

Fondamenti genetici della diatesi mesenchimosa¹

G. G. Neri Serneri e V. Bartoli

L'indagine è stata condotta su 32 famiglie per un totale di 273 soggetti, esclusi i probandi. Questi erano costituiti da 19 uomini e da 13 donne.

In queste famiglie si osservano 74 soggetti con ernia così suddivisi: 12 fra i nonni (42,8%), 13 fra i collaterali ascendenti (28,2%), 17 fra i genitori (26,5%), 20 fra i fratelli (20,6%) e 9 fra i figli (15,5%). Complessivamente quindi si hanno 74 soggetti con ernia su 273 familiari per una incidenza del $27,1 \pm 2,68\%$.

La relativamente alta incidenza di ernia nei nonni può essere dovuta, oltre al fattore età, anche ad un errore di campionamento determinato dal fatto che più facilmente i pazienti ricordano i nonni sofferenti della loro stessa infermità.

Il sesso maschile appare maggiormente colpito; si hanno infatti 45 uomini e 29 donne con ernia per un rapporto di malattia maschi: femmine 1,5 : 1. In particolare su 20 fratelli con ernia si avevano 13 maschi e 7 femmine per un rapporto 1,8 : 1. Nei genitori il rapporto di malattia maschi: femmine era di 1,5 : 1, essendo risultati portatori di ernia 12 uomini e 8 donne.

Nella tabella seguente viene riportata l'età d'insorgenza della manifestazione erniosa per il gruppo dei probandi e dei loro fratelli.

Tabella 23
Età d'insorgenza dell'ernia per il gruppo dei probandi e dei loro fratelli

		Fino a 20 anni	21-25	26-30	31-35	36-40	41-45	46-50	51-55	56-60
♂	32	2	3	3	5	8	6	4	1	—
♀	20	2	—	1	5	7	2	2	1	—
Totale	52	4	3	4	10	15	8	6	2	—

Nelle 100 famiglie di controllo si osservano 48 soggetti con ernia su 1133 familiari, per una incidenza del $4,2 \pm 0,59\%$. Anche in questo gruppo il sesso maschile appariva più colpito: risultavano infatti portatori di ernia 31 maschi e 17 femmine per un rapporto di 1,8 : 1.

La tavola seguente illustra dettagliatamente la distribuzione dell'ernia nei vari gradi di parentela nei due gruppi di famiglie in esame.

¹ Continuazione da A. Ge. Me. Ge., Vol. II, n. 1 - pp. 101-129.

Tabella 24
Incidenza dell'ernia nelle due serie di famiglie in esame*

	Famiglie di P. con ernia			Famiglie di controllo		
	Totale soggetti	Ernia	%	Totale soggetti	Ernia	%
Genitori	64	17	26,5	200	11	5,5
Fratelli	97	20	20,6	354	14	3,9
Figli	58	9	15,5	195	4	2,0
Nonni	28	12	42,8	108	6	5,5
Coll. asc.	46	13	28,2	276	13	4,3
Totale	273	74	27,1	1133	48	4,2

* Corretta con esclusione dei probandi.

Il confronto delle diverse incidenze dell'ernia nelle due serie di famiglie in esame dimostra una evidente concentrazione di casi nelle famiglie di probandi con ernia.

Passando a considerare l'incidenza dell'artrosi, delle varici e delle manifestazioni di fragilità venulare nei due gruppi di famiglie in esame si osserva che queste compaiono con una frequenza molto più elevata nei familiari dei probandi con ernia che in quelli dei probandi di controllo.

La tabella 25 riporta dettagliatamente l'incidenza dell'artrosi, delle varici e delle manifestazioni di fragilità venulare nelle due serie di famiglie in esame.

Nelle famiglie di probandi con ernia si osserva in confronto alle famiglie di controllo una maggior concentrazione di manifestazioni mesenchimosiche.

Considerando il numero di soggetti con almeno una manifestazione dello stato mesenchimosico troviamo che per il gruppo dei genitori e dei fratelli (compresi i probandi) 23 (35,9 ± 6%) e 63 (48,8 ± 4,3%) soggetti rispettivamente risultano malati.

Nelle famiglie di controllo osserviamo per il gruppo dei familiari complessivamente 79 (14,2 ± 1,47%) soggetti mesenchimosici. Le differenze fra i due valori sono statisticamente significative.

Questi valori mentre ci confermano che l'ernia, l'artrosi, le varici e le manifestazioni di fragilità venulare tendono a comparire associate, ci dimostrano anche che esiste una concentrazione statisticamente significativa di tali affezioni nei familiari di probandi con ernia.

D) Famiglie dei probandi con manifestazioni di fragilità venulare

La frequente comparsa di epistassi giovanile recidivante, non accompagnata da turbe dell'emostasi, in diversi membri di molte famiglie è stata rilevata fin dalla metà del secolo scorso. Il primo studio infatti sulla ereditarietà di questa manifestazione è dovuto al Babington (1865). Successivamente l'esistenza di una predisposizione ereditaria alla epistassi è stata confermata da molti AA. (Giessing 1916, Arrak 1923). Reichmann ha trovato in 15 di 23 soggetti con varici nasali personalmente esaminati una storia familiare positiva. In alcuni casi l'epistassi giovanile recidivante rientra nel complesso sintomatologico della malattia di Rendu-Osler (Siemens, Curtius, Lunedei etc.), potendosi osservare un passaggio fluente fra le forme minori e maggiori osservandosi spesso in una stessa famiglia forme di

Tabella 25
Incidenza dell'artrosi, delle varici e delle manifestazioni di fragilità venulare nei familiari di 32 probandi con ernia e di 100 probandi di controllo

	Famiglie di P. con ernia					Famiglie di controllo						
	Totale soggetti	Artrosi %	Varici %	Manif. frag. venul. %	Totale soggetti	Artrosi %	Varici %	Manif. frag. venul. %	Totale soggetti	Artrosi %	Varici %	Manif. frag. venul. %
Genitori	64	13	16	25	18	11	13	23	200	5,5	6,5	11,5
Fratelli	97	16	12	12,3	22	15	18	51	354	4,2	5,0	14,4
Figli	58	5	3	5,1	19	4	7	20	195	2,0	3,5	10,2
Nonni	28	4	6	13,0	—	14	10	—	108	12,9	9,2	—
Coll. asc.	46	7	5	17,0	—	19	14	—	276	6,8	5,0	—
Totale	293	45	42	14,3	59	63	62	94	1133	5,5	5,4	12,5

semplice epistassi e forme di malattia di Rendu Osler gravi e talvolta mortali. Curtius (1928) considera l'epistassi giovanile recidivante quale espressione regionale di una displasia generalizzata delle pareti venose da includersi pertanto nello «status varicosus».

Esiste accordo presso tutti gli AA. (Giessing, Arrak, Siemens, Curtius, Reichmann) che l'epistassi giovanile recidivante venga trasmessa con un meccanismo ereditario dominante. Rinviamo per maggiori dettagli alla relazione di Pontoni sulle Emopatie familiari tenuta al 50° congr. della Soc. It. di Medicina interna.

La presente indagine è stata condotta su 30 famiglie per un totale di 295 soggetti, esclusi i probandi. Come probandi abbiamo utilizzato 30 soggetti di sesso maschile di età inferiore ai 20 anni sia per poter accertare con assoluta sicurezza l'esistenza di epistassi recidivante e la tendenza ecchimotica nei genitori e nei fratelli, sia per poter ricercare la presenza di manifestazioni mesenchimiche nei familiari di soggetti sofferenti della sola epistassi. Ciò poteva servire come ulteriore conferma della unicità genetica del complesso mesenchimosico.

La ricerca delle manifestazioni di fragilità venulare è stata limitata al gruppo dei genitori e dei fratelli dei probandi, mentre per le altre manifestazioni sono stati presi in esame anche i nonni e collaterali ascendenti.

Nel maschio l'epistassi rappresenta quasi costantemente l'unica espressione di questo stato di fragilità venulare, mentre nella femmina l'espressione più frequente è l'ecchimosi spontanea che può comparire da sola od associata con l'epistassi. Nelle donne in età prepubere si osserva più frequentemente la sola epistassi, mentre dopo la pubertà se questa è presente è quasi sempre associata con l'ecchimosi spontanee.

Per maggiore chiarezza noi consideriamo separatamente in questo gruppo l'epistassi e le ecchimosi.

Dei 132 soggetti del gruppo genitori e fratelli, 29 hanno sofferto di epistassi per una incidenza del $21,9 \pm 3,7\%$. Più precisamente si avevano 16 casi fra i genitori (26,6%) e 13 fra i fratelli (18,1%).

Per quanto riguarda l'ecchimosi si rileva innanzi tutto che questa non è stata mai osservata nei maschi, mentre si è notato che tutte le madri che in fase prepuberale avevano sofferto di epistassi, presentavano, al momento dell'indagine, ecchimosi spontanee, molte soffrendo ancora di epistassi.

Nel gruppo delle madri 5 soffrivano di epistassi e 13 di ecchimosi: complessivamente 13 soggetti presentavano manifestazioni di fragilità venulare, poichè tutti quelli con epi-

Tabella 26
Distribuzione dell'epistassi e dell'ecchimosi nei familiari dei probandi con epistassi

	N° sogg.	Epistassi	%	Ecchimosi	%	Totale soggetti con man. frag. ven.	%
Padri	30	11	36,6	—	—	11	36,6
Madri	30	5	16,6	13	43,3	13	43,3
Fratelli	25	6	24,0	—	—	6	24,0
Sorelle	47	7	14,8	14	29,7	17	36,1

stassi avevano anche ecchimosi spontanee. Pertanto la sola manifestazione ecchimotoica era presente in 8 soggetti (26,6%). Nel gruppo delle sorelle complessivamente 17 soggetti presentavano angipsatirosi: di queste 7 presentavano epistassi e 14 tendenza ecchimotoica. L'epistassi e l'ecchimosi si trovano combinate in 4 casi, mentre in 10 si aveva la sola manifestazione ecchimotoica ed in 3 la sola epistassi.

La tabella 26 illustra la incidenza delle manifestazioni di fragilità venulare nei due gruppi considerati.

Complessivamente nelle famiglie dei probandi con epistassi recidivante si osservano 47 soggetti con manifestazioni di fragilità venulare, per una incidenza del $35,6 \pm 4,1\%$. Tale valore è assai più elevato di quello osservato nei parenti dello stesso grado dei probandi di controllo: in queste famiglie si osservano infatti 74 soggetti con manifestazioni di fragilità venulare per una incidenza del $13,3 \pm 1,4\%$. La differenza è statisticamente significativa.

Il confronto delle diverse incidenze delle manifestazioni di fragilità venulare dimostra una evidente concentrazione di casi nelle famiglie di probandi con epistassi.

Passando ad esaminare l'incidenza dell'artrosi, delle varici e dell'ernia nei due gruppi di famiglie si osserva che queste manifestazioni compaiono assai più frequentemente fra i familiari di probandi con epistassi che fra quelli di controllo.

La tabella seguente riporta dettagliatamente l'incidenza dell'artrosi, delle varici e dell'ernia nelle due serie di famiglie in esame.

Nelle famiglie dei probandi con epistassi si rileva in confronto alle famiglie di controllo una maggior concentrazione di manifestazioni mesenchimosiche. Nelle prime si osservano nel gruppo dei genitori e dei fratelli (compresi i probandi) rispettivamente 35 ($58,3 \pm 6,3\%$) e 62 ($60,7 \pm 4,7\%$) soggetti portatori di uno stato mesenchimosico, mentre nelle famiglie di controllo soltanto 72 soggetti, per una incidenza del $14,2 \pm 1,47\%$, presentano i segni della mesenchimosi.

