

Istituto di Genetica Medica e Gemellologia « G. Mendel » Roma
Direttore: Prof. L. Gedda
Clinica Oculistica dell'Università di Roma
Direttore: Prof. G. B. Bietti

Prof. L. Gedda
Dott. S. Bérard-Magistretti
Dott. G. Giobbe

Sindrome oftalmologica

(crisi superogire e fenomeno degli occhi di bambola o del Cantelli)
in malattia da situazione Rh
diversamente grave in una coppia gemellare dizigotica

1. INTRODUZIONE

Da quando il Prof. Levine, che onora con la sua presenza questo Simposio, dimostrò che la situazione Rh poteva essere la causa della malattia emolitica del neonato, le ricerche si sono susseguite ed hanno valso a prospettare i più diversi aspetti della malattia, che può variare dall'anemia del neonato, all'ittero nucleare, all'anasarca feto-placentare ed all'aborto.

Potrebbe dunque sembrare superflua la comunicazione di una limitata casistica, se delle considerazioni non ci avessero indotto a segnalare in questa sede simposiale due casi recentemente occorsi. Anzitutto il fatto che la malattia emolitica si è verificata in una coppia di gemelli ed in grado molto diverso nei due membri della coppia. Secondariamente il fatto che nel soggetto colpito abbiamo rilevato una sintomatologia oftalmologica caratteristica e finora non descritta, la quale riteniamo possa essere interessante per un approfondimento patogenetico di essa anche in altre circostanze.

2. RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

Non è certo il caso di citare, e neanche di riassumere, la bibliografia riguardante il fattore Rh nella specie umana e le sue conseguenze normali e patologiche, poichè è a disposizione di tutti gli studiosi in appositi libri. Riassumeremo invece le cogni-

zioni fondamentali che riguardano l'ittero nucleare e riferiremo la letteratura relativa alla speciale sindrome oftalmologica presente nel nostro candidato.

L'ittero nucleare è stato definito, da un punto di vista anatomico, come la somma di lesioni nervose e, da un punto di vista clinico, come l'insieme delle manifestazioni neurologiche o psichiche che accompagnano, o seguono, la malattia emolitica del neonato.

Delle riserve sono state avanzate contro questa definizione in quanto l'ittero nucleare è stato anche osservato in seguito ad itteri dovuti ad un'altra causa anzichè alla iso-immunizzazione materna. Inoltre è stato obiettato che le lesioni nervose della malattia emolitica del neonato non sono assolutamente caratteristiche della malattia; si possono vedere delle lesioni anatomiche paragonabili (se non identiche) in altre circostanze in cui il malato non presenta nè ittero, nè emolisi.

L'ittero nucleare comporta uno studio clinico delle manifestazioni neonatali osservate durante il decorso della malattia emolitica del neonato, come:

1. i disturbi del tono;
2. i disturbi dei riflessi;
3. i disturbi della coscienza;
4. i disturbi respiratori;
5. i movimenti anormali;
6. le paralisi;
7. i disturbi della regolazione termica;
8. altri disturbi di incerto significato.

Dal punto di vista anatomo-patologico si osserva che la colorazione gialla di alcuni « nuclei », elemento principale del quadro anatomico del neonato, è molto rara nell'adulto, anche in presenza di considerevole bilirubinemia. L'impregnazione biliare dell'ittero nucleare non deve però far dimenticare la gravità e l'estensione delle lesioni neurogagliari sottostanti.

Il cervello si presenta roseo, un po' teso, ma perfettamente normale. Le meningi si distaccano facilmente dalle sottostanti circonvoluzioni ed appaiono di colorito normale.

L'impregnazione biliare si può constatare solamente sui tagli macroscopici. Diverse formazioni anatomiche appaiono colorite in giallo. Ma questo stadio è in gran parte determinato dal momento in cui si procede all'autopsia.

Bertrand osserva che le formazioni nucleari più frequentemente impregnate sono le seguenti: putamen, talamo, corteccia cerebellare, nuclei sotto-talamici, globus pallidus, corno d'Ammon, e aggiunge che la colorazione biliare è abbastanza capricciosa in quanto l'intensità dell'impregnazione biliare è molto variabile e che la colorazione normale si osserva con maggior frequenza a livello dei nuclei grigi centrali, mentre a carico del midollo non si osserva pigmento. L'intensità dell'impregnazione biliare può andare da un semplice riflesso giallastro appena percettibile fino ad una colorazione nettamente gialla; invece la colorazione delle zone recenti dal punto di vista filogenetico della corteccia cerebrale è molto rara. Fra topografia delle formazioni colorate e sintomatologia clinica non esiste alcuna significativa e sicura relazione; durante gli esami istologici, si osserva che la distribuzione delle lesioni

degenerative non coincide abitualmente con quella dei territori che presentano una colorazione macroscopica anormale.

Bertrand ha fatto presente la necessità che l'autopsia venga effettuata il più rapidamente possibile dopo la morte, avendo constatato che il giorno consecutivo al taglio della sostanza nervosa si assiste alla scomparsa rapida e completa della pigmentazione nelle zone elettivamente colorate.

Il medesimo A. osserva, dal punto di vista istopatologico, che a carico degli elementi della corteccia cerebrale si nota una riduzione delle cellule forse consecutiva a fusione del loro protoplasma.

La degenerazione cellulare predominante è quella idropica, caratterizzata da un'infiltrazione spugnosa del corpo cellulare con aspetto microcistico del protoplasma.

Le alterazioni dei nuclei appaiono meno marcate di quelle della corteccia cerebrale. Nel mesencefalo il nucleo dell'oculomotore comune presenta le alterazioni più gravi con la distruzione di un terzo circa dei suoi elementi nervosi. Il locus niger è meno colpito. Nella protuberanza le degenerazioni istologiche coincidono con le zone di infiltrazione biliare delle formazioni paraventricolari dove predominano le lesioni degenerative.

Il nucleo dell'oculomotore esterno mostra le stesse lesioni del III, un po' meno estese. I nuclei del ponte sono molto meno colpiti delle formazioni della calotta. Nel bulbo il nucleo dell'ipoglosso è relativamente poco compromesso. Le lesioni delle olive appaiono molto più estese. Le paraolive interne, che macroscopicamente non presentano impregnazione biliare, risultano fortemente alterate all'esame istologico.

Nel cervelletto le alterazioni più gravi si hanno a carico del nucleo dentato. Analoghe alterazioni sono state descritte da Sansone con compromissione imponente dell'encefalo sia macro- che microscopicamente, mentre le alterazioni degli altri organi sono meno evidenti. Questo A. ha riscontrato gravissime alterazioni sia citoplasmatiche che nucleari nelle grandi e piccole cellule del corpo striato; lesioni più cospicue nel caudato e nel pallido, meno nel putamen. Talamo irregolarmente colpito con alterazioni più gravi nel nucleo mediale, assai meno nel laterale. Il corpo di Luys gravemente lesa. Modeste le alterazioni nel cervelletto, irregolari e diverse quelle dei nuclei grigi centrali cerebellari. Nel bulbo, mancata correlazione tra intensità della colorazione giallastra delle cellule e loro stato di conservazione. Irregolarmente e lievemente colpiti i nuclei dei nervi cranici.

Dal punto di vista patogenetico e clinico, gli AA. francesi distinguono:

a) « Forme globali dell'ittero nucleare » in cui la sintomatologia è fatta di segni di lesione cerebrale diffusa. La sintomatologia è obbligatoria, costante e l'evoluzione abituale è verso la morte o, in genere, verso sequele che colpiscono totalmente lo sviluppo psico-motorio.

b) « Forme extrapiramidali dell'ittero nucleare » in cui la sintomatologia è a dominanza ipertonica, a comparsa incostante e imprevedibile. L'evoluzione di tali forme raramente conduce a morte, ma provoca la persistenza, quasi costante, di sequele motorie e intellettuali definitive e spesso gravi che acquistano pertanto un interesse sociale grave.

Passando a considerare la sindrome oftalmologica presente nel nostro candidato, osserviamo anzitutto che si tratta di un argomento che attiene alla neuro-oftalmologia in quanto riguarda strettamente i nuclei della base encefalica.

La prima osservazione risale al 1921 e fu trovata da Oeckingaus, quasi contemporaneamente ad Ewald. In Italia questa sintomatologia viene chiamata « crisi oculogira », in Francia « crises oculogyres », nei paesi anglosassoni « tonic eye fits » oppure « oculogyral crises », in Germania « Augenspasmen » ed è considerata dal Cogan come una sindrome irritativa.

