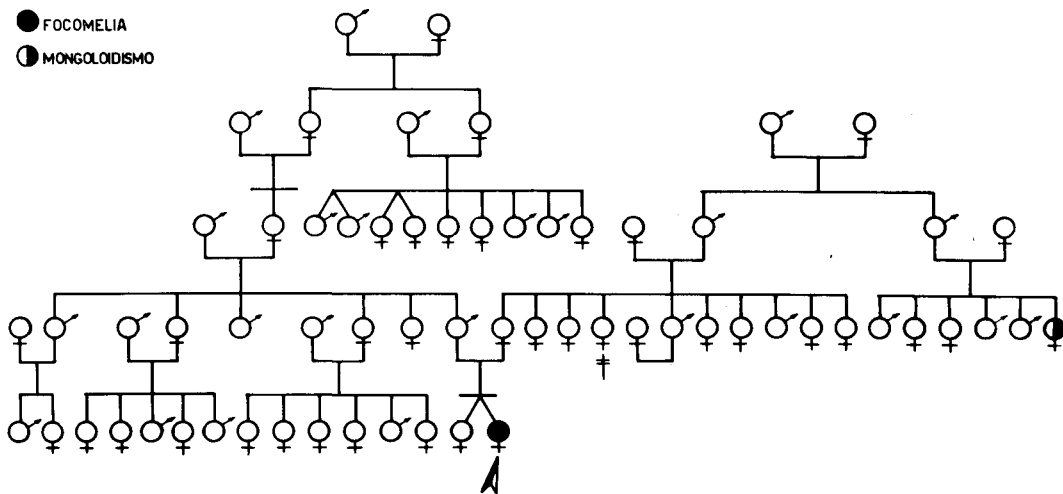


Fig. 7

febrile svoltosi nella madre al V mese di gravidanza, questo sarebbe fuori questione in quanto in detto periodo l'abbozzo degli arti è già compiuto. Normale l'alimentazione; non medicinali pericolosi, in quanto per tutti i primi 5 mesi di gravidanza, la madre non ne ha assunti affatto. Neppure, infine, alterazioni del circolo placentare, come dimostra il peso quasi uguale nelle due gemelle, inferiore nella malata di appena 100 gr., quanto cioè è sufficientemente spiegato dalla mancanza degli arti.

Non resta quindi che ammettere che qui si tratti di una delle tante cause blastoforiche, ossia di quegli agenti lesivi che svolgono la loro azione direttamente sul feto, danneggiandone la formazione; ma quale di esso? Non tentativi di provocazione di aborto, non lues, clinicamente e sierologicamente esclusa, non eventi ionizzanti, in quanto l'ultimo esame radiologico del digerente subito dalla madre risale a tre anni prima del concepimento e in quanto la radioattività della zona in cui la nostra famiglia vive non ha presentato, anche nel 1961, epoca di numerose esplosioni atomiche, sensibili aumenti. Una *noxa* da noi sconosciuta, quindi, che ha agito esclusivamente su una sola delle gemelle con effetto localizzato a livello di ambedue gli arti superiori. A questo proposito crediamo di dovere osservare come tale fatto richiami sempre più la nostra attenzione sull'importanza del metamero nella localizzazione del deficit

enzimatico, che in ultima analisi è alla base di queste malformazioni. Dire metamero significa spostare la nostra attenzione sul nevrasse. È questo il punto primitivamente colpito e questo rappresenta un locus minoris resistentiae che determina la localizzazione della causa noxae? Contentiamoci di aver posto il problema anche se a tutt'oggi non siamo in grado di rispondere.

Concludendo pensiamo di formulare la sintesi del nostro caso nei termini seguenti: malformazione bilaterale degli arti superiori di tipo aplasico, in gemella MZ discordante di mesi 8, non imputabile a causa ereditaria, nè materno-fetale o iatrogena diversa, ma a probabile causalità blastoforica a incidenza neurotropica simmetrizzante, puntuale, intervenuta nel primo o nel secondo mese di gestazione.

Riassunto

Gli AA. presentano un caso di aplasia subtotale degli arti superiori in coppia gemellare MZ discordante.

In base ai rilievi anamnestici e genealogici e soprattutto in base alla discordanza in gemella MZ e al reperto cariologico normale, gli AA. concludono per malformazione non imputabile a causa ereditaria ma a probabile causalità blastoforica, intervenuta nel primo o nel secondo mese di vita intrauterina.

Bibliografia

- BÖÖK J. A.: Clinical cytogenetics. in «De Genetica Medica» Pars Tertia, Ediz. Istituto G. Mendel, Roma 1961.
- GEDDA L.: Studio dei gemelli. Ediz. Orizzonte Medico 1951.
- Twins in history and science. Ediz. Charles C. Thomas Publisher, Springfield Ill, 1951.
- La fertilità in rapporto ai problemi delle malformazioni congenite. Proceedings of the Second World Congress on Fertility and Sterility, Napoli 1956.
- Anomalie metaboliche ereditarie e malformazioni congenite. La Medicina Preventiva Individualizzata. Roma, 16-18 marzo 1959. Ediz. Carlo Erba, Milano.
- Danno genetico e radiazioni ionizzanti. Nuovi Annali di Igiene e Microbiologia, N. 5, 1963.
- GEDDA L., TORRIOLI-RIGGIO G.: Sullo studio morfologico degli eritrociti dal punto di vista della genetica. Atti del «Symposium Geneticae Haematologicae». A. Ge. Me. Ge., Suppl. Secundum 1959.
- GEDDA L., BRENCI G.: Lo studio dei gemelli come metodo di ricerca in genetica umana. In «De Genetica Medica» Pars Secunda, Ediz. Istituto G. Mendel, Roma 1962.
- GEDDA L., MURATORE A., BERNARDI A.: La gangrena asettica della teca cranica come aplasia circoscritta ereditaria del neonato. A. Ge. Me. Ge., Vol. XII, N. 2, Aprilis 1963.
- TORRIOLI M., TORRIOLI-RIGGIO G.: La curva eritrocitometrica nei gemelli. A. Ge. Me. Ge., Vol. III, N. 3, Septembris 1954.

RÉSUMÉ

Les Auteurs présentent un cas d'aplasie des extrémités supérieures chez un couple de jumeaux MZ discordantes. Sur la base des données anamnésiques et généalogiques et, surtout, de la discordance et des données caryologiques, les Auteurs concluent que la malformation n'est pas d'origine héréditaire, mais probablement blastophthorique, et a lieu dans le deuxième mois de vie fœtale.

SUMMARY

The Authors describe a case of aplasia of the upper limbs in a discordant MZ twin pair. According to the individual and genealogical findings, and especially to the fact that these female MZ twins are discordant, as well as to the caryologic finding, the Authors conclude that the malformation is not genetically induced but possibly originated by blastophthoric factors during the first and second month of fetal life.

ZUSAMMENFASSUNG

Verf. stellen einen Fall von subtotaler Aplasie der oberen Gliedmassen bei einem diskordanten weiblichen Zwillingspaar vor.

Die Untersuchung der Vorgeschichte, der Familiengeschichte, vor allem aber die Diskordanz bei EZ und der normale karyologische Befund

führen Verf. zu dem Schluss, dass die Missbildung nicht erbbedingt ist, sondern auf wahrscheinlich blastophthorischer Ursache beruht, die im ersten und zweiten Monat des intrauterinen Lebens eingetreten ist.