Tabella 27
Incidenza delle manifestazioni di fragilità venulare nei due gruppi di famiglie in esame

	Famiglie di P. con epistassi		Famiglie di controllo	
	Totale soggetti	manif. frag. venulare %	Totale soggetti	manif. frag. venulare %
Genitori	60	24 40,0	200	23 11,5
Fratelli	72	23 31,9	354	51 14,4
Totale	132	47 35,6	554	74 13,3

Tabella 28
Incidenza dell'artrosi, delle varici e dell'ernia nei familiari di 30 probandi con epistassi e di 100 probandi di controllo

	Famiglie di P. con epistassi				Famiglie di controllo			
	Totale soggetti	Artrosi %	Varici %	Ernia %	Totale soggetti	Artrosi %	Varici %	Ernia %
Genitori	60	14 23,3	14 23,3	8 13,3	200	11 5,5	13 6,5	11 5,5
Fratelli	72	8 11,1	9 12,5	5 6,9	354	15 4,2	18 5,0	14 3,9
Nonni	68	15 22,0	17 25,0	10 14,7	108	14 12,9	10 9,2	6 5,5
Coll. asc.	95	16 16,8	15 15,7	10 10,5	276	19 6,8	14 5,0	13 4,3
Totale	295	53 17,9	55 18,6	33 11,1	938	59 6,2	55 5,8	44 4,6

Le differenze fra le due incidenze sono statisticamente significative. Questi valori mentre ci confermano che le manifestazioni di fragilità venulare, l'artrosi, le varici e l'ernia tendono a comparire associate, ci dimostrano anche che esiste una concentrazione statisticamente significativa di tali affezioni nei familiari dei probandi con epistassi.

CONSIDERAZIONI RIASSUNTIVE

I dati provenienti dall'analisi familiare ci permettono di trarre alcune conclusioni che possono così essere riassunte:

1. nei familiari dei probandi con una delle affezioni considerate (artrosi, varici, ernie, epistassi giovanile recidivante) si mette in rilievo, in confronto alle famiglie di controllo, una notevole incidenza, statisticamente significativa, della affezione medesima.

È pertanto lecito affermare che esiste una familiarità di malattia per ciascuna di queste forme morbose.

2. In queste stesse famiglie si rileva, oltre ad una familiarità della stessa forma morbosa del probando, anche una familiarità per tutto il complesso nosologico da noi preso in esame.

Nei familiari di artrosici si ritrovano le varici, l'ernia, le manifestazioni di fragilità venulare, con incidenza pressochè simile a quella con la quale queste stesse forme si osservano nei familiari di varicosi o di erniosi o di soggetti sofferenti di epistassi recidivante.

I vari quadri anatomo-clinici appaiono quindi strettamente collegati fra loro anche su di un piano familiare.

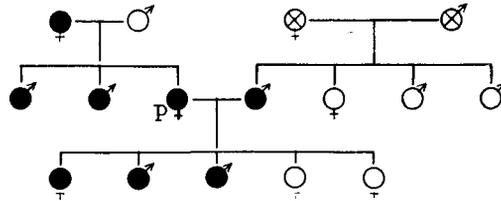
Tabella 29

Quadro riassuntivo dell'incidenza familiare dell'artrosi, delle varici, dell'ernia e delle manifestazioni di fragilità venulare (limitatamente al gruppo dei genitori e dei fratelli dei probandi). Valori percentuali.

Famigliari				
Probandi	Artrosi	Varici	Ernia	Manif. frag. venulare
Probandi con artrosi (74 famiglie)	24,4	21,6	10,8	25,6
Probandi con varici (30 famiglie)	20,3	27,3	15,6	26,5
Probandi con ernia (32 famiglie)	18,0	17,3	22,9	24,8
Probandi con epistassi (30 famiglie)	16,6	17,4	9,8	35,6

3. L'indagine familiare conferma quanto già l'indagine precedentemente condotta sul piano individuale aveva dimostrato, indicando come le varie forme morbose tendano variamente ad associarsi in uno stesso soggetto.

In base a quanto sopra ci sembra pertanto lecito ritenere che *l'artrosi, le varici, l'ernia, l'epistassi giovanile recidivante e le ecchimosi spontanee rappresentano aspetti diversi e molteplici di un unico fattore, che, comparando solamente in determinate famiglie e per varie generazioni, appare trasmettersi ereditariamente.*



Albero n. 3 V. Fam. C.

- P. = Iride T. in C. a. 46. Varici, artrosi, ecchimosi spontanee.
 1/I. Maria F. in T. a. 65. Ecchimosi spontanee, varici, artrosi, ernia.
 1/II. Alfredo T. a. 47. Varici, ernia inguinale.
 2/II. Giovanni T. a. 44. Epistassi giovanile, poliartrosi, varici.
 4/II. Mario C. a. 48. Epistassi giovanile, cervico e gonartrosi.
 1/III. Primitta C. a. 26. Epistassi giovanile, ecchimosi spontanee.
 2/III. Sergio C. a. 24. Epistassi giovanile fino a 20 anni.
 3/III. Carlo C. a. 20. Epistassi giovanile.

Analisi genetica

Abbiamo fino adesso visto come le varie entità anatomo-cliniche da noi studiate tendano a comparire fra loro con alto grado di associazione in uno stesso soggetto. È stato rilevato inoltre come esistano determinate famiglie nelle quali queste manifestazioni si presentano con una frequenza assai più elevata di quella osservabile nelle famiglie di controllo, suggerendo pertanto l'esistenza di fattori familiari favorenti. Questo in accordo con i dati della letteratura che già da tempo avevano affermato una predisposizione ereditaria alle singole entità morbose. Tuttavia, nonostante che alcuni AA. (Hanhart, K. H. Bauer, Curtius etc.) abbiano ammesso l'ereditarietà di una « debolezza connettivale » manifestantisi con ptosi viscerali, varici, ernie etc., non ci sono note ricerche genetiche volte a precisare il meccanismo di trasmissione ereditaria di tutto il complesso morbosissimo secondo la nuova impostazione di Lunedei.

Nell'ipotesi che tutto il complesso delle entità anatomo-cliniche da noi studiate — artrosi, varici, ernia e manifestazioni di fragilità venulare (epistassi recidivante e ecchimosi spontanee) — venga trasmesso da un fattore ereditario, applicheremo per la ricerca il metodo di Lenz-Hogben.

L'analisi genetica viene condotta sulle famiglie già da noi analizzate; sono quindi studiate le famiglie di 166 probandi con manifestazioni mesenchimosiche.

Abbiamo considerato come « mesenchimosico » ogni soggetto che presentasse o avesse presentato almeno un segno dello stato mesenchimosico. Poichè nell'inda-

Famiglie di probandi con artrosi: 74 famiglie

Entrambi i genitori malati M × M				
Grandezza familiare	Numero famiglie	Fratelli	Fratelli malati	
1	—	—	—	—
2	—	—	—	—
3	2	6	5	—
4	3	12	9	—
5	2	10	8	—
6	1	6	4	—
7	2	14	12	—
8	—	—	—	—
9	1	9	7	—
10	—	—	—	—
Totale	11	57	45	—

Un genitore malato M × S				
Grandezza familiare	Numero famiglie	Fratelli	Fratelli malati	
1	1	1	1	—
2	3	6	3	—
3	8	24	11	—
4	16	64	23	—
5	10	50	19	—
6	6	36	14	—
7	4	28	11	—
8	3	24	10	—
9	1	9	5	—
10	1	10	5	—
Totale	53	252	102	—

Entrambi i genitori sani S × S				
Grandezza familiare	Numero famiglie	Fratelli	Fratelli malati	
1	1	1	1	—
2	1	2	2	—
3	2	6	2	—
4	2	8	3	—
5	3	15	5	—
6	—	—	—	—
7	1	7	2	—
8	—	—	—	—
9	—	—	—	—
10	—	—	—	—
Totale	10	39	15	—

Famiglie di probandi con varici: 30 famiglie

Un genitore malato M × S				
Grandezza familiare	Numero famiglie	Fratelli	Fratelli malati	
1	2	2	2	—
2	4	8	5	—
3	9	27	12	—
4	3	12	5	—
5	—	—	—	—
6	1	6	3	—
7	—	—	—	—
8	—	—	—	—
9	1	9	4	—
Totale	20	64	31	—

Entrambi i genitori malati M × M				
Grandezza familiare	Numero famiglie	Fratelli	Fratelli malati	
1	—	—	—	—
2	—	—	—	—
3	1	3	2	—
4	2	8	6	—
5	1	5	4	—
Totale	4	16	12	—

Entrambi i genitori sani S × S				
Grandezza familiare	Numero famiglie	Fratelli	Fratelli malati	
1	2	2	2	—
2	2	4	3	—
3	—	—	—	—
4	—	—	—	—
5	1	5	2	—
6	—	—	—	—
7	1	7	2	—
8	—	—	—	—
9	—	—	—	—
Totale	6	18	9	—

Famiglie di probandi con ernia: 32 famiglie

Entrambi i genitori malati $M \times M$					Un genitore malato $M \times S$					Entrambi i genitori sani $S \times S$				
Grandezza familiare	Numero famiglie	Fratelli	Fratelli malati	Totale	Grandezza familiare	Numero famiglie	Fratelli	Fratelli malati	Totale	Grandezza familiare	Numero famiglie	Fratelli	Fratelli malati	Totale
1	—	—	—	—	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
2	—	—	—	—	2	4	8	5	8	2	—	—	—	—
3	—	—	—	—	3	3	9	5	9	3	3	3	3	3
4	1	4	3	3	4	7	28	11	11	4	3	12	4	4
5	—	—	—	—	5	—	—	—	—	5	3	15	6	6
6	1	6	4	4	6	1	6	3	3	6	1	6	4	4
7	—	—	—	—	7	—	—	—	—	7	1	7	3	3
8	—	—	—	—	8	1	8	4	4	8	—	—	—	—
9	1	9	6	6	9	—	—	—	—	9	—	—	—	—
Totale	3	19	13	13	Totale	17	60	29	29	Totale	12	50	21	21

Famiglie di probandi con epistassi: 30 famiglie

Entrambi i genitori malati $M \times M$					Un genitore malato $M \times S$					Entrambi i genitori sani $S \times S$				
Grandezza familiare	Numero famiglie	Fratelli	Fratelli malati	Totale	Grandezza familiare	Numero famiglie	Fratelli	Fratelli malati	Totale	Grandezza familiare	Numero famiglie	Fratelli	Fratelli malati	Totale
1	—	—	—	—	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
2	1	2	2	2	2	4	8	6	8	2	—	—	—	—
3	1	3	3	3	3	7	21	12	12	3	2	6	3	3
4	3	12	8	8	4	5	20	8	8	4	—	—	—	—
5	2	10	7	7	5	1	5	3	3	5	—	—	—	—
6	1	6	4	4	6	—	—	—	—	6	—	—	—	—
7	—	—	—	—	7	1	7	4	4	7	—	—	—	—
Totale	8	33	24	24	Totale	19	62	34	34	Totale	3	7	4	4

gine genetica viene applicato il metodo di Lenz-Hogben ci è sembrato opportuno riportare nelle tabelle di pagg. 836 e 937 i gruppi dei fratelli dei probandi, suddivisi a seconda che provengano da genitori sani o da uno o da entrambi malati, ed a seconda della manifestazione presentata dal probando stesso.

Analisi come dominante

L'esame degli alberi genealogici ci mostra un'alta proporzione di figli malati nati da un genitore malato: questo è già di per sè indicativo per un fattore genetico dominante. Dei 166 probandi 109 (65,6%) avevano un genitore malato, mentre 26 avevano entrambi i genitori malati.

Pertanto 31 probandi non presentavano nessuno dei due genitori malati, tuttavia 21 di questi avevano almeno un altro familiare mesenchimosico.

Dopo correzione per piccoli nuclei familiari sulla base del rapporto 1 : 1 si trovano 245 figli malati invece dei 301 attesi, avendosi una penetranza dell'81,3%.

Come abbiamo detto 31 probandi erano nati da genitori sani, ma postulando un meccanismo ereditario dominante, almeno uno dei due genitori dovrebbe essere genotipicamente malato e quindi sulla base di un rapporto 1 : 1 sono attesi 63,3 soggetti malati invece dei 49 osservati, avendosi pertanto una penetranza del 77,4%.

Nelle 109 famiglie nelle quali uno dei due genitori era malato si avevano, sempre sulla base di un rapporto 1 : 1, 196 figli malati contro 237,9 attesi, con una penetranza così dell'82,3%.