Questa crisi si manifesta generalmente all'improvviso e consiste nella deviazione degli occhi in alto per spasmo degli elevatori, ed allora si chiama « crisi superogira o anablessia », oppure in basso per spasmo degli abbassatori o « crisi inferogira (catablessia) », come anche può essere destrogira o levogira, a secondo del lato dove vengono girati gli occhi, se entrano in spasmo i muscoli che contribuiscono al movimento di lateralità. Si tratterebbe cioè di un'esagerazione del tono di un gruppo di muscoli che contribuiscono ad un movimento, accompagnato probabilmente da un rilasciamento degli antagonisti. La maggior frequenza di osservazioni in letteratura è per le crisi superogire; pur tuttavia vi sono osservazioni abbastanza numerose anche per le inferogire (Stern, Van Bogaert, ecc.). Furono trovati pure casi con sguardo diretto in avanti (Lampl, Van Bogaert, ecc.), e crampi di convergenza. Sono anche stati descritti dei casi nei quali la crisi si presentava con una deviazione alternante (*à bascule*) dei due occhi, o nei quali all'inizio era presente uno strabismo di tipo Hertwig-Magendie. La durata dell'attacco è molto varia, da pochi minuti a qualche ora, essendo visibile però ancora la cornea, come risulta dalla fotografia di un'osservazione personale di Lyle; infatti poterono essere studiati i riflessi pupillari e le dimensioni della pupilla (Kulkow, Bing e Schwartz, Leroy); oppure lo spasmo può essere più accentuato, ed allora tutta la cornea scompare sotto la palpebra. La diplopia non è mai presente inquantochè si tratta di un movimento coniugato degli occhi. Talora coesiste uno spasmo dell'elevatore della palpebra superiore con allargamento notevole della rima palpebrale (Walsh). Possono coesistere anche altri fenomeni sia oculari che generali. I fenomeni a carico degli occhi consistono in assenza dei riflessi pupillari alla luce, midriasi e anisocoria. I disturbi di ordine generale, descritti da Van Bogaert e Nissen, Castex, ecc., consistono in bradicinesie della lingua, crampi tonici labio-palato-faringei o apertura della bocca, propulsione della lingua e movimenti atetosici delle mani. Questi disturbi possono insorgere in seguito a sforzi o a fatiche. Furono anche riscontrati in un individuo quando questi veniva messo accanto ad un soggetto con attacco di crisi oculogira e per questo motivo è stata supposta financo un'eziologia isterica.

Walsh riporta la storia di un paziente nel quale queste crisi non potevano venir riferite a nessun agente eziologico; generalmente però si riscontrano nel parkinsonismo post-encefalitico con una percentuale del 20% (Cogan), nella neurosifilide (Krabbe, Helsper, De Nigris). È stata pure descritta un'eziologia traumatica (Kaslin) che però deve ritenersi eccezionale. Da notare che nel caso su accennato di Kaslin

coesistevano altri segni tipici del parkinsonismo post-encefalitico. Talvolta si ha la presenza di una sintomatologia assai simile a quella del Basedow, cioè diminuzione dell'ammiccamento, aumento dell'apertura della rima palpebrale, Moebius e pseudo-Graefe.

Cords, in un ampio studio su questi fenomeni, mise in evidenza un falso nistagmo che egli interpretò come movimento muscolare spontaneo. Si può osservare un nistagmo orizzontale o anche in senso verticale (Sicard e Kudelski); più precisamente, si tratta di scosse miocloniche dei muscoli oculari che provocano movimenti ritmici dei bulbi. Cords studiò un altro curioso fenomeno che paragona a quello della ruota dentata di Negro che consiste, come è ben noto, in contrazioni a scatti del bicipite omerale per cui il movimento di flessione dell'avambraccio sul braccio si verifica come se l'articolazione del gomito fosse sostituita da una ruota dentata. Il fenomeno analogo a carico dei movimenti oculari consiste nel fatto che il bulbo si sposta a scatti soprattutto nei movimenti di lateralità (Velter, Fischer, Gamper e Untersteiner, Leroy, D'Arbela e Montanari, Focosi, ecc.).

Fu poi nel 1923 che il Cantelli descrisse un peculiare fenomeno di natura oftalmologica, ma diverso e distinto dalle crisi oculogire, che consiste nella dissociazione fra i movimenti del capo e quelli degli occhi. Precisamente il fenomeno si verifica essendo l'a. sottoposto ad un movimento di bilancia per cui la metà superiore del corpo viene abbassata e la metà inferiore innalzata. In questo modo mentre si recluta l'abbassamento posteriore e passivo del capo si verifica la rotazione in alto, e cioè verso il margine palpebrale inferiore, dei bulbi oculari, esattamente come avviene per gli occhi di certe bambole.

La sede della lesione corrispondente alla sindrome della crisi oculologica non fu localizzata; si propende a pensare che si tratti di lesioni del corpo striato sia perchè regola il tono muscolare, sia perchè questa sede è colpita nel m. di Parkinson post-encefalitico, nel quale può esistere la sintomatologia sopra descritta. Il corpo striato nelle sue due parti, nucleo caudato e nucleo lenticolare; le parti di quest'ultimo, parte esterna (putamen) e parte interna (globus pallidus) furono singolarmente chiamate in causa.

Ad un anormale funzionamento del centro che presiede la regolazione del centro del tono, pensarono Kulkow e Fischer e questa ipotesi fu sostenuta dal reperto autotopico trovato da Marinesco, Radovici e Draganesco. Van Bogaert pensò che la causa della crisi potesse risiedere in disturbi circolatori del globus pallidus o del nucleo vestibolare. Bing e Schwartz pensarono a lesione del paleostriato, Falkiewicz e Rothfeld a lesioni del neostriato. Cardona ed altri pensano che il concetto di lesione mesencefalica possa essere abbastanza valido e a questo concetto si associano molti altri.

3. DESCRIZIONE DEI CASI CLINICI DI ALESSANDRA E ROBERTO Ra GEMELLI DI MESI 8

Anamnesi

Nati da gravidanza gemellare durata mesi sette. Il parto fisiologico, avvenuto l'11 giugno 1957, diede esito ad una femmina (Alessandra, I nata) e a Roberto.

Alessandra appena nata ha presentato colorito roseo ed ha respirato normalmente. Roberto, nato asfittico e cianotico, migliorò lievemente dopo qualche ora ma continuò a presentare subcianosi. Si è attaccato regolarmente al seno materno per i primi tre giorni; in quarta giornata il bambino si è attaccato poco validamente e la madre si è accorta della comparsa di un ittero evidente, la cui intensità non era stata ben valutata a causa dello stato di cianosi. Nel frattempo anche la gemella Alessandra presentava ittero però meno intenso del cogenello.

Di fronte all'ingravescenza dell'ittero accompagnato, in Roberto, da stato di profonda sonnolenza e da opistotono, i genitori hanno provveduto il 17 giugno al ricovero dei gemelli in Clinica Pediatrica dove, il 20 giugno, fu praticata ad entrambi i gemelli l'exsanguinotrasfusione.

Rilasciati dalla Clinica Pediatrica il 3 agosto, le condizioni dei due gemelli apparvero evolvere in modo ben diverso; nella femmina rapidamente raggiunsero la normalità morfologica, fisiologica e auxologica. Nel maschio invece, la malattia perinatale non esitò in condizioni normali ma lasciò dietro a sé un quadro clinico preoccupante sul quale ci tratteremo in seguito ed uno scarto auxologico cospicuo rispetto alla cogenella.

Inoltre dall'agosto successivo Roberto ha presentato saltuariamente dei movimenti febbrili con punte massime intorno ai 38°. Questo avveniva ogni due, tre mesi circa e durava 3, 4 giorni. Contemporaneamente il bambino presentava della tosse con catarro. Preoccupati delle condizioni sanitarie di Roberto i genitori portarono i gemelli all'Istituto Mendel dove furono studiati in ripetute visite nel periodo da allora intercorso con i risultati che emergono dal seguente esame obiettivo.

Esame Obiettivo

I NATA: ALESSANDRA Ra.

Peso alla nascita: kg. 2.

Lunghezza alla nascita: cm. 46.

Condizioni generali discrete. Pannicolo adiposo ben conservato. Turgore del sottocutaneo normale. Cute rosea. Mucose visibili roseo-pallide. Decubito ortopnoico. La bambina regge bene il capo.

Capo: cranio mesaticefalo; la fontanella anteriore ammette appena la punta del dito indice, lieve prominenzza delle bozze parietali; lieve epicanto; sclere bluastre; secrezione muco-sierosa dalle narici. Non si risveglia dolore alla pressione dei condotti uditivi.

Cavo orale: Mucosa orale rosea; sono spuntati tre incisivi inferiori ed uno superiore. Iperplasia tonsillare.

Torace: L'emitorace destro nella sua porzione anteriore si presenta alquanto prominente in prossimità della linea ascellare anteriore; laddove questa si congiunge con l'arcata

costale si nota un infossamento bene evidente nelle inspirazioni. Il torace appare svasato. Si apprezzano ingrossamenti condro-costali bilaterali.

Apparato respiratorio: Suono di percussione normale su tutti gli ambiti polmonari. All'ascoltazione respiro aspro diffuso.

Cuore: Aia cardiaca nei limiti. Toni netti su tutti i focolai. Azione ritmica.

Addome: Leggermente globoso, cicatrice ombellicale pianeggiante. Il fegato deborda 1 cm. dall'arco costale; limite superiore dell'ottusità epatica al V spazio. La milza si palpa a 1 cm. dall'arco costale; limite superiore al VI spazio.

Sistema nervoso: Riflessi rotulei e achillei normali. Non segni di deficit a carico dei nervi cranici.

Esame elettroencefalografico: Ritmo fondamentale 5-6 c/s, di voltaggio medio, a fusi, simmetrico, prevalente sulle regioni parietali. Attività delta monomorfa, 1, 5-2 c/s, di voltaggio medio ed elevato, a gruppi sporadici e sincroni sulle regioni frontali ed occipitali, simmetrico. Durante l'addormentamento, si assiste ad un aumento della attività delta descritta, con attenuazione dell'attività fondamentale. Non sono state registrate anomalie elettro grafiche.

In conclusione elettroencefalogramma nei limiti della normalità (limite superiore) per l'età del soggetto. Il confronto con elettroencefalogramma del gemello, permette di concludere per una maggiore maturità espressa dalla più elevata evoluzione in frequenza della attività fondamentale e da una ricchezza maggiore in armoniche denotabile dalla morfologia delle attività ritmiche registrate (25/11/1957).

Esame immuno-ematologico: B, CDe/c (Rh+).

Esame oftalmologico: Modesto epicanto. Annessi di conformazione per il resto normali. Motilità normale in tutte le direzioni. Normali i riflessi. Refrazione fondo oculare (a pupilla dilatata) e visus (per quanto è rilevabile data la sua giovane età) normali.

II NATO: ROBERTO Ra.

Peso alla nascita: kg. 2,500.

Lunghezza alla nascita: cm. 26.

Condizioni generali discrete: cute e mucose visibili roseo-pallide; numerose rilevatezze della grandezza di una grossa testa di spillo e di colorito rossastro, localizzate al viso. Il bambino non regge bene il capo. Sul piano del letto si nota che a tratti presenta il capo riverso all'indietro. Compie una serie di movimenti con gli arti ed il tronco piuttosto incoordinati.

Capo: Dolicocefalo. F.A. 2×2 ; le restanti suture sono bene ossificate.

Cavo orale: Sono comparsi tre incisivi. Lieve arrossamento del faringe.

Torace: Si apprezza lieve svasamento con ingrossamenti condro-costali molto piccoli. L'emitorace D nella sua porzione anteriore si presenta alquanto prominente in prossimità della linea ascellare anteriore; dove questa si congiunge con l'arcata costale si nota un infossamento ben evidente nelle inspirazioni.

Apparato respiratorio: Suono di percussione normale su tutti gli ambiti polmonari. All'ascoltazione respiro aspro diffuso.

Cuore: Aia cardiaca nei limiti; toni netti su tutti i focolai, azione ritmica.

Addome: Di forma normale. Cicatrice ombellicale estroflessa. Fegato a 2 cm. dall'arco costale; limite superiore al V spazio.

Sistema nervoso: Riflessi rotulei ed achillei con ipereccitabilità. Non segni di deficit a carico dei nervi cranici.



Fig. 1. All'inizio della crisi, gli occhi stanno salendo, il piccino apre la bocca e protende la lingua



Fig. 2. Alla fine la lingua è ancora in parte protesa; è evidente l'opistotono, gli occhi si chiudono

Esame elettroencefalografico: Ritmo fondamentale 4,5-5 c/s, di voltaggio medio ed elevato, a fusi, prevalente sulle regioni centrali, simmetrico. Occasionalmente, sulle regioni frontali, si registrano gruppi di attività delta 1, 5-2 c/s, di voltaggio elevato, bisincroni e simmetrici. Non si registrano anomalie elettrografiche propriamente dette.

In conclusione elettroencefalogramma nei limiti della normalità (limite inferiore) per l'età del soggetto (25/11/1957).

Esame immuno-ematologico: O, CDe/c (Rh+).

Esame oftalmologico: Normale la conformazione degli annessi oculari.

I riflessi pupillari, diretto e consensuale, alla luce e quello alla accomodazione sono normali. Al fondo oculare si nota una papilla a margini piuttosto incerti di forma irregolarmente rotonda e di colorito grigio sporco. I vasi venosi ed arteriosi appaiono normali. Non è mai stata riscontrata papilla da stasi.

Il piccolo paziente cambia la direzione dello sguardo con molta lentezza e assai raramente; generalmente rimane con lo sguardo fisso davanti a sé in posizione primaria. Riconosce le persone e gli oggetti, soprattutto se colorati. Non prende né desidera di afferrare un oggetto che gli si mostri. Non segue lo stimolo luminoso o un oggetto che cambi posizione. Invece cambia direzione dello sguardo con lo stimolo uditivo. I movimenti degli occhi sono normali in tutti i campi di sguardo e indicano integrità dei singoli muscoli. È difficile provocare la convergenza, che pur tuttavia, insistendo con un oggetto ravvicinato,

si ottiene. Talvolta si ha spontaneamente uno spasmo di convergenza che simula uno strabismo convergente di grado elevato e dura pochi secondi. Nei movimenti laterali dello sguardo non si verifica mai nistagmo. Il paziente in posizione primaria ha un perfetto parallelismo degli assi visivi.

All'improvviso, sotto sforzo o fattori emozionali, si verifica un'autentica crisi della durata variabile fra pochi minuti e alcune decine di minuti (cfr. figg. 1, 2). Questa crisi inizia con un opistotono notevole e uno spasmo dei muscoli elevatori del bulbo, cosicchè gli occhi ruotano verso l'alto scomparendo sotto la palpebra superiore e lasciando visibile solo la sclera. Le palpebre rimangono aperte, talvolta è aumentata l'ampiezza della rima palpebrale. Contemporaneamente si hanno movimenti atetosici delle mani, propulsione della lingua con apertura della bocca e sudorazione profusa; talvolta avviene emissione di urina. Si verifica cioè un attacco di crisi oculogira nella sua varietà superogira (anablessia).

Talvolta si verifica un falso nistagmo dovuto a scosse miocloniche. Infatti si tratta di movimenti ritmici dei bulbi oculari a piccole scosse che avvengono quando il paziente si trova in posizione primaria e solo in senso orizzontale.

Si verifica pure una sintomatologia che ha una certa somiglianza con quella talora presente nella malattia di Basedow, solo per una durata assai breve, durante la quale il paziente presenta un aumento della rima palpebrale per probabile spasmo degli elevatori della palpebra superiore; contemporaneamente si manifesta una certa protrusione del bulbo. Il battito palpebrale è sempre assai scarso.

Nei movimenti oculari di lateralità gli occhi si muovono a piccoli scatti (questo fenomeno è stato studiato da Cords che lo riportò in un ampio lavoro mettendo in evidenza la sua somiglianza con quello della ruota dentata di Negro).

Abbiamo ricercato inoltre il fenomeno del Cantelli che consiste in una dissociazione fra i movimenti del capo e i movimenti degli occhi. Il nostro paziente lo presenta estendendo il capo; durante questo movimento si ha l'innalzamento dei bulbi oculari.

Reperto Familiare

La famiglia Ra. per il ramo paterno proviene dalla Sicilia, mentre per il ramo materno proviene dal Lazio.