Tabella 30

Correzione per piccoli nuclei familiari. Confronto fra il numero osservato dei fratelli malati e quello atteso

Grandezza familiare	N° famiglie	N° fratelli	Dominante 1 : 1		
			Fratelli malati	Fattore corr.	Malati attesi
1	10	10	10	1,000	10,000
2	18	36	24	1,333	23,994
3	34	102	48	1,714	58,276
4	36	144	54	2,134	76,824
5	18	90	35	2,581	46,458
6	9	54	24	3,048	27,432
7	8	56	22	3,532	28,256
8	4	32	14	4,016	16,064
9	2	18	9	4,509	9,018
10	1	10	5	5,005	5,005
Totale	140	552	245	—	301,327

Penetranza 81,3%

Vi sono infine 26 probandi nati da genitori malati: data la relativa frequenza del gene responsabile della manifestazione in esame, è poco probabile che tutti i matrimoni $M \times M$ siano fra eterozigoti, sebbene questa rappresenti la combinazione più frequente. Postulando che tutti i matrimoni siano avvenuti fra eterozigoti il 75% dei figli dovrebbe presentare il

Tabella 31
 Correzione per piccoli nuclei familiari. Confronto fra il numero osservato dei fratelli malati e quello atteso: ipotesi di un gene recessivo

Grandezza familiare	Matrimoni S × S (3 : 1)				Matrimoni M × S (1 : 1)				
	N° famiglie	N° fratelli	Fratelli malati	Fatt. corr.	Attesi	N° famiglie	N° fratelli malati	Fatt. corr.	Attesi
1	5	5	5	1,000	5,000	5	5	1,000	5,000
2	3	6	5	1,142	3,426	15	19	1,333	19,995
3	7	21	8	1,297	9,079	27	40	1,714	46,278
4	5	20	7	1,462	7,310	31	47	2,134	66,154
5	7	35	13	1,638	11,466	11	22	2,581	28,391
6	1	6	4	1,824	1,824	8	48	3,048	24,384
7	3	21	7	2,019	6,057	5	35	3,532	17,660
8	—	—	—	—	—	4	32	4,016	16,064
9	—	—	—	—	—	2	18	4,509	9,018
10	—	—	—	—	—	1	10	5,005	5,005
Totale	31	114	49	—	44,162	109	438	—	237,949

Penetranza superiore al 100% Penetranza 82,3%

Matrimoni M × M				
Grandezza familiare	N° famiglie	N° figli	Figli malati	Attesi
1	—	—	—	—
2	1	2	2	2
3	4	12	10	12
5	9	36	28	36
14	5	25	18	25
6	3	18	12	18
7	2	14	11	14
8	—	—	—	—
9	2	18	14	18
Totale	26	125	94	125

Penetranza 75,2%

carattere; se invece, come è verosimile che si verifichi nel nostro caso, in una quota parte dei matrimoni uno dei due soggetti è omozigote, la percentuale dei figli malati dovrà risultare più alta.³

Su 125 figli, nati dai 26 matrimoni fra genitori malati, 94 (75,2%) risultavano portatori di stimate mesenchimosiche. Calcolando il numero dei figli affetti teoricamente atteso sulla base della diversa proporzione dei tipi di matrimoni $M \times M$ si osserva che il valore da noi trovato è in accordo con quello così calcolato (94 soggetti malati osservati contro 96,2 attesi) avendosi pertanto una penetranza del 97,7%.

Pertanto l'analisi dei nostri dati è in accordo con l'ipotesi che il fattore ereditario di predisposizione alla mesenchimosi ha un carattere dominante, a penetranza incompleta, variabile dal 77,0% quando entrambi i genitori sono sani al 97,7% quando i genitori sono malati.

ANALISI COME RECESSIVO

La presenza del nostro materiale di manifestazioni mesenchimosiche in soggetti nati da genitori sani potrebbe far sospettare l'esistenza di un meccanismo ereditario a carattere recessivo.

Fra i nati di 31 matrimoni fra genitori sani si osservano 49 figli malati invece dei 44,1 attesi, sull'ipotesi di un meccanismo recessivo. Questa osservazione è contraria all'ipotesi di un gene recessivo. Egualmente contro tale ipotesi si dimostra l'analisi dei figli nati da matrimoni fra genitori malati. In questo caso tutti i discendenti dovrebbero essere colpiti dalla malattia: nel nostro materiale si osservano 94 malati su 125, avendosi così una penetranza del 75,2%, inferiore a quella osservata fra i nati da matrimoni $M \times S$ (82,3%) e $S \times S$ (superiore al 100%).

Questi rilievi ci sembrano sufficienti ad escludere un meccanismo ereditario a carattere recessivo. Nella tabella 31 viene riportata l'elaborazione genetica dei dati dopo correzione per piccoli nuclei familiari sulla ipotesi di un meccanismo ereditario recessivo.

DISTRIBUZIONE NEI DUE SESSI ED EREDITÀ LEGATA AL SESSO

Questa analisi è stata limitata al gruppo dei genitori e dei fratelli dei probandi, poichè nei nonni e nei collaterali ascendenti non è stato possibile valutare con sicurezza l'incidenza delle manifestazioni da fragilità venulare e i figli sono stati tralasciati in quanto non presentavano ancora i quadri morbosi in esame data la loro giovane età.

³ L'esame della diffusione del gene nella popolazione può darci un'idea sufficientemente esatta sul modo di combinazione dei matrimoni $M \times M$. Su 1733 soggetti derivanti dalle due serie di controllo noi abbiamo osservato 228 individui con manifestazioni mesenchimosiche. Ammettendo una trasmissione genetica dominante con l'82% circa di penetranza, la frequenza degli individui con una costituzione genetica per la mesenchimosi è 0,158. Sulla base dell'equazione $d^2 + 2dr + r^2 = 1$, si ricava che la frequenza di d è 0,079 e quella di r è 0,921. La frequenza degli omozigoti per il fattore dominante è 0,00624, e quella degli eterozigoti 0,144. In base a queste frequenze si può ricavare il modo di combinazione dei matrimoni che sta nell'ordine seguente:
 $DR \times DR = 0,020$ (75% dei figli malati).
 $DD \times DR = 0,0016$ (100% dei figli malati).
 $DD \times DD = 0,00003$ (100% dei figli malati).

In base a quanto sopra risulta che il 92,4% dei matrimoni $M \times M$ è del tipo $DR \times DR$. Pertanto nel nostro materiale su 26 matrimoni, 24 dovrebbero essere del tipo $DR \times DR$ e due del tipo $DD \times DR$, per cui di 125 figli teoricamente dovrebbero risultare malati 96,2.

Nelle 166 famiglie in esame si avevano 499 soggetti con uno o più segni della mesenchimosi, e precisamente si avevano 161 genitori malati su 332 (48,4%) e 172 fratelli su 510 (33,7%) esclusi i probandi.

Complessivamente il sesso femminile appariva più facilmente colpito. Su 161 genitori con mesenchimosi si avevano 67 padri (41,6%) e 94 madri (58,4%) tra i fratelli risultavano portatori di stigmati mesenchimosiche 62 maschi (25,1%) e 110 femmine (41,7%). Si ha pertanto un rapporto di malattia maschi: femmine di 1:1,4 nei genitori e di 1:1,7 nei fratelli.

La tavola seguente illustra la distribuzione per sesso della mesenchimosi nel gruppo dei genitori e dei fratelli.

Tabella 32
Incidenza della mesenchimosi nei due sessi (limitatamente al gruppo dei genitori e dei fratelli)

	♂			♀			Totale		
	Totale	Malati	%	Totale	Malati	%	Totale	Malati	%
Probandi	95	95	100	71	71	100	166	166	100
Genitori	166	67	41,6	166	94	58,4	332	161	48,4
Fratelli	247	62	24,1	263	110	41,7	510	172	35,7
Totale familiari	413	129	31,2	429	204	47,5	842	333	39,5
Totale generale	508	224	45,7	500	275	55,5	1008	499	49,5

Dalla tabella risulta che tra i fratelli il 25,1% dei maschi ed il 41,7% delle femmine sono portatori dello stato mesenchimosico.

La prevalenza di malattia nel sesso femminile potrebbe porre in discussione una eredità legata al sesso: in tal caso, postulando un meccanismo ereditario dominante, il padre dovrebbe trasmettere il carattere esclusivamente alle femmine. Nei nostri dati si osserva che da 41 padri mesenchimosici nacquero 156 figli di cui 70 maschi e 86 femmine. Si ammalarono rispettivamente 30 maschi (42,8%) e 49 femmine (56,9%). Da 68 madri malate (sposate con uomo sano) nacquero 282 figli di cui 153 maschi e 129 femmine. Risultarono malati, 43 dei 153 maschi (28,1%) e 49 delle 129 femmine (37,9%).

Tabella 33
Distribuzione dei figli malati in rapporto alla presenza della malattia nell'uno o nell'altro genitore

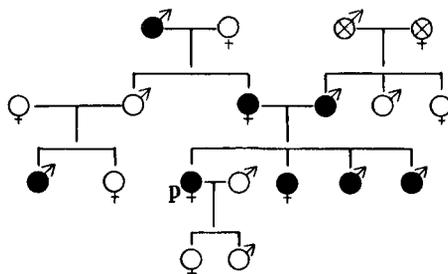
	N° matrimoni	N° figli	♂			♀		
			Malati	%	Malate	%		
Padre malato × Madre sana	41	150	70	30	42,8	86	49	56,9
Madre malata × Padre sano	68	282	153	55	35,9	129	62	48,0
Totale	109	438	223	85	38,1	215	111	51,6

Se l'eredità legata al sesso fosse in gioco nessuna figlia dovrebbe ammalarsi mentre il 50% dei maschi dovrebbe risultare malato, il che non si verifica nel nostro materiale. Queste considerazioni ci sembrano sufficienti ad escludere una eredità legata al sesso.

Discussione

L'indagine statistica condotta su 600 soggetti e su 166 famiglie ha indicato che alcuni quadri anatomo-clinici, quali l'artrosi, le varici, le ernie, le epistassi giovanili recidivanti e le ecchimosi spontanee si associano con una incidenza altamente significativa sia su di un piano strettamente individuale, sia, soprattutto, su di un piano familiare.

Nei familiari di probandi con artrosi si osserva non solo una alta incidenza di artrosi, ma anche di varici, di ernia e di angiopsirosi venulare (epistassi giovanile recidivante ed ecchimosi spontanee). Altrettanto può rilevarsi nei familiari di probandi con varici e rispettivamente con ernia ed epistassi recidivante. L'alto rapporto di associazione fra queste varie forme morbose, evidenziabile sul piano individuale, postula l'esistenza di un denominatore comune responsabile della comparsa delle singole forme, della loro associazione e della loro successione in un determinato soggetto. L'indagine familiare, d'altra parte, chiaramente ci indica che tale denominatore comune costituisce una caratteristica del patrimonio genetico di alcuni individui. L'indagine genetica ci dimostra infine che il meccanismo di trasmissione ereditaria di tale fattore è quello di un carattere dominante, autosomico con penetranza ed espressività variabili. La penetranza appare oscillare dal 77 al 97% a seconda della presenza o meno di genitori colpiti, essendo più bassa quando i genitori sono fenotipicamente sani che quando uno, od, ancor più, entrambi, sono malati.



Albero n. 26 V. Fam. P.

- P. Livia di a. 28. Epistassi giovanile, ecchimosi spontanee, emorroidi, varici.
 1/I. Pietro S. Ernia inguinale bilaterale, varicocele, artrosi diffusa.
 3/II. Serafina S. a. 54. Epistassi giovanile, ecchimosi spontanee, emorroidi, varici, cervico-lombo-gonartrosi.
 4/II. Carlo G. a. 55. Epistassi giovanile.
 1/III. Giovanni S. a. 30. Ernia inguinale destra.
 5/III. Anna P. a. 26 Ecchimosi spontanee.
 6/III. Dino P. a. 25. Epistassi giovanile.
 7/III. Alberto P. a. 20. Epistassi giovanile.