La genealogia della famiglia risulta dall'albero che riportiamo (fig. 3) da cui risulta la presenza di coppie gemellari sia nello stipite del padre come in quello della madre dei gemelli di cui ci occupiamo. In famiglia non abbiamo potuto evidenziare fenomeni morbosi di particolare rilevanza rispetto al caso in questione. Non esiste consanguineità fra i genitori dei nostri gemelli.

La madre non ricorda di aver subito trasfusioni di sangue, nè iniezioni di sangue durante l'infanzia e nelle età successive. I gemelli sono nati alla seconda gravidanza; alla prima è nata una figlia vivente e sana (Stefanella) che ha attualmente sei anni.

L'esame immunoematologico della famiglia ha dato il risultato che riportiamo ripetendo il reperto dei gemelli già segnalato nell'esame obiettivo:

Francesco Ra. (padre): B, CDe/C (Rh+)

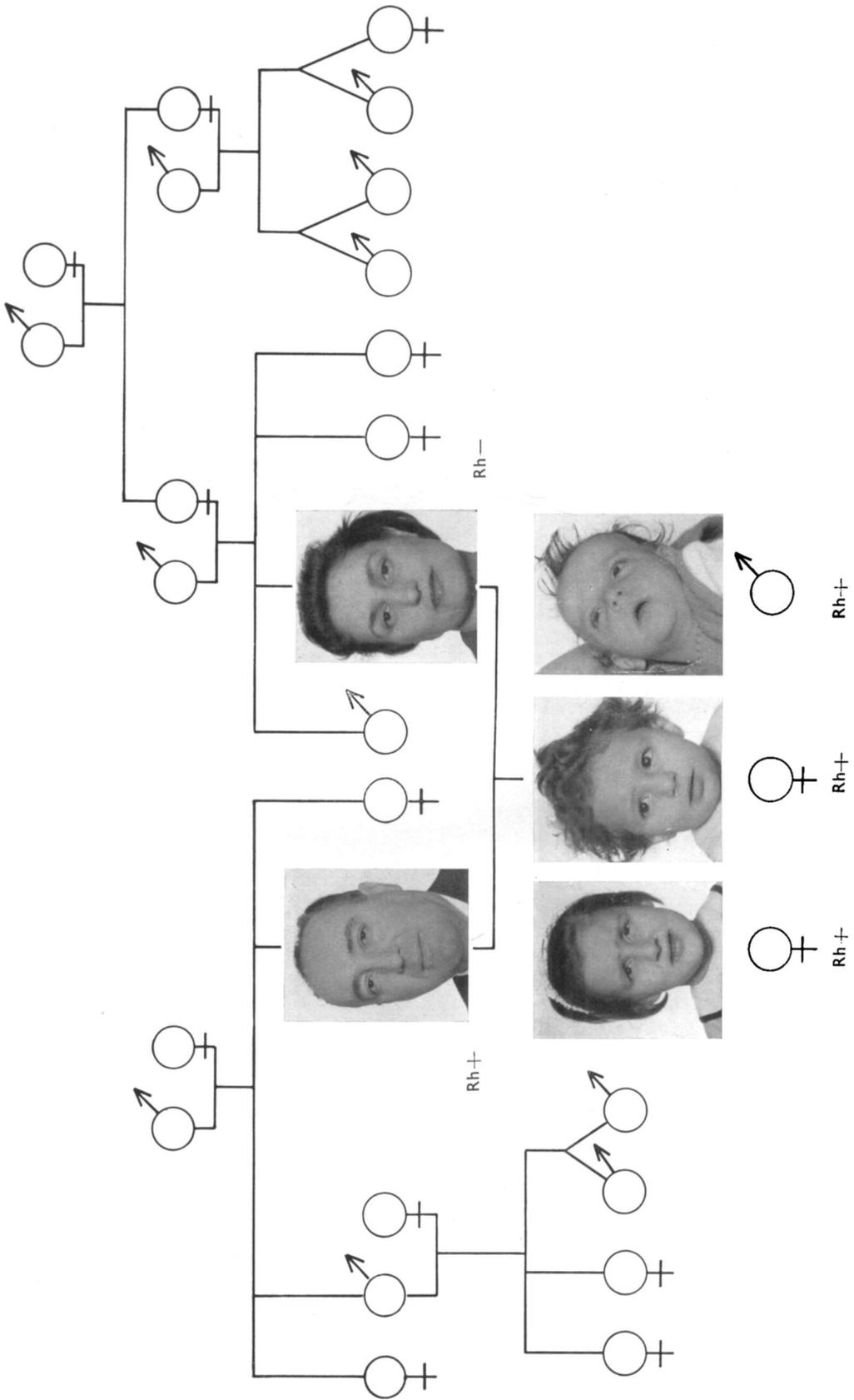


Fig. 3

Agnese Ra. (madre): O, cde/c (Rh—)
 Stefanella Ra. (primogenita mononata): O, CDe/c (Rh+)
 Alessandra Ra. (gemella): B, CDe/c (Rh+)
 Roberto Ra. (gemello): O, CDe/c (Rh+).

4. DISCUSSIONE

Prima di affrontare la discussione della situazione Rh nel caso gemellare in oggetto, ci sembra utile di ricordare brevemente altri casi consegnati alla letteratura nei quali analogo problema di incompatibilità materno-fetale ha riguardato una gravidanza gemellare. In tale riepilogo è naturale che le segnalazioni che precedono il 1940 siano essenzialmente indicative e che solo in seguito, e progressivamente, il problema abbia assunto la compiutezza che oggi consideriamo necessaria e soddisfacente.

Curtius e Korkaus (1930) riferiscono di aver notato ittero dei neonati in tre coppie MZ nelle quali era concordante in solo due coppie. Una di queste successivamente ammalò in forma concordante di ittero catarrale. Gli AA. osservarono pure una coppia DZ discordante.

Spaich e Ostertag si interessarono statisticamente dell'ittero dei neonati nei gemelli. Essi studiarono complessivamente 300 coppie delle quali 130 MZ, 120 DZ unisesso e 50 DZ bisesso riscontrando la frequenza dell'ittero nel 37,3% dei MZ, nel 27,5% dei DZ unisesso e nel 28% dei DZ bisesso. Questi AA. trovarono la malattia concordante in 45 coppie MZ (7 discordanti) e concordante in 42 coppie DZ (10 discordanti).

Pfister (1937) ricerca anch'egli da un punto di vista statistico la presenza dell'ittero dei neonati che riscontra nel 78% dei gemelli esaminati. In particolare 12 coppie MZ erano concordanti.

Shapiro e Cohen (1939) descrissero una coppia MZ nella quale un membro presentava l'anemia dei neonati e l'altro anasarca.

Maharik (1940) descrive l'eritroblastosi fetale in forma discordante in una coppia MZ.

Snyder e Ford (1941) descrissero una coppia MZ concordante per edema universale e per eritroblastosi fetale.

Mellinghoff e Randerath (1941) descrissero una coppia DZ concordante per eritro-leucoblastosi.

Buhler, Seely e Mc Cormick (1942) descrissero una coppia DZ concordante per eritroblastosi fetale, essendo la madre Rh—. Essa aveva avuto sette precedenti gravidanze esitate in aborti.

Kariher (1943) descrisse una coppia DZ nella quale l'eritroblastosi fetale era discordante; il gemello ammalato morì in trentaquattresima ora di vita. L'A. ritiene spiegabile che uno solo dei gemelli presentasse la malattia provenendo la prole da

un probabile incrocio di un omozigote recessivo materno (rh rh) con un eterozigote paterno (Rh rh) il che dà origine a metà prole Rh+ e metà Rh—.

Potter (1944) descrisse l'eritroblastosi fetale discordante in una coppia DZ. Il gemello affetto morì nel secondo giorno di vita ed era Rh+; il gemello vivente era Rh— come la madre, la quale aveva portato a termine nove anni prima una figlia sana Rh+.

Levine e Guest descrissero indipendentemente un gemello Rh eritroblastosico e un gemello Rh— normale.

Demy (1944) descrisse una coppia MZ nella quale l'eritroblastosi fetale era concordante.

Adelman (1944) e Stratton, Langley e Lister (1945) segnalano l'eritroblastosi fetale discordante in una coppia DZ.

Malone (1945) descrisse una coppia gemellare concordante per eritroblastosi fetale ed idrope dei neonati.

Mateos, Fournier, Mena Brito y Salaz Martinez (1945) descrissero una coppia gemellare concordante per eritroblastosi fetale.

Strandskov e Diederich (1945) calcolano che il 3,56% di tutte le gemellanze DZ della popolazione bianca dovrebbe consistere di un membro Rh+ e uno Rh—, avendo il padre Rh $\frac{1}{2}$ e la madre Rh—. Siccome non tutti i precitati membri Rh+ diventano eritroblastosici ma solo il 2,5% dei casi potenziali (Potter), gli AA. calcolano la percentuale della combinazione prevista a 0,09; cioè che 10-12 di tali coppie si debbano verificare ogni anno nella popolazione bianca degli Stati Uniti.

Un'altra osservazione di una coppia gemellare affetta da eritroblastosi fetale viene riferita dal giornale « Medicina » nel 1949. Questa coppia potè sopravvivere per una exsanguino-trasfusione completa praticata con sangue Rh—; i genitori erano Rh— la madre e Rh+ il padre e la gravidanza gemellare era la quarta, preceduta da due maschi morti per incompatibilità Rh e da un primogenito sano.

Hirszfeld, Mossor e Lillie-Szyszkowicz (1948) studiarono in due lavori successivi l'eritroblastosi fetale in rapporto ai gemelli ed alle gravidanze gemellari, come già prima Conti e Glenn (1946).

Mc Fadden e Kehoe (1950) descrissero il caso di una multipara che nel 1949 diede alla luce una coppia di gemelli di sesso diverso. Durante una precedente gravidanza la donna ebbe delle perdite ante-partum, per cause a lei sconosciute, e di conseguenza, immediatamente dopo il parto, le venne praticata una completa trasfusione di sangue, seguita da una leggera reazione. La paziente era Rh— ed il marito Rh— ambedue appartenenti al gruppo O. Alla nascita dei gemelli, il maschio appariva normale e la femmina pallida con fegato e milza molto grossi. Nessuna traccia di edema, ma poco dopo si verificò l'ittero.

Berrey e Carson (1951) notarono un caso di eritroblastosi in un gemello Rh— nato da padre Rh+ e madre Rh— la cui precedente gravidanza gemellare aveva dato due gemelli, maschio e femmina, entrambi Rh+ senza segni di eritroblastosi. Il gemello colpito morì dopo 17 ore di vita, in seguito ad edema durante un tentativo di trasfusione totale.

Haile (1951) riportò il caso di una donna Rh+ che ebbe tre gravidanze. Dalla prima nacque al 7° mese una coppia di gemelli di sesso opposto, morti dopo poche ore, senza traccia di ittero. Dalla seconda nacque un figlio, affetto da ittero che morì per sopravvenuta polmonite, a 5 settimane. Dalla terza nacquero due gemelle di cui la prima Rh+ sana, mentre la seconda, Rh— presentava eritroblastosi, per cui fu sottoposta a trasfusione totale di sangue con esito positivo.

Käss (1951) cita il caso di una donna Rh+ che diede alla luce una coppia di gemelli dizigotici. Mentre un gemello Rh— non dava segni di eritroblastosi fetale, per tutto il periodo passato sotto osservazione, vale a dire 6 settimane e mezzo, il cogemello, Rh+ fu sottoposto a trasfusione totale di sangue con esito favorevole.

Kelly e Shaffer (1951) presentarono un caso di eritroblastosi fetale in una coppia DZ bimaschile, Rh+ con esito discordante. Il primo gemello, apparentemente superati i primi segni di ittero, non fu sottoposto alla trasfusione completa e morì improvvisamente in quinta giornata. Al secondo, di cui le condizioni generali e i dati emocromocitometrici indicarono l'aggravarsi dell'eritroblastosi, fu praticata la trasfusione completa con ottimo risultato. La madre, Rh— aveva avuto altre 11 gravidanze. Mentre il primo figlio morì per un trauma alla nascita, cinque erano morti in condizioni di probabile eritroblastosi. Anche tutti i sopravvissuti erano tuttavia Rh+.

Perry (1951) cita il caso di una donna Rh— che diede alla luce due coppie di gemelli DZ di sesso diverso. Nella prima coppia la femmina era Rh+ ed il maschio Rh— e nella seconda coppia, il maschio Rh positivo e la femmina Rh—. Ambedue le coppie di gemelli erano in ottima salute.

Leuterer (1953) riferì su una coppia bisesso in cui il maschio Rh+ fu ricoverato in ospedale al 15° giorno di età per anemia emolitica, che venne trattata con successo mediante trasfusione frazionata. La cogemella era Rh— e sana, mentre due fratelli mononati entrambi Rh positivi, erano rimasti sani.

Mollison (1954) riportò un caso di gemelle MZ nate premature da parto con taglio cesareo. Queste gemelle presentavano incompatibilità materno-fetale da situazione Rh. A circa 5 ore dalla nascita, alla prima gemella fu praticata la ex-sanguino trasfusione asportando 250 cc. di sangue e sostituendolo con eguale quantità di sospensione concentrata di globuli rossi Rh— (in frazioni di 20 cc.), mentre alla seconda fu praticata una semplice trasfusione di 70 cc. di sospensione concentrata di globuli rossi Rh—. La prima ebbe uno sviluppo normale mentre la seconda a 48 h. dalla nascita presentava un ittero più severo della prima e numerosi attacchi di cianosi. A 72 h. dalla nascita a questa seconda gemella cominciarono a profilarsi i primi segni di ittero nucleare, intensificandosi questi al quarto giorno. In seguito lo sviluppo psichico, mentale e corporeo rimasero molto arretrati.

Concludiamo questa rapida rassegna segnalando un recente lavoro che non si riferisce a situazione Rh, ma che egualmente può interessare in ordine alla diagnosi differenziale. Si tratta di un lavoro di Bergstedt (1957) nel quale viene descritta una coppia di gemelle MZ che alla nascita si presentavano di peso diverso, più grande

(3.030 gr.) la prima nata e sotto peso (1810 gr.) la seconda nata. La prima nata presentava inoltre poliglobulia ed ittero, mentre la seconda nata mostrava anemia dei neonati e per altro segni inapprezzabili di ittero.

Dato che dalle prove sierologiche risulta provata l'assenza di una situazione Rh o di altre agglutinine irregolari, l'A. si trattiene sulla possibilità che la gemella più grossa abbia ricevuto sangue dalla più piccola per via trans-placentare e che la diversa gravità dell'ittero sia da ricondursi alla predetta discordanza (prima nata 5.900.000/mmc.; seconda nata 3.900.000/mmc.) nel numero dei globuli rossi.

La discussione del nostro caso non è molto impegnativa dal punto di vista diagnostico quanto dal punto di vista patogenetico, sia con riferimento alla malattia emolitica del neonato, sia con riferimento ai fenomeni oculomotori abnormi che in questo caso erano presenti.

Dal punto di vista diagnostico il quadro presentato dai gemelli Ra. è facilmente diagnosticabile come malattia emolitica del neonato, che si presenta nella sua forma tipica, dell'ittero con le caratteristiche ben note di una comparsa precoce ma con gravità diversa, testimoniata anche dal tasso della bilirubinemia totale che in occasione della exsanguinotrasfusione si aggirava intorno ai 36 mgr. % in Roberto e ai 20 mgr. % in Alessandra.

La malattia emolitica di questi gemelli neonati trova la sua piena conferma eziologica nel reperto immunoematologico che denunziava una situazione Rh, cioè padre Rh+, madre Rh-, gemella prima nata Rh+ e gemello secondo nato Rh+. L'immunizzazione feto-materna risulta anche, in accordo con quanto sappiamo di essa e cioè del suo graduale aggravamento, dal fatto che la precedente gravidanza che pure diede la luce ad un soggetto Rh+ (Stefanella) decorse e si chiuse normalmente.

Se nessun dubbio può esserci circa la diagnosi della malattia emolitica nella nostra coppia di gemelli dizigotici, questa può essere invece argomento, come si diceva, di una discussione patogenetica da un duplice punto di vista.

Anzitutto ci sembra interessante il fatto che i nostri due gemelli abbiano presentata una gravità clinica molto diversa per quanto attiene la malattia emolitica del neonato ed i suoi esiti. Infatti Alessandra e Roberto, dal punto di vista del meccanismo fondamentale ammesso e cioè dell'immunizzazione anti Rh provocata nella madre Rh- dal prodotto del concepimento Rh+, erano equivalenti essendo entrambi, malgrado il diverso zigotismo, Rh+. Il reperto immunoematologico relativo al sistema Rh, per quanto abbiamo potuto rilevare, è uguale (C De c), benchè sia diversa la situazione immunoematologica del sistema ABO essendo Alessandra del gruppo B e Roberto di gruppo O.