I risultati di questo studio forniscono alcuni elementi che contribuiscono a giustificare l'inquadramento dell'artrosi, delle varici, dell'ernia, dell'epistassi giovanile recidivante e dell'ecchimosi spontanee in quel grande raggruppamento nosologico delineato da Lunedei e da lui chiamato « mesenchimosi ».

Dalla nostra indagine appare ampiamente giustificato l'allineamento dell'artrosi con gli altri segni già noti di labilità connettivale. Abbiamo infatti precedentemente ricordato come l'associazione di alcune forme morbose, dalle ernie alle varici, dalle teleangiectasie alle ptosi viscerali e alla lassità legamentosa fosse già stata descritta fin dal secolo scorso e come fossero stati delineati diversi raggruppamenti nosologici, di cui il più noto fu lo « status varicosus » di Curtius. Lunedei, riprendendo ed estendendo il concetto di labilità connettivale è giunto alla formulazione del concetto di mesenchimosi, della quale uno degli elementi principali è l'artrosi ad impronta diffusiva.

L'artrosi è stata da noi osservata con notevole frequenza sia nei soggetti portatori di altri segni della mesenchimosi, quali varici, ernie, ecchimosi spontanee, sia nei familiari di questi soggetti. Si può così facilmente comprendere la assai frequente associazione fra artrosi e varici (Maugeis, Meyer, Stork) che ha portato di recente (1954) Storck ad affermare che le due entità si possono considerare un unico complesso sintomatologico, con rapporto di dipendenza dell'artrosi dalle varici, riprendendo in tal modo il vecchio concetto di Wollenberg (1910) della genesi vascolare dell'artrosi.⁴

Dai nostri dati risulta che nel complesso dei soggetti mesenchimosici il 50% degli uomini ed il 75% circa delle donne è portatore del binomio artrosi-varici (solo o con altri segni della mesenchimosi). Queste cifre potrebbero, a prima impressione, deporre per un rapporto di interdipendenza fra le due manifestazioni, ma l'indagine familiare mette in evidenza come fra artrosi e varici esistano stretti rapporti sul piano genetico: risulta infatti che il 22% circa dei genitori e dei fratelli dei probandi con artrosi soffre di varici e, viceversa, il 21% circa dei genitori e dei fratelli dei probandi con varici soffre di artrosi.

⁴ Non è assolutamente possibile in questa sede discutere la patogenesi dell'artrosi diffusa, nè i motivi per cui vada inquadrata nel complesso mesenchimosico. Rinviamo per questo alle pubblicazioni di Lunedei. È sufficiente ricordare che allo stato attuale delle nostre conoscenze la patogenesi dell'artrosi genuina riconosce l'azione di molteplici fattori, isolati o combinati insieme, determinanti alcuni una aumentata usura cartilaginea, altri una condizione di aumentata usurabilità e di tendenza in atto ai fenomeni degenerativi localizzati (per flogosi sinoviale soprattutto) o diffusi, onde la distinzione nosologica, in ragione di prevalenza e della modalità di azione dei singoli fattori, fra « artrosi sintomatiche » e « artrosi ad impronta diffusiva » (Lunedei). È in quest'ultima forma, che costituisce l'oggetto del nostro studio, che prevalgono di gran lunga i fattori di aumentata usurabilità. Per quanto riguarda in particolare la patogenesi vascolare dell'artrosi ricordiamo che l'alta associazione, fra artrosi e lesioni vascolari, osservata al tavolo anatomico da Brogssitter si dimostrata di scarso significato se interpretata tenendo conto dei rapporti con l'età e la gravità del processo, e non è stata confermata da Freund, nè da Pommer, Lang, restando pertanto sempre attuali le vecchie ricerche di Heine. Lo studio dell'incidenza dell'artrosi negli arteriopatici, tenendo conto del rapporto età e gravità della artrosi, ha dato risultati sostanzialmente negativi (Kling; Collins) e così le indagini oscillometriche negli artrosici (Martin e Junet; Rosier). Neppure noi abbiamo osservato una maggiore incidenza di artrosi e di mesenchimosi in genere nei soggetti con tromboendoangiote oblitterante in confronto alla popolazione generale (Neri Serneri e Bartoli).

Vista alla luce dell'indagine familiare l'associazione clinica artrosi-varici appare non già come un rapporto di dipendenza, ma come l'espressione di due forme parallele dipendenti da un medesimo momento genetico. Con questo naturalmente non si vuol negare che, in alcuni casi particolari, turbe vascolari, comunque indotte, possano favorire l'instaurarsi di un processo artrosico od eventualmente aggravarlo (Meyer, Stork), ma questa non appare essere la regola, come è dimostrato dall'alto numero di soggetti con artrosi senza varici e con varici senza artrosi. L'evenienza di una alta associazione clinica fra due forme morbose non postula di per sè l'esistenza di un rapporto di causa ed effetto, perchè, altrimenti, come risulta dai nostri dati, potrebbe apparire giustificato pensare, esistendo un analogo rapporto, che l'ernia o l'epistassi o l'ecchimosi spontanee fossero responsabili dell'insorgenza dell'artrosi. È stato infatti osservato un rapporto analogo a quello artrosi varici fra varici ed ernia o fra varici e manifestazioni di fragilità venulare, e analogo rapporto troviamo anche fra artrosi ed epistassi giovanile recidivante e fra artrosi ed ecchimosi spontanee. Poichè una simile correlazione fra le varie forme viene rilevata anche fra i parenti dei vari probandi è giustificato ritenere che le diverse entità siano tutte espressioni parallele di un momento patogenetico comune, la labilità connettivale, pur avendo ciascuna forma i suoi fattori favorenti, aggravanti, localizzanti e quindi una propria catena patogenetica.

L'indagine genetica ci mostra infatti che le varie entità non vengono trasmesse come tali, ma viene trasmesso un substrato predisponente, dal quale, in funzione di fattori vari, genetici e paratipici, originano i diversi quadri clinici. Si possono così spiegare le molteplici associazioni morbose che si rilevano per diverse generazioni nei vari membri di queste famiglie.

Dove risieda l'errore genetico è, allo stato attuale delle nostre conoscenze, impossibile dire. I vari quadri anatomico-clinici si realizzano a carico di strutture diverse, ma tutte di origine connettivale, derivanti dal mesenchima embrionale. È pertanto logico ritenere che l'azione genica si estrinsechi con una turba funzionale delle cellule mesenchimali, la quale, a sua volta, si ripercuote su tutte le strutture connettivali differenziate, che da queste traggono origine. Non va dimenticato infatti che nel quadro della mesenchimosi diffusa si verificano alterazioni a carico della trama proteica dell'osso (osteoporosi idiopatica di Albright) della cartilagine (artrosi generalizzata) dei tendini e dei legamenti (lassità legamentosa, ptosi viscerali) e dei vari connettivi di sostegno (ernie, varici etc). Anche K. H. Bauer, Hanhart, Curtius avevano postulato esistenza di una genetica alterazione mesenchimale responsabile dei molteplici quadri clinici.⁵ Se pertanto si può con una certa verosimiglianza ritenere che la alterazione primitiva sia a carico delle cellule mesenchimali, rimane oscuro il meccanismo con il quale il fattore genetico condiziona questa alterazione.

L'analisi del meccanismo ultimo di singole forme, in particolare dell'artrosi e dell'angiopsatirosi venulare, ha indotto Lunedei a ritenere che alla base della loro frequente associazione stiano, quale denominatore comune, particolari variazioni dello stato biochimico dei connettivi — in specie variazioni del metabolismo proteico

⁵ Huech avrebbe messo in evidenza una caratteristica alterazione del connettivo embrionale (connettivo a « larghe maglie ») che sarebbe responsabile della ridotta capacità di sostegno.

nel senso di un esagerato catabolismo e soprattutto di un deficit di anabolismo proteico — e particolari variazioni del rapporto fra sostanza fondamentale e fibre con la conseguenza di turbe funzionali, in particolare della funzione di sostegno.

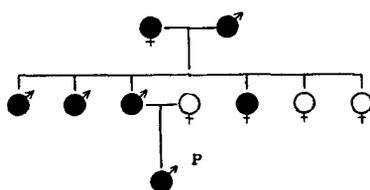
Appare quindi lecito prospettare che l'errore genetico consista in una intima turba del metabolismo cellulare del mesenchima, condizionante una particolare labilità delle catene metaboliche che conduce alla formazione di un connettivo meno atto alla funzione di sostegno. Tale turba metabolica tuttavia appare essere di maggiore o minore gravità nei diversi individui, ed in un medesimo soggetto nei diversi momenti della vita, potendo essere variamente influenzata da vari fattori. Come risulta dalle nostre ricerche, le modalità di associazione appaiono essere diverse nei due sessi ed anche in rapporto all'età, indicandoci così che le varie forme godono di una relativa indipendenza, pur essendo tutte espressione di un unico fondamentale momento patogenetico. Basti ad esempio ricordare che le ecchimosi spontanee si osservano quasi esclusivamente nel sesso femminile e in fase sessuale attiva, mentre nei maschi l'epistassi è propria della fase prepuberale e immediatamente postpuberale, per scomparire con la età adulta, salvo a ripresentarsi dopo l'andropausa. Lo studio stesso della diversa età di comparsa delle varie forme del complesso, l'attenuarsi o l'aggravarsi di alcune in determinate fasi della vita sta ad indicare, accanto al fattore genetico predisponente, l'esistenza di altri fattori favorenti od ostacolanti. Postulando che il meccanismo ultimo di estrinsecazione dei fenomeni consista in alterazioni del metabolismo proteico dei connettivi con particolari alterazioni del rapporto fra sostanza fondamentale e fibre (e questo, ad es., sembra provato che avvenga nei fenomeni di invecchiamento e di degenerazione del nucleo polposo, Rizzi) pur con caratteristiche proprie per ciascun tessuto, si comprende come *accanto al fattore genetico predisponente assumano particolare importanza nel causare l'insorgenza di una determinata manifestazione dello stato mesenchimoso, eventuali turbe dei meccanismi di regolazione dello stato dei connettivi, in particolare dei meccanismi di regolazione generale, fra cui, in primissimo piano, quelli endocrini*. Fra questi rivestono particolare importanza variazioni incretorie di quelle ghiandole capaci di indurre a livello dei tessuti di origine mesenchimale un accentuato catabolismo o un deficit di anabolismo proteico. In primo piano stanno quindi le variazioni della attività funzionale della corticosurrene, in misura minore, delle gonadi; di quest'ultime è da tenere presente soprattutto la secrezione di androgeni.⁶

⁶ Con questo non è detto che non possano avere importanza anche altre turbe ormoniche che possono a loro volta, ripercuotersi sul metabolismo del connettivo. Si può anzi affermare che qualsiasi turba endrocina si fa risentire sul sistema fibre-sostanza fondamentale. Tuttavia di fronte alla attività troforegolatrice della cortico surrene, l'azione delle altre ghiandole passa in seconda linea. Deve inoltre essere valutata l'importanza di ciascuna turba endocrina per ogni singola componente del complesso, potendo una medesima turba avere effetto favorevole su una manifestazione e dannoso su di un'altra, come ad es. avviene per gli estrogeni che aggravano lo stato ecchimotico e possono migliorare il processo artrosico. Deve essere anche tenuta presente la possibilità che determinate azioni endocrine abbiano effetto opposto in ragione dell'entità di ipercrezione o della dose somministrata, come ad es. si verifica a proposito degli effetti degli estrogeni sulle manifestazioni da angioressi, a seconda del prevalere dell'azione congestionante o della idratazione del tessuto, capace di annullare l'effetto emorragico. Non rientra nell'economia di questo lavoro ricordare tutte le

Una tale impostazione trova conforto nell'osservazione clinica e nell'indagine sperimentale. La clinica ci offre tutta una gamma di variazioni dello stato mesenchimosico nell'ipersteroidismo, in ragione della qualità di questo: dall'azione correttiva degli stati di ipersteroidismo prevalentemente androgenico all'effetto aggravante dell'ipersteroidismo prevalentemente cortisonico. L'osteoporosi e le strie atrofiche cutanee sono di osservazione comune nell'ipercortisolismo (eccesso di secrezione di cortisolo o composto F) e non è evenienza eccezionale, in corso di quest'ultimo, l'insorgenza di una grave sindrome mesenchimosica con tutti i suoi quadri, dall'osteoporosi all'ecchimosi, dall'artrosi alla acrocianosi e alla lassità legamentosa.