Identica è pure, se così ci possiamo esprimere, l'esposizione dei due gemelli agli anticorpi incompleti elaborati dalla madre essendo equivalente, come si può supporre, il filtro placentare. Se dunque una medesima carica di anticorpi lesivi provenne dalla madre durante la gravidanza e fu distribuita ai due prodotti del concepimento provocando in essi la medesima malattia ma con espressione quantitativa ben diversa, è segno che le condizioni con le quali il carico anticorpale patogenetico si è incontrato erano differenti.

Che il biotipo di Alessandra e Roberto sia diverso non vi è difficoltà ad ammetterlo data la qualità DZ della gemellanza e il sesso opposto dei due gemelli. Ma è difficile ipotizzare a quale diversità fenotipica ripeta la diversa gravità riscontrata oppure, il che è lo stesso, quali sono i fattori fenotipici predisponenti o aggravanti della malattia emolitica del neonato, *coeteris paribus*, cioè essendo uguale la noxa materna dal punto di vista cronologico, qualitativo e, relativamente alla massa corporea, quantitativo.

L'interesse del nostro caso ci sembra essere questo che cioè dimostra come la situazione Rh possa produrre una differente gravità clinica non solo rispetto alla progressiva immunizzazione della madre, non solo rispetto alla qualità dell'anticorpo in questione che di solito, come è noto, è incompleto e come tale attraversa più facilmente il filtro placentare, ma anche relativamente ai caratteri organismici del soggetto ricevente che lo rendono più o meno difeso e più o meno recettivo rispetto alla noxa umorale.

Che questa difesa, come si potrebbe supporre nel nostro caso, dipenda dalla diversità grupppale del sistema ABO, o dalla diversità di sesso, o da altro, non siamo in grado di affermare. Qualora fossero attendibili le prime ipotesi, bisognerebbe dire che il gruppo O e il sesso maschile difendono meno il feto di quanto non facciano il gruppo B e il sesso femminile.

In uno solo dei nostri gemelli, e cioè nel maschio più gravemente colpito dall'ittero nucleare, abbiamo potuto mettere in evidenza una sindrome oftalmologica che non ci risulta sia stata finora descritta nel corteo dei sintomi e degli esiti della malattia emolitica del neonato.

Tale sindrome consiste nelle crisi oculogire e nel fenomeno del Cantelli che, per ragioni mnemoniche, preferiamo chiamare « fenomeno degli occhi di bambola ». Quale sia il grado delle attuali conoscenze a proposito delle crisi oculogire e degli occhi di bambola fu detto nel paragrafo dedicato alla bibliografia, mentre l'aspetto clinico di questa sintomatologia venne descritto nell'esame obiettivo del candidato Roberto Ra.

In questa sede rimane da osservare che appare significativo il rilievo dei predetti sintomi nel corso e come esito di una forma grave della malattia emolitica del neonato. Si tratta, per così dire, di una dimostrazione reciproca: cioè si dimostra che lo ittero della malattia emolitica ha effettivamente colpito i nuclei grigi della base encefalica poichè a questi, in altre condizioni morbose, vengono rapportati tanto le crisi oculogire, quanto il fenomeno degli occhi di bambola o del Cantelli. Reciprocamente, viene fatto di comprovare, e quindi di confermare, che tali sintomi sono provocati da una lesione di tali nuclei, perchè quella forma particolarmente grave della malattia emolitica del neonato accompagnata dall'ittero precoce e intenso, chiamata appunto dell'ittero *nucleare*, « viene caratterizzata anatomicamente da un deposito pigmentario nei nuclei cerebrali » (Dausset) dove si nota una colorazione giallo-oro.

Secondo lo stesso Dausset i primi segni della compromissione nervosa risalgono al periodo compreso fra il primo e il quinto giorno; per lo più in occasione del secondo

giorno e fra altri sintomi, come il tremore degli arti e della mandibola e delle piccole crisi convulsive, estensione del capo ed opistotono (presente anche nel nostro caso), delle turbe respiratorie e del vomito, si notano anche dei movimenti a scossa dei globi oculari.

Non siamo in grado di ricostruire con i dettagli che sarebbero desiderabili l'ingresso della malattia, ma ci sembra indicativo che dei movimenti abnormi dei globi oculari siano già stati osservati. La nostra osservazione, la quale riguarda gli esiti che nell'ittero nucleare denunciano delle lesioni nervose persistenti dopo la scomparsa del colore giallo dei nuclei, migliora e coordina il rilievo oftalmologico rapportandolo a due sindromi altrimenti note come la crisi oculo-gira e il fenomeno degli occhi di bambola. Per altro si dimostra che non solo il Parkinson può produrre tale sintomatologia e cioè che essa non è patognomonica di questa malattia, ma possibile in genere nelle lesioni dei nuclei della base.

Riassunto

Viene descritta una coppia gemellare dizigotica bisesso affetta da malattia emolitica del neonato nella forma dell'ittero nucleare. Sulla base della diversa gravità della malattia si osserva che entrano in causa non solo il grado di immunizzazione della madre, i caratteri degli anticorpi che essa produce e la filtrazione placentare, ma anche altri fattori che dipendono dall'organismo del feto. Vengono descritti per la prima volta come esiti delle lesioni nervose provocate dall'ittero, delle crisi oculo-gire e il fenomeno degli occhi di bambola o del Cantelli finora osservati solo nella malattia di Parkinson.

Bibliografia

1. ABALLI A., BARQUET CHEDIAK A., CHEDIAK M. e VILLALON F. T.: Eritroblastosis fetalis en dos mellizos; estudio comparativo entre la ex-sanguineo transfusión y el ACTH-cortisone. *Rev. Cubana pediat.*, 24:10, Oct. 52, p. 575-583.
2. ADELMAN M.: Hemolytic disease of newborn (erythroblastosis foetalis) in one of twins. *Rhode Island M. J.*, 27: 580-581, 1944 (*Index Med.* 36, 1944 p. 58).
3. AGERTY H. A., WICKSMAN R. S., KACHER L.: Erythroblastosis fetalis in a set of identical twins; comparison of results with replacement transfusion and with conservative therapy. *Am. J. Dis. Child.* 80 (1): 63-68, 1950.
4. BERGSTEDT J.: Monozygotic twins, one with high erythrocyte values and jaundice, the other with anemia neonatorum and no jaundice. *Acta Paediat. Upps.*, 46 (2), p. 201-6, Marc. 1957.
5. BERREY R., CARSON B.: Erythroblastosis in one of dizygotic twins; a case report. *J. M. Ass. Alabama*, 22 (3): 79-80, 1951.
6. BERTRAND J., BESSIS M., SEGARRA-OBIOI J. M. et coll.: L'Ictère nucléaire, sequelae de la Maladie hémolytique du nouveauné, I vol. Masson et Cie, Paris 1952.
7. BESSIS M.: La Maladie hémolytique du nouveau-né. Masson et Cie, édit., Paris, 1947.
8. BILDERBACK van J.: Obstetrische Sterblichkeit bei Zwillingen Eine Untersuchung über 376 Zwillingsschwangerschaften. *Tijdschr. Verloskde*, 55, 321-399, 1955.

9. BILDERBEEK J. van. Nogmals: de oostetriche sterfte bij tweelingen. Ned. tschr. verlosk., 575 (1), p. 102-15, 1957.
10. BING e SCHWARTZ: Les crises oculogires verticales du Parkinsonisme post Encéphalitique. Encéphale, v. 20, 150, 1925.
11. BUCHANAN D. I.: Blood genotypes -D- / -D- and Cde/-D- Transfusion therapy and some effects of multiple pregnancy. Am. J. of Clinical Pathology, Baltimore, 26, n. 1, pp. 21-28, January 1956.
12. BUHLER V. B., SEELY C. W., Mc CORMICK Jr. C.: Erythroblastosis Fetalis in Dizygotic twins. Missouri State Medical Ass. Journal 39: 95-130, April 1942 (J.A.M.A. 4 Luglio 1942).
13. BUSHNELL L. T., ALDRICH C. A.: Erythroblastosis foetalis (Report of a case in which the patient was treated and in which there were clinical signs of Kernicterus without postmortem confirmation). Am. J. Dis. Child. 53, 1053, 1937.
14. CANTELLI: Intorno al fenomeno degli occhi di bambola (seconda nota). Policlinico sez. prat., v. 30, 265, 1923.
15. CARDONA: Sulla patogenesi delle crisi oculogire nel parkinsonismo encefalitico. Riv. Pat. Nerv. e Ment., v. 47, 278, 1936.
16. CASTEX, CAMAUER e BATTRO: Rev. O. N. O. y de Chir. neur. 29, 1927.
17. COGAN: Neurology of the ocular muscles. Ed. Charles Thomas, 1956.
18. CONTI E. A., GLENN J. W.: Hemolytic disease associated with Rh factor in twin pregnancies. Am. J. Obst. & Gynec. 52: 446-450, 1946.
19. CORDS R.: Die myostatische Starre der Augen. Klin. Mbl. Augenheilk. v. 66, p. I, 1921.
20. CULBREATH P. H.: Synopsis of congenital hemolytic jaundice with preliminary report of 2 cases in identical twins. J. South Carolina M. A. 33: 238-240, 1937.
21. CURTIUS F. und KORKHAUS G.: Klinische Zwillingstudien. Ztschr. f. Konstitutionslehre., 15, 2. 229-267, 1930.
22. D'ARBELA e MONTANARI: Riv. Clin. med., v. 29, 14, 1928.
23. DAUSSET J.: Immuno-Hématologie Biologique et Clinique. E. M. F., 1956.
24. DEBRE R., LAMY M., MOZER M., SEE G., KAPLAN S.: Maladie hémolytique chez deux jumeaux avec des déformations craniofaciale et linguale. Bull. Soc. méd. d. Hop. de Paris, 26, nov. 32, 1937. 53: 1465-1472 (Franzi, l'Eredità p. 800).
25. DEBRE R., LAMY M., POGNAN C., SCHWEISGUTH O., FAUVERT D.: Etude de deux couples de jumeaux monozygotes atteints de maladie hémolytique. La Sem. des Hop. de Paris, 21, 2 36-39, 1945.
26. DEMY N. G.: Erythroblastosis fetalis in identical twins. Am. J. Obst. & Gynec., 47: 554-556, 1944.
27. DE NIGRIS G.: Sindrome oculocefalogira in soggetto neuroletico (Miglioramento dopo la Malarioterapia), Riv. oto-neuro-oftal., 10; 73, 1933.
28. EWALD: Mon. Psych., v. 67, 222, 1924.
29. FALKIEWICZ T. e ROTHFELD J.: Über Zwangs bewegungen und Zwangssehauen bei epidemischer Encephalitis. Dtsch. Zeitschr. Nervenheilk., v. 85, 269, 1925.
30. FISCHER B.: Zwei Fälle von Encephalopathia postgripposa mit Zwangsbewegungen des Koptas. Ver dtsh. Arzte, Prag, Sitzg. v. 39, 360.
— Dtsch. Zeitsch. f. Nerv., v. 72, 101, 1921.
31. FOCOSI: Le paralisi dei muscoli oculo-motori estrinseci sintomatologia e diagnostica. Ed. Abruzzini, Roma, 1948, p. 370.
32. GAMPER e UNTERSTEINER: Über eine Komplex gebaute post encephalitische Hyperchinese und ihre möglichen Beziehungen zu dem oralen. Einstellautomatismus des Säuglings. Arch. f. Psych., v. 71, 282, 1924.
33. GARDE S. M. and BHATIA H. M.: Hemolytic disease of the newborn in biovular twins. A case report. Indian J. Med. Sci. 1954, 8, 87-94.
34. GEDDA LUIGI: Studio dei Gemelli. Ediz. Orizzonte Medico. Roma 1951.
35. GEISLER ERIKA: Zweieiige Zwillinge mit gleichen Rh— Eigenschafte, aber Encephalopathia postictérica infantum bei nur einem Kinde. Archiv. für Kinderheilkunde 150 (2), p. 184-9, 1955.
36. GUEST: cit. da GEDDA ne « Lo studio dei gemelli ».
37. HAILE H.: Verschiedenheiten im Rh-Verhalten bei zweieiigen, gleichgeschlechtlichen Zwillingen. Zentralblatt für Gynäkologie 73, Jahrgang 1951, Heft 4, pp. 219-222.

38. HELSPER: *Monatsschr. Psychiat. U. Neurol.*, 83: 286, 1932.
39. HEMPEL H. C., SCHMIDT L.: *Morbus haemolyticus neonatorum bei Frühgenorenen und Zwillingskindern.* *Aerztl. Wschr.* 12 (28), pp. 618-22, 12 July 1957.
40. HIRSZFELD H., MOSSOR S. et LILLIE-SZYSZKOWICZ I.: *Influence des jumeaux sur l'apparition de l'érythroblastose.* *Compt. rend. des congr. et journée scientif. réunion internat. d'hématologie.* Paris 1948 (Sem. d. Hop. 24, 71, 2284, 1948).
- — *L'influence de la grossesse gémellaire sur l'érythroblastose.* *Le Sang*, 7. 417-419 (1948) e *Polski Tygodnik Lekarski* 3, 31-32, 935-936, 1948.
41. KARIHER D. H.: *Erythroblastosis fetalis (Hemolytic disease of the newborn) occurring in one of two twins.* *J. A. M. A.*, 122, 14, 943-944, 1943.
42. KASLIN W.: *Postencephalitische und sonstige Parkinsonismen nach Trauma (an Fland der in den Jahren 1930-1934 bei der Suva angemeldeten Fälle).* — (Neurol. Ambulat., Med. Univ. Poliklin. Basel.) Basel: Diss. 1935, 29 S. Rifer. in *Zentralbl. ges. Ophth.*, 36: 447, 1936.
43. KASS A.: *Morbus haemolyticus neonatorum in one of dizygotic twins: examinations of the duration of Rh antibody in the blood of both of them.* *Acta Paediat. Suppl.* 40: 83, Dec. 1951, pp. 81-2.
44. KAYSER H. A.: *Erythroblastose bei Zwillingen.* *Zentralblatt für Gynakologie*, Leipzig, 77 (28), 1955, pp. 1315-9.
45. KELLY J., SCHAFER J. G.: *Hemolytic disease of the Newborn in Dizygotic Twins: an interesting Family History.* *The Journal of Pediatrics*, vol. 38, n. 6, pp. 717-722, June 1951.
46. KERNIETTERUS J. M.: *Neurological sequelae of erythroblastosis fetalis.* *J. Pediat.* 27, 327, 1945.
47. KRABBE: *Crises oculogyres et parkinsonisme dans la syphilis cerebrospinale. (Blickkrämpfte und Parkinsonismus bei Lues cerebrospinalis).* — (Serv. Neurol., Hop. Municip., Kommune hosp., Copenhagen). — (5 congr. of the Scand. Neurol. Assoc. Stockholm, 5-7 IX 1930). *Acta Psychiatr. (Kobenh)* 6, 357-467, 1931.
48. KULKOW A. E.: *Periodischer Blickkrampf beim post encephatischen Parkinsonismus.* *Zeitsch. Neur.*, v. 102, 636, 1926.
49. JACKSON H. P.: *The management of erythroblastosis.* *South M. J.* 47: 8, Aug. 1954, pp. 753-6.
50. LAMPL: *Münch. Med. Woch.*, II, 1504, 1928.
51. LAMY M., BERNARD J., MALLARME' J., JAMMET M. L., AUSSANNAIRE M., BADER J. P.: *Anemie grave avec volumineuse splénomégalie et érythroblastose chez deux jumeaux monozygotiques.* *Arch. Franc. Pediatr.* 10, p. 871-74, 1953.
52. LEROY J.: *de Neur.*, v. 24, 67, 1924.
53. LEUTERER W.: *Diskordantes Verhalten der Rh Eigenschaften bei einem Zweieiigen Zwillingspaar (mit Hämolytischen Neugeborenenanämie bei einem Zwillings).* *Kinder Prax.* 21: 11, Nov. 1953, pp. 508-9.
54. LEVINE: cit. da GEDDA ne «Lo studio dei gemelli».
55. LEWI S., BUHOT S.: *Immunisation anti-Rh chez des jumelles univitellines.* *Revue d'Hématologie (Paris)* 11 (1), Jan-Mar. 1956, pp. 92-5.
56. LUBRANO A.: *Anemia emolitica in una coppia di gemelli eredoluetici.* *Aggiornamento pediatrico.* Roma 1953, 4, n. 6, pp. 435-446.
57. LYLE: *Neuro ophthalmology.* II Ed. Thomas 1954.
58. MACKLIN M. T.: *Erythroblastosis foetalis (a study of its mode of inheritance).* *Am. J. Dis. Child.* 53, 1245 (1937) originale, *pediatria*.
59. MADON V. F.: *L'ittero dei neonati.* *Gazzetta Medica Italiana Anno CI*, n. 4, Aprile 1943.
60. MAHARIK J.: *Fötale Erythroblastose bei nur einem Partner eines eineiigen zwillingspaares.* *Annales Paediatrici* 155, 2, 107, 1940.
61. MALONE E.: *Foetal erythroblastosis and hydrops in twins.* *Brit. M. J.* 2: 496, 1945.
62. MARINESCO, RADOVICI e DRAGANESCO: *Spiritual.*, v. 45, 15, 1925.
63. MATEOS, FOURNIER M. y MENA BRITO M. A. y SALAS MARTINEZ M.: *Un caso de eritroblastosis fetal en gemelos.* *Bol. Méd. d. Hosp. Inf. México* 2: 179-186, 1945.
64. Mc FADDEN F. R., KEHOE J. L.: *Erythroblastosis fetalis affecting one twin, case report.* *J. Jowa M. Soc.* 40, (70); 300-301, (111 E. 3rd. St. Davenport, JA), July 1950.
65. MELLINGHOFF H., RANDEATH E.: *Erythroleukoblastose bei zweieiigen Zwillingen.* *Ztschr. f. Geburtsh. u. Gynäk.* 122: 2, 178-188, 1941.