I dati provenienti dalla ricerca sperimentale confermano l'osservazione clinica.

Prescindendo dall'ormai sicuramente stabilita attività antianabolica degli steroidi gli-coattivi che si estrinseca inibendo la componente cellulare dei connettivi (Asboe-Hansen; Blunt e coll.; Cavallero e Braccini; Cavallero e coll.; Ragan e coll.) e la elaborazione sia in vivo che in vitro della sostanza fondamentale da parte dei fibroblasti e delle mastzellen (Asboe-Hansen; Taubenhaus e Amromin; Videbaeck e coll.; Cavallero e Braccini; Holden e coll.; Mancini e Sacerdote de Lustig) ricordiamo come sia ormai stato accertato mediante ricerche condotte con l'impiego di S³⁵ radioattivo che il cortisone inibisce l'utilizzazione dello zolfo nella formazione dei condroitinsolfati (Boström e Jorpes; Ellis e coll.). Tale dato assume particolare importanza tenendo presente che i condroitinsolfati non solo sono pre-



Albero n. 12 Ep. Fam. S.

P. = Giovanni S. a. 16. Epistassi giovanile recidivante.

1/I. Filomena B. in S. Deceduta a 67 anni. Soffriva di artrosi da circa 30 anni. Varici dalla seconda gravidanza.

2/I. Pietro S. Deceduto a 72 anni per ictus. Ernia inguinale bilaterale.

1/II. Bruno S. a. 46. Epistassi giovanile, spondilartrosi.

2/II. Federico S. a. 42. Epistassi giovanile, varici, ernia inguino-scrotale.

3/II. Girolamo S. a. 40. Epistassi giovanile, artrosi cervicale e dell'anca ds.

5/II. Anna S. a. 36. Ecchimosi spontanee, varici.

sentì nella cartilagine (sia pure con diversità fra articolazione e articolazione e fra zone diverse di una stessa articolazione-Matthews) ma hanno una parte notevole nella composizione chimica del connettivo collagene (Jackson). Anche in vitro è stata constatata una forte inibizione alla fissazione dello zolfo con cortisone (Layton, Boström e Odeslad). Il cortisone provoca inoltre una forte perdita di esosammina (Sobel e Marmoston) costituente

possibili ripercussioni di turbe endocrine sullo stato mesenchimosico o sulle sue singole componenti. Per questo rimandiamo ai lavori di Lunedei. Ci basta qui accennare ad alcuni effetti quali quello congestivo degli estrogeni che favorisce nettamente la manifestazione ecchimotica e che modifica l'aspetto delle strie atrofiche, all'azione iperplastica-proliferativa del somatotropo capace di favorire e modificare il processo artrosico, all'ipotiroidismo che aggrava le manifestazioni artrosiche (Martin).

dei mucopolisaccaridi ed una inibizione alla sintesi di questi (Layton). D'altra parte alterazioni morfologiche e tintoriali delle fibre elastiche e collagene possono essere connesse a modificazioni quantitative e qualitative della quota mucopolisaccaridica che le compenetra e le cementa (sostanza cementante) e, forse, anche le compone (Tunbridge e Hall). Infine alterazioni analoghe, se non uguali (in quanto mancavano alterazioni delle fibre elastiche) a quelle della cute con strie atrofiche sono state ottenute da Castor e Baker con trattamento locale di cortisone.

Gli steroidi ad attività androgena (surrenali e testicolari) mostrano invece un effetto favorevole sulle alterazioni mesenchimose e ciò può essere facilmente spiegato tenendo presente la loro azione anabolizzante e di accumulo glicoproteico (Bois, Lee e Ludwig; De Brux e Du Boistesselin etc. e la loro azione stimolante sui fibroblasti e sugli istiociti, con formazione di sostanza fondamentale ricca di acido ialuronico (Loeb e coll.; Justin-Besançon e coll.; Hamilton; Heringa e Weidinger; Herrick; Hooker e Pfeiffer; Scow e Hagan).

Lo studio delle ripercussioni sullo stato mesenchimoso di alcune sindromi endocrine è a questo proposito particolarmente istruttivo. Nelle distrofie adipose con ritardo di maturazione sessuale ad es. le ripercussioni mesenchimose appaiono correlabili con la modalità di risposta surrenalica, legata a differenze individuali delle caratteristiche enzimatiche della ghiandola, e con differenze di comportamento in rapporto al sesso: se la risposta è in senso prevalentemente cortisonico si ha un aggravamento, se è in senso prevalentemente androgenico si nota un effetto correttivo sia sull'ipogenitalismo sia sul quadro mesenchimoso (Lunedei).

Non è nostro compito trattare in questo studio delle modificazioni dello stato mesenchimoso in varie situazioni endocrinopatiche, nelle varie fasi della vita, nei due sessi, argomento del resto già magistralmente trattato da Lunedei e al quale rimandiamo; sarà sufficiente per il nostro scopo tenere presente che la ripercussione mesenchimosa appare sostanzialmente basata sul rapporto glicocorticoidi-androgeni, pur potendo altri fattori favorire, aggravare, rivelare, localizzare aspetti singoli dello stato mesenchimoso.

Pertanto accanto al fattore genetico predisponente, rivestono importanza i fattori di regolazione del metabolismo dei connettivi.

Le nostre ricerche fanno ritenere che la mesenchimosi sia condizionata da un fattore genetico dominante a realizzazione variabile, nel senso di Timofeef-Ressovsky; cioè un fattore genetico di cui varia la specificità, la penetranza e la espressività. I caratteri dominanti irregolari o a realizzazione variabile sono notevolmente influenzati da fattori dell'ambiente genotipico, dell'ambiente endogeno e dell'ambiente esogeno. Appare quindi chiara l'influenza aggravante o correttiva di alcune caratteristiche endocrine del soggetto, che a loro volta possono essere condizionate in via genetica, di alcune fasi della vita (pubertà, gravidanza, menopausa) con le loro ripercussioni, di alcune attività lavorative e di alcune evenienze morbose.

Sul substrato genetico predisponente che — tranne in alcune situazioni di netta patologia (ipercortisolismo puro; inanizione) per le quali evidentemente non si può parlare di diatesi mesenchimosa ma di sindrome mesenchimosa — appare la conditio sine qua non per l'insorgenza di uno stato mesenchimoso, vengono ad agire fattori molteplici, genetici o paratipici, che modificano la penetranza del fattore

genetico stesso e la sua espressività, e che possono condizionare la localizzazione della mesenchimosi a determinate strutture e, quindi, i diversi quadri clinici. Prestabilite differenze strutturali di sesso (basti pensare alla diversa conformazione nei due sessi del canale inguinale) turbe dell'ontogenesi, modalità e tempo di azione di fattori endocrini con le loro elettive sedi d'azione, traumi fisici ed occupazioni professionali possono in vario modo condizionare dell'una o dell'altra manifestazione mesenchimosa e le loro diverse modalità di combinazione. Fra i momenti localizzanti della tara mesenchimosa deve essere preso in considerazione anche il diverso metabolismo del collagene che sembra variare da organo ad organo. Ad un diverso ritmo metabolico può infatti corrispondere una diversa sensibilità agli stimoli esogeni ed endogeni, fra questi ultimi l'azione degli ormoni e l'azione nervosa.

Di fronte alla somministrazione di cortisone il collagene del femore si è rivelato più stabile di quello della pelle (Sobel e Marmoston). Neuberger e coll. usando glicocolle marcata con C^{14} nel gruppo metilenico, hanno potuto constatare nel ratto che il metabolismo del collagene varia nelle sue diverse frazioni, per cui ad es. il collagene dell'osso ha una attività più grande, quello del fegato e della cute una attività media, quello del tendine la più bassa. Così pure il ricambio dell'acido condroitinsolfonico indagato con S^{35} da Dziewiatkowsky, da Bostrom e Gardell è apparso diverso nella cute (più rapido) che nella cartilagine (più lento).

Differenze di ritmo metabolico appaiono fra acido ialuronico e acido condroitinsolfonico: usando C marcato sia con $1-C^{14}$ glucosio sia con acetato marcato nel carbossile, Schiller e coll. hanno visto che nella cute di coniglio il C^{14} veniva assunto dall'acido ialuronico con una velocità tre volte maggiore di quella dell'acido condroitinsolfonico.

Queste osservazioni, da sole sufficienti ad indicare la complessità dei problemi, aiutano tuttavia a comprendere la diversa localizzazione della tara mesenchimosa, il prevalere di alcuni segni su altri, la precocità di comparsa di un quadro nei confronti di un'altro.

Concludendo ci sembra che le nostre ricerche dimostrino la esistenza di un fondamento genetico comune ad un complesso di manifestazioni già da tempo individuate ed avvicinate fra loro dall'osservazione clinica.

Il vecchio concetto di labilità connettivale, intesa come un deficit della funzione di sostegno dei connettivi, appare essere una realtà clinica insopprimibile che trova giustificazione e fondamento in una alterazione mesenchimale, condizionata in via genetica e trasmessa come un carattere dominante a penetranza ed espressività variabili. La turba mesenchimale sembra interessare prevalentemente il sistema collagene-sostanza fondamentale dando origine a vari quadri anatomo-clinici quali l'artrosi, le varici, le ernie, l'epistassi giovanile recidivante e le ecchimosi spontanee.

Per il carattere ereditario, per la predisposizione particolarmente intensa e per la molteplicità delle manifestazioni sembra giustificato l'appellativo di « diatesi mesenchimosa » per indicare tale complesso sindromico. Accanto al fattore genetico assumono particolare importanza, quali fattori favorenti, aggravanti o rivelanti uno stato mesenchimoso le variazioni della regolazione endocrina dei connettivi e precisamente quelle determinanti varia-

zioni del loro metabolismo proteico. Il quadro clinico della mesenchimosi appare quindi la risultante di vari fattori endogeni e, più raramente, esogeni, agenti tutti su di un comune denominatore. Dall'interazione di tali fattori — fra i quali va considerato anche un prestabilito ritmo metabolico del collagene stesso, che sembra variare da organo ad organo — deriva la diversa localizzazione delle singole manifestazioni e le loro varie associazioni cliniche.

La mesenchimosi eredo-costituzionale è nettamente da distinguersi dall'altro grande raggruppamento della patologia del connettivo, le mesenchimopatie reattive o mesenchimiti (impropriamente dette malattie del collagene o collagenosi) il cui carattere schiettamente flogistico chiaramente le differenzia da questa nella quale invece il momento patogenetico essenziale risiede in una primitiva alterazione della funzione di sostegno e i fenomeni flogistici, se presenti, costituiscono una contaminazione secondaria non obbligata.

Pur essendo necessari ulteriori studi volti specialmente a chiarire l'essenza della turba genetica e le sue modalità di estrinsecazione ci sembra che le presenti ricerche giustifichino la creazione del grande raggruppamento della mesenchimosi eredo-costituzionale, quale sintesi concettuale delle molteplici manifestazioni di una diffusa labilità connettivale.

Riassunto

Il connettivo, oltre che per la partecipazione agli scambi metabolici e per le sue funzioni difensive ed in genere reattive, riveste particolare importanza nell'economia dell'organismo anche quale tessuto di sostegno.

Pertanto accanto ad una patologia del connettivo schiettamente flogistica (le mesenchimiti) deve essere considerata una patologia non flogistica il cui momento patogenetico essenziale risiede in una primitiva alterazione della sua struttura legata alla funzione di sostegno. Per le affezioni derivanti da tale difetto è applicabile l'appellativo di « mesenchimosi » (Lunedei).

Gli AA., dopo aver brevemente illustrato l'evoluzione storica del concetto di « labilità connettivale » riferiscono i risultati di alcune indagini intese a ricercare l'eventuale associazione fra loro di alcuni quadri anatomo-clinici, quali l'artrosi, le varici, le ernie, e le manifestazioni di fragilità venulare (epistassi giovanile recidivante ed ecchimosi spontanee), che nel loro ultimo meccanismo patogenetico sono da riportarsi ad una ridotta capacità funzionale di sostegno dei tessuti di origine mesenchimale. L'indagine è stata condotta ricercando una associazione delle suddette forme morbose sia individuale che familiare.