66. MEYER G. & TAYLOR GOROSTIAGA: El factor Rh como causa de muerte de los fetos de un embarazo gemelar univitelino en una primigesta *Prensa med. Argent.* 38: 2157-2159, Aug. 24, 1951.
67. MOLLISON P. L.: The natural history of haemolytic disease of the newborn and its modification by treatment. In Gedda L. *Genetica Medica*. Ed. Ist. Mendel, Roma, 1954.
68. MORETTI I.: Confronto fra eritroblastosi fetale e loro comportamento nei gemelli. *Folia Hereditaria et Pathologica* 1, fasc. 2, Ottobre 1951, p. 99.
69. NARDI D.: Crisi oculari miotoniche nell'encefalite cronica epidemica a forma Parkinsonoide. *Riv. Pat. ment. e nerv.*, v. 42, 317, 1933.
70. OECKINGAUS: *Dtsch. Zeitsch. Nerv.*, v. 72, 294, 1921.
71. PERRY N.: Twin pregnancies in rhesus-negative woman. *J. Obst. & Gynaec. Brit. Emp.* 58: 460-461, June 1951.
72. PFISTER A.: Beobachtungen an eineiigen Zwillingspaaren. *Arch. J. Klaus-Stiftung.* 12, 3-4, 587-629, 1934.
73. POGNANC, SCHWEISGUTH O., FAUVERT: Maladie hémolytique chez deux jumaux monozygotes. *Bull. et Mém. de la Soc. Medic. des Hop. de Paris, Sce du 9 Juin 1944*, n. 15, 16, 17, 18, 247-248, 1948.
74. POTTER EL.: A double ova pregnancy in which Rh+ twin developed erythroblastosis. *J. Pediat. St. Louis* 24, 449, 453, 1944.
75. PROKOP O., VOLLBRAND C.: Erythroblastose bei Drillingen. Ein Beitrag sur Pathogenese der Erythroblastose. *Monatsschrift f. Kinderheilkunde, Berlin* 1953, 101, n. 10, Oktober pp. 452-454, *Bibl. p.* 454.
76. SANSONE: Le malattie del feto e del neonato da incompatibilità di sangue. Ed. Minerva Medica, 1950.
77. SCHERBAK A. L.: Ist die Gelbsucht der Neugeborenen vermeidbar? Zugleich ein Beitrag zur Zwillingsstatistik. *Zentralbl. f. Gynäk.* 50: 1934-1938, 1936.
78. SENSE T.: Su la genesi e la natura delle crisi oculogire nei post-encefalitici. *Il cerv.*, v. 8, 109, 1929.
79. SHAPIRO L. M. and COHEN P.: Anemia of newborn in one identical twin and universal edema of newborn in other, with survival in both cases. *Am. J. Dis. Child.* 58, 1050-1066, 1939.
80. SICARD e KUDELSKI: *Bull. Soc. Hop. Paris*, v. 36, 450, 1920.
81. SNYDER D. C. and FORD S. C.: Universal edema of fetus in each of monochorionic twins with pathologic findings (erythroblastosis foetalis). *Am. J. Obst. & Gynec.* 41, 159-160, 1941.
82. SPAICH D. und OSTERTAG M.: cit. da GEDDA ne « Lo studio dei gemelli ».
83. STERN F.: Über psychische zwangsvorgänge und ihre Entstehung bei encephalitischen Bliedkrämpften, mit Bemerkungen über die Genese der encephalitischen Bliedkrämpfte. *Arch. f. Psychiatr.* v. 81, 522, 1927.
84. STRANDSKOV H. and DIEDERICH G. W.: Rh blood factor among twins. *Human. Biol.* 17, 195-206, 1945.
85. STRATTON I., LANGLEY F. A., LISTER N.: Haemolytic disease of newborn in one of dizygotic twins. *Brit. M. J.* 1: 151-152, 1945.
86. VAN BOGAERT: *J. de Neur. e de Psych.*, v. 25, 314, 1925 e v. 27, 379, 1928.
87. VAN BOGAERT e NYSSSEN: cit. da NARDI.
88. VAUGHAN V. C. III, ALLEN F. H. jr., DIAMOND L. K.: Variability in erythroblastosis fetalis: a study of multiple pregnancies and of twins. *A. M. A. Am. J. Dis. Child.* 84 (6), 839-740.
89. VELTER E.: Troubles oculo-moteurs associés et regulation du tonus musculaire. *Arch. d'Ophth.*, v. 40, p. 206, 1923.
90. WALSH F. B.: *Clinical Neuro-Ophthalmology*. (ea 3) Baltimora, The Williams and Wilkins Company, 1957.
91. WEITZ: cit. da GEDDA ne « Lo studio dei gemelli ».
92. WIENER A. S.: Ritte's disease in fraternal Turius. Special reference to pathogenesis - *N. Y. State. J. of Med.*, 47, Aug. 15, 1947, pag. 1796.
93. WIENER A. S., ESE B. SONN GORDON e L. HANDMANN: Ereditarietà dei fattori sanguigni Rh. VI ulteriori studi su famiglie con particolare riferimento alla teoria dei geni allelomorf. *Journal of Immunology*, Vol. 57, n. 3, 1947.

RÉSUMÉ

Les AA. décrivent un couple de jumeaux dizygotiques de sexe différent, affecté de maladie hémolytique du nouveau-né en forme d'ictère nucléaire. En base à la différente gravité de la maladie ils soulignent le rôle joué non seulement par le degré d'immunisation de la mère, par les caractères des anticorps produits et par la filtration placentaire, mais aussi par d'autres facteurs qui tiennent à l'organisme du fœtus. Des crises oculogyres et le phénomène de Cantelli, observés jusqu'ici seulement dans la maladie de Parkinson, sont décrits pour la première fois comme séquelles des lésions nerveuses causées par l'ictère.

SUMMARY

The Authors describe a pair of dizygotic twins of different sex, affected by hemolytic disease of the newborn in form of nuclear icterus. On the basis of the different severity of the disease, the Authors underline the role played not only by the immunization degree of the mother, by the type of the produced antibodies and by the placental filtration, but also by other fetal factors. Oculogyric crises and Cantelli's sign, observed up to now only in Parkinson's disease, are for the first time related to the nervous lesions induced by the icterus.

ZUSAMMENFASSUNG

Verfasser beschreiben ein dizygotisches Zwillingpaar verschiedenen Geschlechts, das durch hämolytische Erkrankung des Neugeborenen unter der Form des Kernikterus befallen wurde. Auf Grund der verschiedenen Schwere der Krankheit wird es darauf hingewiesen, dass nicht nur der Immunisierungsgrad der Mutter, die Merkmale der erzeugten Antikörper und die placentare Filtration, sondern auch andere Faktoren, die mit dem Organismus des Fœtus zusammenhängen, hierbei eine Rolle spielen. Schaukrämpfe und Cantellisches Phänomen, die bis dahin nur bei der Parkinsonschen Krankheit beobachtet wurden, sind zum ersten Male als Folge der durch den Ikterus hervorgerufenen Nervenläsionen beschrieben.