Lo studio di 600 soggetti con almeno una delle forme morbose in esame e di 600 soggetti di controllo dimostra che l'artrosi, l'ernia, le varici e le manifestazioni di fragilità venulare appaiono nella grandissima maggioranza dei casi variamente combinate fra loro, sia in atto che anamnesticamente, in un medesimo individuo. Tale associazione è statisticamente significativa perchè supera di gran lunga l'incidenza di ciascuna di queste stesse forme nella popolazione generale.

L'indagine familiare è stata condotta sulle famiglie di 166 probandi con manifestazioni di debolezza connettivale e su 100 famiglie di controllo.

L'indagine, oltre a mettere in evidenza nei familiari dei probandi con una delle affezioni considerate una notevole incidenza, statisticamente significativa dell'affezione medesima in confronto alle famiglie di controllo, dimostra anche una familiarità per tutto il complesso nosologico preso in esame. Si può quindi affermare che esiste non solamente una familiarità di malattia, ma una familiarità di gruppo di malattie.

È stata infine condotta l'indagine genetica applicando il metodo di Lenz-Hogben nell'ipotesi che tutto il complesso delle entità anatomo-cliniche studiate (artrosi, ernia, varici e manifestazioni di fragilità venulare) venga trasmesso da un unico fattore ereditario. Si è così potuto mettere in evidenza che tale ipotetico fattore genetico si trasmette come un carattere dominante, non legato al sesso, con penetranza ridotta oscillante dal 77 al 97% a seconda della presenza o meno dei genitori colpiti, essendo più bassa quando i genitori sono fenotipicamente sani che quando uno o — ancor più — entrambi sono malati.

Per il carattere ereditario, per la predisposizione particolarmente intensa e per la molteplicità delle manifestazioni sembra giustificato l'appellativo di diatesi per indicare la predisposizione a tale complesso sindromico e precisamente di *diatesi mesenchimosa*.

Viene prospettata l'ipotesi che alla base del raggruppamento, quale ultimo anello della catena patogenetica, stiano particolari variazioni dello stato biochimico dei connettivi e del rapporto fra sostanza fondamentale e fibre collagene. Accanto al fattore genetico quindi assumono particolare importanza numerosi altri fattori, fra i quali primeggiano quelli endocrini, che favoriscono, ostacolano, localizzano la comparsa delle varie manifestazioni del gene stesso.

Si sottolinea infine ancora una volta come tale complesso sindromico (nel quale le manifestazioni flogistiche, se presenti, rappresentano una contaminazione secondaria non obbligata) sia da tenersi assolutamente distinto anche dal punto di vista ereditario dall'altro grande gruppo di affezioni del connettivo, le mesenchimopatie reattive o mesenchimiti (impropriamente dette malattie del collagene o collagenosi o, da taluni, addirittura mesenchimosi) il cui carattere schiettamente flogistico chiaramente le differenzia dalla diatesi mesenchimosa (o mesenchimosi eredo-costituzionale) della quale il momento patogenetico essenziale risiede in una primitiva alterazione della funzione di sostegno dei tessuti di origine mesenchimale.

Bibliografia

- ANGEL J. L. e WAGNER F. B.: Constitutionel type and varicose veins. Am. J. Phys. Anthropol., 3, 219, 1945.
ANNING S. T.: Heredity and leg ulcers. Brith. med. J., 2, 1305, 1950.
— e GARLAND H. G.: Hereditary haemorrhagic telangiectasia. Brith. med. J., 1, 700, 1950.
ANTOGNETTI L. e SCOPINARO D.: Rapporti fra ghiandole endocrine e vecchiaia. Relazione al IV Congr. Naz. Soc. it. Geront. Geriatria Suppl. II Giorn. Geront. 1954.
— ADEZATI L., PENDE G. e SCOPINARO D.: Sindromi cliniche da alterato metabolismo ormonico steroideo. Relazione al V Congr. Naz. Soc. it. Endocrin. Genova, 1955.
-

- ARRAK A.: Zur Kenntnis der Teleangiectasia hereditaria haemorrhagica. Dtsch. Arch. Klin. Med., 147, 287, 1925.
- ASBOE-HANSEN G.: Origin of synovial mucin: Ehrlich's mast-cell secretory element of connective tissue. Ann. Rheum. Dis., 9, 149, 1950.
- AUBERT G.: citato da Turpin e coll.
- BABBINGTON H.: Familial hereditary epistaxis. Lancet, 2, 362, 1865.
- BARBENSI G.: Introduzione alla biometria. Vallecchi ed. Firenze, 1952.
- BAUER J.: Die konstitutionelle Disposition zu inneren Krankheiten. J. Springer verl. Berlin, 1921.
- BAUER K. H. e BODE W.: Erbpathologie des Stützgewebe beim Menschen. Die Astenie, in: G. Just: Handbuch der Erbbiologie des Menschen J. Springer verl. Berlin., 1940.
- BENNECKE F. W.: Konstitution und konstitutionellen Krankheiten des Menschen. Marburg, 1881.
- BENNETT W. H.: Die Aetiologie und Therapie der Varicen. Die Heilkunde Bd. 111, 133, 1898.
- BELLONI L.: Anatomia patologica dell'artrosi deformante. Rel. II Congr. Soc. It. Reumatol. 1948. Suppl. I Riv. Clin. Med., 1, 43, 1949.
- BILLROTH O. e WINIWARTER F.: Die allgemeine chirurgische Pathologie und Therapie. G. Reiner verl. Berlin, 1889.
- BIRCHER E.: Genuine Phlebectasie des Armes. Arch. Klin. Chir., 97, 1035, 1912.
- BIRKENFELD W.: Ueber die erbliche Herniendisposition. Arch. Klin. Chir., 158, 1930.
- BLUNT J. W., PLOTZ C. M., LATTES R., HOWES E L., MEYER K. e RAGAN C.: Effect of cortisone on experimental fractures in the rabbit. Proc. Soc. exp. Biol. Med., 73, 678, 1950.
- BOSTRÖM H.: On the sulphate exchange of sulphomucopolysaccharides in "Connective tissue in health and disease" pg. 97 ed. Munksgaard Copenhagen, 1954.
- GARDELL S.: citati da Boström.
- ODEBLAD E.: citati da Boström.
- JORPES E.: On the enzymatic exchange of the sulphate group of the animal sulphomucopolysaccharides. Experientia, 10, 392, 1954.
- BROGSITTER: citato da Lunedei e Morandi.
- BURCKHARDT H.: Splanchnoptose. Erg. Chir., 4, 284, 1912.
- BUDINGER K.: Varicen und Phlebitis der unteren Extremität. Med. Klin., 1, 333, 1923.
- CASTOR C. N. e BAKER B. L.: Local action of adrenocortical steroids on epidermis and connective tissue of skin. Endocrinology, 47, 234, 1950.
- CAVALLERO C., BERTAZZOLI C., ROSSI L. e SALA G.: Studio sperimentale sugli effetti del cortisone. II Effetti morfologici generali sul ratto normale. Sperimentale, 101, 209, 1951.
- BRACCINI C.: Effect of cortisone on the mast cells of the rat. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 78, 141, 1951.
- CICOVACKI D. e STOGER R.: Ueber die Oslersche Krankheit. Wien. Klin. Wschr., 52, 708, 1939.
- CLASEN E. F.: Varicen Ulcus cruris und ihre Behandlung. Urban & Schwarzenberg verl. Wien u. Berlin, 1925.
- CURTIS F.: Untersuchungen über das menschliche Venensystem. I. Mitt. Dtsch. Arch. Klin. Med., 162, 194, 1928.
- Untersuchungen über das menschliche Venensystem. II. Mitt. Dtsch. Arch. Klin. Med., 162, 330, 1928.
- Untersuchungen über das menschliche Venensystem III. Mitt. Klin. Wschr., 2, 2141, 1928.
- Schlusswort zu der Arbeit von Siemens: Das Problem der allgemeinen Venenwandschwäche. Med. Klin., 1, 822, 1937.
- Klinische Konstitutionlehre S. Springer verl. Berlin, 1954.
- KORKHAUS G.: Klinische Zwillingsstudien. Z. menschl. Vererb. u. Konstit. lehre, 15, 229, 1930.
- SCHOLZ E.: Untersuchungen über das menschliche Venensystem. V. Mitt. Med. Welt., 1, 802, 1935.
- PASS K. E.: Untersuchungen über das menschliche Venensystem. VI. Mitt. Z. menschl. Vererb. u. Konstit. lehre, 19, 175, 1935.
- DECHAMBRE H.: Hernies in « Dictionnaire Médical », vol. 13. 1888.
- DELBERT P.: Les varices. Progrès Méd., 48, 463, 1921.
- DELL'ACQUA G.: Le sindromi iperfunzionali del surrene. Relazione al 56 Congr. Soc. it. Med. interna. Roma, 1955. Pozzi ed.
- DE TAKATS G. e QUINT H.: The injection treatment of varicose veins. Surg. Gynec. Obstet., 50, 545, 1930.

- DIEHL O.: Untersuchungen über das menschliche Venensystem. Ein Fall von schweren Status varicosus juvenilis. Eine klinisch-genealogische Untersuchung. Dtsch. Med. Wschr., 59, 1635, 1933.
- DZIEWIATKOSWKI D. D.: Radioautographic visualization of sulfur 35. Disposition in the articular cartilage and bone of suckling rats following injection of labelled sodium sulfate. J. exper. Med., 93, 451, 1951.
- Effect of age on some aspects of sulfate metabolism in the rat. J. exper. Med., 99, 284, 1954.
- EGER S. A. e CASPER S. L.: Etiology of varicose veins from anatomic aspect based on dissection of 38 adult cadavers. J.A.M.A., 123, 148, 1943.
- ELLIS S., HUBLÈ J. e SYMPSON M. E.: Influence of hypophysectomy and growth hormone on cartilage sulfate metabolism. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 84, 603, 1953.
- ERDHEIM J.; Ueber Wirbelsäulenveränderungen bei Akromegalie. Virchows. Arch., 281, 197, 1931.
- EVANS P.: Hereditary tendency to hernia. Lancet., 1, 293, 1942.
- FISCHER: citato da Vogel.
- FOOTE R. R.: Varicose Veins. Butterwort ed. London, 1949.
- GATES R. G.: Human Genetics. MacMillan comp. ed. N. York, 1946.
- GEDDA L.: Studio dei gemelli. Orizzonte medico ed. Roma 1951
- GIESSING E.: Teleangiectasia hereditaria haemorrhagica (Osler). Dermat. Ztschr. 23, 193, 1916.
- GREPPI E. e Coll.: Dismetabolismi generali e locali nella malattia artrosica. Relazione al IX Congr. Soc. It. Reumatologia Genova, 1955. Suppl. I Reumatismo, 8, 1956.
- HAMILTON J. B.: citato da Antognetti e coll.
- HANHART E.: Alterdisposition und Krankheit. in Individualpathologie. Jena, 1939.
- HEINE J.: Ueber die Arthritis deformans. Virchows. Arch., 260, 521, 1926.
- HERINGA G. C. e WEIDINGER A.: citati da Antognetti e coll.
- HEUCH: citato da K. H. Bauer e W. Bode.
- HOLDEN M., CARRIER S. e RYBI J.: Am. J. Path., 27, 748, 1951.
- HOOKE C. W. e PFEIFFER C. A.: Effect of sex hormones upon body growth, skin hair and sebaceous glands in rat. Endocrinology, 32, 69, 1943.
- JACKSON D. S.: Chondroitin sulphate as a factor in the stability of tendon in « Nature and structure of collagen » Butterwort ed. London, 1953.
- JASON A. H.: Hernia. Philadelphia, 1941.
- JENSEN D. R.: Varicose veins and their treatment with study of 354 cases. Ann. Surg., 95, 738, 1932.
- JUSTIN-BESANCON L.; Le debut de la maladie arthrosique. Reumatismo, 6, 329, 1954.
- JUSTIN-BESANCON L. RUBENS DUVAL A. e VILLIAUMEY J.: L'action locale de la désoxycorticostérone et de la testostérone sur le tissue conjonctif. Ann. Endocrin., 14, 399, 1943.
- KASHIMURA S.: Die Entstehung der Varicen der Vena saphena und ihre Abhängigkeit vom Gefässnervesystem. Virchows. Arch., 179, 373, 1905.
- KIRSCHNER K. H.: Ueber den Status Varicosus. Fischer verl. Jena, 1939.
- KLINGE F.: Experimentelle Erzeugung von Arthritis deformans. Verh. Dtsch. Path. Ges., 216, 1018, 1931.
- KRAMER W.: Ueber die Aetiologie und Therapie der Varicen. Münch. Med. Wschr., 2, 1201, 1898.
- LANG F. J.: Pathologie der chronischen Gelenkerkrankungen. T. Steinkopff ed. Dresden, 1943.
- L'arthropatie déformante. Sem. Hop., 27, 2458, 1951.
- LARSON R. A., SMITH F. L.: Varicose veins: evolution of observations in 491 cases. Proc. Staff Mayo Clin., 18, 400, 1943.
- LAYTON L. L.: Effect of cortisone upon chondroitin sulphate synthesis by animal tissues. Proc. Soc. exp. Biol. Med., 76, 596, 1951.
- Cortisone inhibition of mucopolysaccharides synthesis in the intact rat. Arch. Bioch. Biophys., 32, 224, 1951.
- LENZ F.: Arch. Rassenbiol., 27, 295, 1933.
- LOEB L., SUNTZEFF V. e BURUS E. L.: Changes in the nature of the stroma in vagina cervix and uterus of the mouse produced by long continued injections of estrogen and by advancing age. Am. J. Cancer, 35, 159, 1939.
- LOHR W.: Ein Beitrag zur Varicenbehandlung. Dtsch. Ztschr. f. Chir., 165, 166, 1921.
- LUDWIG A. W. e BOAS N. F.; The effect of testosterone on the connective tissue of the combs of the cockerel. Endocrinology, 46, 291, 1950.
-

- LUNEDI A., GIUSTI G. e MORANDI G. A.: Cortisone e manifestazioni microangiopatiche. Relazione I Symposium Eur. sul Cortisone. Milano, 1953. Ed. Redi, Milano, 1953.
- LUNEDI A. e Coll.: Aspetti del problema della localizzazione dei morbi. Relazione al 55 Congresso Soc. it. Med. interna. Roma, 1954. Pozzi ed. Roma, 1954.
- e MORANDI G. A.: I reumatismi distrofici. Relazione all'VIII Congr. Soc. it. Reumatologia Sirmione 1954. Suppl. 3 Reumatismo, 7, 1955.
- MAGNUS G.: Zirkulationsverhältnisse in Varicen. Dtsch. Ztschr. Chir., 162, 71, 1921.
- Ueber Kranpfadern und den varikösen Symptomenkomplex. Klin. Wschr., 2, 1449, 1926.
- MALGAIGNE: citato da Turpin e coll.
- MANCINI R. E. e SACERDOTE DE LUSTIG E.: Action de la désoxicorticostérone et de la cortisone sur les mucoprotéines des fibroblastes cultivés in vitro. C. R. Soc. Biol., 145, 1722, 1951.
- MARTIN e JUNET: citati da Rizzi.
- MARTINET J. D.: Rev. du Prat., 5, 2683, 1955.
- MARTIUS: citato da K. H. Bauer e W. Bode.
- MATTHEWS B. F.: Collagen chondroitinsulphate ratio in human articular cartilage related to function. Brit. Med. J., 2, 1295, 1952.
- MAUGEIS: citato da Lunedei e coll.
- MEYER: citato da Lunedei e coll.
- MONTAIGU: citato da Turpin e coll.
- MOORE J.: Hernies épigastriques. These de Medicine. Paris, 1943.
- MOORHEAD J. J.: Traumatic inguinal hernia. J.A.M.A., 98, 1785, 1932.
- MCPHEETERS H. D. e ANDERSON J. K.: Injection treatment of varicose veins and hemorrhoids. Davis. Philadelphia ed., 1946.
- NASSE D.: Chirurgische Krankheiten der unteren Extremitäten. Dtsch. Ztschr. Chir., 66, 175, 1910.
- NERI SERNERI G. G. e BARTOLI V.: Ricerche sulla predisposizione genetica all'artrosi « dolorosa ». In stampa su A. Ge. Me. Ge., 1957.
- Sul significato di una progressa epistassi giovanile recidivante nei soggetti con reumatismo acuto primario. In stampa su Riv. Clin. Med. 1957.
- NEUBERGER A.: Métabolisme du collagène in M. Polonovski « Exposés annuels de biochimie médicale ». Serie XVI Masson ed., Paris, 1954.
- PERRONE J. C. e SLACK H. G. B.: The relative metabolic inertia of tendon collagen in the rat. Biochem. J., 49, 199, 1951.
- e SLACK H. G. B.: The metabolism of collagen from liver, bone, skin and tendon in the normal rat. Biochem. J., 53, 47, 1953.
- NICHOLSON B. B.: Varicose veins: etiology and treatment; clinical and histologic study. Arch. Surg. Chicago, 15, 351, 1927.
- NOBL G.: Der varicöse Symptomenkomplex, seine Grundlage und Behandlung. 2 Aufl. Urban e Schwarzenberg verl. Wien, 1918.
- OTTANI G. e BERTOGLIA B.: Ernie e varici. Endocr. Pat. Costit., 13, 154, 1918.
- PAYNE R. T.: Treatment of varicose disease of the lower limbs. Brit. Med. J., 1, 877, 1936.
- PEMBERTON R.: Le rhumatisme chronique. Formes, nature, treatment. Doin ed. Paris, 1933.
- PERRONE J. C., SLACK H. G. B.: The metabolism of collagen from skin, bone and liver in the normal rat. Biochem. J., 49, LXXII, 1951.
- POMMER G.: Ueber die mikroskopischen Kennzeiche und die Entstehungsbedingungen der Arthritis deformans (nebst neuen Beiträgen zur Kenntniss der Knorpelnötchen). Virchows Arch., 263, 434, 1927.
- PONTONI L.: in Di Guglielmo G, Pontoni L. e Silvestroni; Le emopatie familiari. Relazione al 50° Congr. Soc. It. Med. Interna. Roma, 1949. Pozzi ed. Roma.
- PRATT G. H.: Surgical management of vascular disease. Lea & Fabiger ed. Philadelphia, 1949.
- PUCHELT F.: Das Venensystem in seinen Krankhaften Verhältnissen. Teil I. F. A. Brockhaus verl. Leipzig, 1843.
- RAGAN C., HOWES E. L., PLOTZ C. M., MEYER K. e BLUNT J. W.: Effect of cortisone on production of granulation tissue in rabbit. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 72, 718, 1949.
-

- RAGAN C., HOWES E. L., PLOTZ C. M., MEYER K., BLUNT J. W. e LATTES R.: The effect of ACTH and cortisone on connective tissue. *Bull. N. Y. Acad. Med.*, 26, 251, 1950.
- REICHMANN G.: Die Erbllichkeit des Nasenblutons. Inaug. Diss. Tübingen, 1935.
- RIZZI I.: Le artropatie nella vecchiaia e l'artrosi deformante. Relazione al 1° Symposium Intern. Soc. it. Geront. Geriat. Salsomaggiore, 1954. Suppl. IV Giorn. Geront., 1954.
- ROBECCHI A. e SACCÀ F.: Il fattore vascolo-circolatorio nella genesi dell'artrosi deformante. *Min. Med.*, 40, 2, 1949.
- ROBERTS C.: citato da Foote, pag. 38.
- ROKITANSKY C.: *Lehrbuch der pathologischen Anatomie* Bd. II, pag. 364. W. Braunmüller verl. Wien, 1856.
- ROSIER: citato da Rizzi.
- SCARDIGLI G.: L'artrosi quale malattia dismetabolica. *Reumatismo*, 8, 1955.
- SCHILLER S., MATHEWS M. B. e DORFMAN A.: Metabolism of the mucopolysaccharides of the skin. *Fed. Proc.*, 13, 290, 1954.
- SCHREIBER G.: Hérédité herniaire et hernie diaphragmatique congenitale. *Bull. Soc. Obstet. Paris*, 11, 229, 1908.
- SCOW R. O. e HAGAN S. N.: Effects of testosterone propionate on myosin, collagen and other protein fractions in striated muscles of gonadectomized male guinea pig. *J. physiol.*, 180, (London), 31, 1955.
- SEULBERGER P. e KRÖNING F.: Die Abhängigkeit der Hernienfrequenz von Milieufaktoren. *Ztschr. menschl. Vererbungs. Konstit. lehre*, 29, 517, 1949.
- SIEMENS H. W.: Die Krisis der Konstitutionspathologie. *Münch. Med. Wschr.*, 1, 515, 1934.
- Das problem der allgemeinen Venenwandschwäche. *Med. Klin.*, 1, 797, 1937.
- SOBEL H. e MARMOSTON J.: The effect of cortisone on the collagen and hexosamine content of the skin and femurs of one year old rats. *Endocrinology*, 55, 21, 1954.
- SOMMER E. F.: Ueber multiple Phlebecktasien. Inaug. Diss. Zürich, 1896.
- STILLER B.: Die asthenische Konstitutionskrankheit. Stuttgart, 1907.
- Gründzüge der Asthenie. Stuttgart, 1916.
- STORK H.: Rheumatismus als Regulationskrankheit. Verl. Urban & Schwarzenberg Munchen & Berlin, 1954.
- SWINTON N. W.: Recent trends in treatment of varicose veins and varicose ulcer. *J. Clin. N. Amer.*, 16, 1723, 1936.
- TAUBENHAUS M. e AMBROMIN G. D.: The effect of hypophysis, thyroid, sex steroids and the adrenal cortex upon granulation tissue. *J. Lab. Clin. Med.*, 36, 7, 1950.
- TEODORI U., BORGHI A. e NERI SERNERI G. G.: Eredità e localizzazioni morbose. Ed. Omnia Medica, Pisa, 1955.
- TROISIER J., LEBAYON P.: Etude génétique des varices. *Ann. Med.*, 41, 30, 1937.
- TUFFIER H.: Sur une maladie générale caractérisée par une infériorité physiologique des tissus. *Sem. Hop.*, 285, 1894.
- TURPIN R., BARBET J. e SCHUTZENBERGER M. P.: Résultats d'une enquête sur le rôle de l'hérédité dans l'apparition des hernies inguinales et crurales. *Sem. Hop.*, 28, 1854, 1952.
- VERSCHUER v. O.: Grundlegende Fragen der Vererbungsbiologischen Zwillingsforschung. *Münch. med. Wschr.*, 73, 1562, 1926.
- Vererbungsbiologie Zwillingsforschung. *Erg. inn. Med.*, 31, 35, 1927.
- VIDEBAEK A., ASBOE HANSEN G., ASTRUP P., HAMBURGER C., SCHMITH K., SPRECHER M. e BROCHNER-MORTENSEN K.: Effect of ACTH and cortisone on rheumatic fever. *Acta endocrin.*, 4, 245, 1950.
- VIRCHOW R.: Ueber die Erkrankungen kleiner Gefässe. *Virchows Arch.*, 3, 427, 1851.
- Ueber die Chlorose und die damit zusammenhängenden Anomalien im Gefäßapparate. *Beitr. Geburtsh.* 1, 323, 1872.
- VOGEL K.: Zur Pathologie des Bindegewebes. *Münch. Med. Wschr.*, 52, 1433, 1905.
- Die allgemeine Asthenie des Bindegewebes in ihren Beziehungen zur Wundheilung und Barbenbildung. *Münch. Med. Wschr.*, 60, 851, 1913.
- WOLLENBERG A. G.: Die Aetiologischen Faktoren der Arthritis deformans. *Ztschr. f. Orthop. Chir.*, 26, 381, 1910.
- WEITZ W.: Ueber Vererbungsfragen in der menschlichen Pathologie. *Klin. Wschr.*, 5, 153 e 195, 1926.
- Die Vererbung innerer Krankheiten. F. Enke verl. Stuttgart, 1936.
- WERNHER K.: citato da Seulberger e Kröning.
- WEST L. S.: Two interesting cases of inherited predisposition to hernia. *Eugenical News*, 21, 76, 1936.
-

RÉSUMÉ

Le tissu conjonctif a une haute importance pour sa participation aux échanges métaboliques, pour ses fonctions défensives et pour sa fonction de soutènement. Pour cela, à côté d'une pathologie franchement phlogistique du tissu conjonctif, on doit considérer une pathologie pas inflammatoire dont la pathogénèse est essentiellement représentée par une primitive altération de sa structure, liée à la fonction de soutènement. Pour ce dernier groupement de maladies est justifié l'appellatif « mesenchymose » (Lunedei).

Les AA., après avoir brièvement rappelé l'évolution historique du concept de « labilité conjonctivale » réfèrent les résultats d'une étude personnelle conduite pour rechercher l'existence d'une association de quelques maladies (arthrose, varices, hernie, épistaxis et ecchymoses spontanées) qui dans leur pathogénèse fondamentale doivent être rapportées à une réduite fonction de soutènement des tissus d'origine mesenchymale. L'enquête a été conduite en recherchant l'association individuelle et familiale des maladies -ci dessus mentionnées.

L'étude de 600 sujets avec une des maladies en examen, au moins, et de 600 sujets de contrôle démontre que l'arthrose, les hernies, les varices, l'épistaxis et les ecchymoses sont, pour la plupart des cas, associées entre elles dans le même sujet, au moment de l'examen ou dans l'anamnésie. Cette association est statistiquement significative parce qu'elle est de beaucoup plus grande que la fréquence de chacune de ces maladies parmi la population générale.

La recherche familiale a été conduite sur les familles de 166 sujets avec au moins une des manifestations de labilité conjonctivale et sur 100 familles de contrôle. La recherche a démontré une plus grande incidence statistiquement significative, de la maladie du sujets de contrôle, mais en outre a prouvé qu'il existe une association familiale pour toutes les autres affections de l'ensemble syndromique. Nous pouvons ainsi affirmer qu'il existe non seulement une concentration familiale de la maladie du

sujet, mais aussi une concentration de tout l'ensemble de maladies prises en examen.

On a enfin conduit l'étude génétique avec la méthode de Lenz-Hogben dans l'hypothèse que l'ensemble des affections étudiées était transmis par le même facteur héréditaire. La recherche génétique a démontré que cet hypothétique facteur se transmet comme un caractère dominant, autosomique, avec défaut de pénétrance, qui est variable de 77 à 97% selon la présence ou non des parents affectés, celle-ci étant moindre lorsque les parents sont phénotypiquement sains que lorsque l'un ou tous les deux sont malades.

Pour le caractère héréditaire, pour la prédisposition particulièrement forte et pour les nombreuses manifestations du facteur de prédisposition il est justifié l'appellatif de « diathèse » pour désigner la prédisposition à cet ensemble syndromique et précisément de « *diathèse mesenchymosique* ».

Les AA. présentent l'hypothèse qu'à la base de cet ensemble, comme le dernier anneau de la chaîne pathogénétique, se trouvent de particulières altérations biochimiques des tissus conjonctifs et du rapport entre la substance fondamentale et les fibres collagènes. Par conséquent à côté du facteur héréditaire, d'autres nombreux facteurs jouent un rôle pathogénétique important et, entre eux, les facteurs endocriniens qui favorisent, entravent, localisent l'apparition des différentes manifestations du

Les AA. enfin remarquent, une fois encore, que cet ensemble syndromique doit être rigoureusement distingué, au point de vue héréditaire aussi, de l'autre grand ensemble des maladies du conjonctif c'est-à-dire les mesenchymopathies réactives ou mesenchymitis (d'une façon erronée appelées maladies du collagène ou collagenose, ou, par quelqu'un, mesenchymose) dont le caractère franchement phlogistique les distingue de la diathèse mesenchymosique (ou mesenchymose hérédito-constitutionnelle), le moment pathogénétique essentiel de laquelle est une primitive altération de la fonction de soutènement des tissus d'origine mesenchymale.

SUMMARY

As it is well known, connective tissue is not only having a role into the metabolic exchange, defense and reactional process but is particularly important as a support of all human system. Therefore, next to the inflammatory pathology of connective tissue (mesenchymitis or collagen diseases) must be taken under consideration a non-inflammatory pathology, which is mainly consistent in a primitive change of its structure, related to its supporting capacity.

The Authors name such a condition as Mesenchymosis (as proposed by Lunedei for these degenerative changes of connective tissue). After a synthetic review of the historical evolution of concept of «connective lability», the AA. report the results of a series of researches, carried out with the purpose of establishing the eventual association of some clinical pictures as Arthrosis, Varicous veins, Hernia and aspects of Venular fragility (epistaxis juvenilis recidivans, spontaneous ecchymosis) which are due fundamentally to a reduced supporting capacity of the tissues of mesenchymal origin.

An individual association of these conditions as well as familiar were considered.

The interview of 600 persons with at least one of these morbid conditions, under study, and of 600 controls, shows that Arthrosis, Hernia, Varicous veins and the condition of Venular fragility are, in the majority of cases, actually or in the history, variously combined. Such a combination, as compared to the controls, is statistically significant.

The familiar interview was carried out on the families of 166 probands with some condition of connective lability and on 100 families as controls. It showed that the family members of probands with one of above-mentioned conditions, have, in high percentage, statistically significant when compared to the controls, the same morbid condition, and that a predisposition to all group of condition really exists.

Therefore we must admit not only a predisposition to a single disease but to all the group of diseases.

Furthermore a genetic inquiry was carried out, according with the Lenz-Hogben method, based on the hypothesis that the group of conditions above-mentioned (Arthrosis, Hernia, Varicous veins, Venular fragility) may be transmitted as a single hereditary factor.

This genetic hypothetical factor is transmitted as dominant autosomal character, with reduced penetrancy, varying from 77% to 97% (being lower when the parents are phenotypically healthy, higher when one or both of them are affected).

Because the hereditary character, for the predisposition particularly strong, and for the number of the morbid manifestations it seems possible to name diathesis (mesenchymotic diathesis or mesenchymosis) the predisposition to such a syndromic group.

It is possible that changes in biochemical state of connective tissue and in the ground substance and collagen fibers' ratio may play an important role in the pathogenic mechanism. With the genetic factor other situations have therefore a particular interest; first in this group are the endocrines ones, which effect variously the upset of different conditions, due to the genetic factor itself.

The Authors underline, once more, that this syndromic group (in which inflammation, when present, acts as a secondary, not obligatory, complication) is to be kept distinctly separated, even from the hereditary point of view, from the other large group of diseases of connective tissue i. e. the so-called reactive mesenchymopathic diseases or mesenchymitis (not properly called collagen diseases or collagenosis and by some even mesenchymosis). That are definitively different, because the inflammatory nature, from the mesenchymosis diathesis (or heredoconstitutional mesenchymosis) which are due to changes of the supporting function of the tissues of mesenchymal origin.

ZUSAMMENFASSUNG

Das Bindegewebe hat ausser seinem Anteil an dem metabolischen Wechsel durch seine schützende und im allgemeinen reaktive Tätigkeit auch eine besondere Bedeutung in der Ökonomie des Organismus als stützendes Gewebe. Darum, neben einer rein flogistischen Pathologie des Bindegewebes (die Kollagenkrankheiten oder die reaktiven Mesenchymitis) soll auch eine Pathologie, welche nicht flogistisch ist und dessen pathogenetisches Hauptmoment in einer primären Änderung seiner an der stützenden Tätigkeit gebundenen Konstruktion liegt, in Betracht genommen werden. Für die Krankheitserscheinungen welche durch diese Änderung verursacht werden, ist die Benennung « Mesenchymose » (Lunedei) anwendig.

Nach einer kurzen Erklärung der geschichtlichen Entwicklung des Begriffes « die Bindegewebsschwäche » berichten die Verfasser über die Ergebnisse einiger Forschungen nach dem möglichen Zusammenhang zwischen einigen anatomischen klinischen Bilder, wie die Arthrosis, die Kramfader, die Brüche und die Zeichen von venulärer Schwäche (Jugendnasenbluten rezidivierende und spontane Blutunterlaufungen), welche in ihrem letzten pathogenetischen Mechanismus auf einer verminderter Stütztätigkeit der Gewebe mesenchymaler Ursprung zurück zu bringen sind.

Die Untersuchung wurde ausgeführt indem man nach einen Zusammenhang zwischen den obengenannten Krankheitserscheinungen in einzelnen Personen und in Familien vorkommend, forschte.

Das Studium von 600 Personen mit wenigstens einer dieser Krankheitserscheinungen und von 600 Kontrollpersonen, zeigt dass die Arthrosis, der Bruch, die Kramfader und die Zeichen von venulärer Schwäche zum weitaus grössten Teil in einer einzigen Person, seien sie wirklich oder anamnestisch, in untereinander kombinierte vorkommen. Diese Verbindung hat eine statistische Bedeutung weil sie weitaus das vereinzelte Auftreten dieser gleichen Erscheinungen in der Bevölkerung übersteigt.

Das Studium ist weiter in 166 Familien von Probanden mit Bindegewebsschwäche und in 100 Kontrollfamilien durchgeführt worden.

Die Forschung, welche nicht nur ein erhebliches mit Statistischer Bedeutung Vorkommen der genannten Krankheitsformen in der Verwandten der Probanden im Vergleich mit den Kontrollfamilien aufweist, zeigt auch eine Verwandtschaft für die ganze Krankheitsgruppe.

Zuletzt ist die genetische Untersuchung mit der Methode Lenz-Hogben ausgeführt worden, unter Annahme dass alle Krankhafte anatomisch-klinische Erscheinungen welche studiert wurden (Arthrosis, Brüche, Kramfader und venulärer Schwäche) eine einzige vererbliche Ursache haben. Man hat so zeigen können dass dieser angenommene genetische Faktor sie wie ein dominantes Merkmal welches nicht vom Geschlecht abhängig ist überträgt. Dieses Merkmal hat eine verkleinerte Penetranz von 77 bis 97% je nachdem die Eltern krank waren oder nicht: wenn die Eltern fenotypisch gesund sind, der Prozentsatz niedriger als wenn einer, oder nochmehr, beide Eltern krank sind.

Die Benennung Diathese und genauer « mesenchymotische Diathese » für die Veranlagung zu diesem syndromischen Komplex scheint berechtigt zu sein durch den vererblichen Charakter, durch die besonders hohle Veranlagung und die Vielfältigkeit der Erscheinungen.

Es wird die Hypothese aufgeworfen, dass spezielle Varianten des biochemischen Zustandes der Bindegewebe und des Verhältnisses zwischen Grundsubstanz und kollagenen Fiebern als letzter Ring einer pathogenetischen Kette zu Grunde liegen.

Neben dem genetischen Faktor bekommen daher zahlreiche andere Faktoren, unter welchen an erster Stelle jene endokrinen, welche die verschiedenen Erscheinungen des genetischen Faktore begünstigen, behindern, lokalisieren, eine besondere Bedeutung.

Man unterstreicht schliesslich nochmals wie das syndromische Komplex (wo die flogistischen Erscheinungen, wenn sie da sind, ein Ne-

benvorzeichen bilden) auch angesichts der Vererbung von der anderen grossen Gruppe der Krankheiten des Bindegewebes, d. h. die reaktive Mesenchymopathie oder die Mesenchymitis «welche unrichtigerweise Kollagenkrankheiten oder Kollagenose oder sogar Mesenchymose von einigen genannt werden) dessen rein-flogistischer

Karakter sie von der mesenchymosischen Diathese (oder der vererblichen konstitutionellen Mesenchymose) unterscheidet, welcher pathogenetisches Hauptmoment in einer primären Änderung der Stützfähigkeit der Gewebe mesenchymaler Ursprung liegt, absoult unterschieden werden soll.