

Considerazioni su di una famiglia con Retinosi Pigmentaria e Sindrome di Laurence-Moon-Bardet-Biedl

L. Romei, G. Ioli-Spada

L'ereditarietà della retinosi pigmentaria rappresenta a tutt'oggi, malgrado l'ampia messe di ricerche orientate in questo senso, un problema irto di difficoltà interpretative etiopatogenetiche. Sono state infatti raccolte genealogie in cui, volta a volta, il carattere si presentava recessivo, dominante o legato al sesso (diagnico) (Julia Bell, Rywlin, Wibaut, Usher, Falls e Cottermann, Haldane ecc.).

La maggioranza dei casi appartiene, però, al tipo recessivo; Wibaut, infatti, trova 26 genealogie a carattere dominante contro 264 a carattere recessivo.

La malattia è spesso associata ad alterazioni del sistema nervoso e tra queste le più frequenti sono: la sordità labirintica, il sordomutismo, l'oftalmoplegia, le eredo-atassie, la sindrome di Laurence-Moon-Bardet-Biedl (LMBB) con tutte le sue varietà.

Date le incertezze si reputa opportuno segnalare un caso che, per le sue caratteristiche, può portare qualche nuova luce.

Nella famiglia in esame tre fratelli presentano una retinosi pigmentaria (normalmente definita come retinite pigmentosa), e l'unica sorella una sindrome di LMBB.

È questa una affezione rara ed estremamente interessante dal punto di vista clinico e genetico, caratterizzata da alcuni sintomi fondamentali quali obesità, ipogenitalismo, ritardo mentale e da altri concomitanti quali polidattilia o sindattilia, megacolon, atresia anale, ecc. Sono state poi descritte forme fruste (senza retinite ma con lesioni dell'udito considerate « equivalenti », retinosi e obesità, ecc.).

In complesso è una sindrome ancora forse in via di definizione nei suoi dettagli, definizione che viene ad essere complicata dal fatto che i reperti anatomopatologici di questi soggetti non mettono in evidenza alcuna alterazione degna di nota soprattutto nella zona diencefalica, che sembrerebbe maggiormente interessata.

Dal punto di vista genetico la LMBB viene considerata da tutti come una malattia ereditaria, nonostante che — pur non essendo questi soggetti sicuramente sterili (Macklin sostiene che i maschi affetti non sono in condizione di procreare) — non si conosce alcun caso di trasmissione diretta della malattia stessa. L'ereditarietà, di tipo recessivo, viene dimostrata dalla comparsa di più soggetti affetti nella medesima fratria o dalla presenza della sindrome negli ascendenti.

In relazione, poi, alle differenti manifestazioni cliniche della sindrome stessa molti AA. si sono posti il problema del meccanismo ereditario. Alcuni hanno parlato in generale di alterazioni del foglietto ectodermico e mesodermico influenzati da un solo gene (Schupfer) e pertanto come una forma pleiotropica; altri hanno tentato di sceverare le alterazioni primitive da quelle secondarie e tendono a considerare unitamente retinosi pigmentaria e ritardo mentale, quest'ultimo come espressione di un disequilibrio cerebrale, per quanto si conoscano retinitici pigmentosi con livello mentale anche superiore alla norma. La sindrome di Froelich, la sindattilia o la polidattilia e le altre affezioni che possono coesistere con i sintomi principali, vengono attribuiti ad associazione semplice.

In ogni modo, sia la retinosi pigmentaria come la LMBB possono certamente essere interpretate in molti casi come malattie ad etiologia ereditaria.

CASO N. 1. F. P. anni 32 m. Sin dall'età di 9 anni il p. ha accusato emeralopia e restringimento del campo visivo a basse intensità luminose. Tale sintomatologia, corredata dall'esame oculistico, fece porre la diagnosi di retinosi pigmentaria. I deficit funzionali andarono gradualmente aggravandosi sino a raggiungere le condizioni attuali che sono pressochè stazionarie da circa 4-5 anni. Presentemente il malato evidenzia un leggero astigmatismo miopico composto. Il visus è:

in OD 5/10 con sf. $-0,25$ e cil. -1 a. 150° ;

in OS 2/10 con sf. $-0,25$ e cil. $-0,75$ a. 165° .

Alla perimetria quantitativa con apparecchio di Goldmann (Mire III/4 e IV/4) presenza di uno scotoma anulare dai 15° ai 30° inglobante la macchia cieca che si apre in alto e temporalmente in ambedue gli occhi.

Il senso luminoso esaminato con adattometro di Goldmann-Weekers è notevolmente ridotto (la curva dell'adattamento diviene asintotica a livello di $6 \text{ lux} \times 10^{-2}$) assumendo così l'aspetto caratteristico delle degenerazioni tapeto-retiniche periferiche.

Il senso cromatico è normale (tavole di Ishihara).

All'esame del fondo oculare si mette in evidenza la presenza di scarsi elementi pigmentari in sede parapapillare e alla periferia; le papille ottiche si presentano a margini netti, di colorito leggermente più pallido della norma, i vasi arteriosi sono di calibro solo modificatamente ristretto.

I comuni esami clinici e di laboratorio sono tutti nei limiti normali.

L'esame del tracciato elettroencefalografico ha dato il seguente risultato: ritmo alfa di alta ampiezza della frequenza di 10c/s; regolarità buona; non si rilevano asimmetrie; la reazione di arresto è pronta bilateralmente; con iperpernea scarse modificazioni. In conclusione: tracciato nei limiti fisiologici con, tuttavia, modificazioni dell'attività di base.

CASO N. 2. F. G. anni 31 m. L'insorgenza della sintomatologia data circa dall'età di 8-9 anni, e la compromissione funzionale è andata progressivamente aggravandosi fino ai 26 anni per rimanere poi pressochè stazionaria.

Il p. presenta una lieve miopia (d. $-1,00$); all'esame del campo visivo presenza di uno scotoma anulare che si arresta a circa 10° dal punto di fissazione, centralmente; notevole innalzamento della soglia di sensibilità luminosa; senso cromatico normale. La degenerazione pigmentaria del fondo oculare presenta le stesse caratteristiche del caso precedente. Esami clinici e di laboratorio: negativi.

All'esame elettroencefalografico si nota una singolare comparsa di fusi con ritmo alfa molto regolare ma di elevato voltaggio (100 microvolt); buona reazione di arresto.

CASO N. 3. F. A. anni 28 m. Insorgenza della malattia alla stessa età dei fratelli. Dal punto di vista refrattivo si osserva una lieve miopia in OD, in OS astigmatismo miopico composto di piccola entità. Il campo visivo e la curva di sensibilità luminosa presentano le stesse caratteristiche dei casi precedenti ed egualmente, all'esame del fondo, sono presenti scarsi elementi pigmentari in sede parapapillare e alla periferia.

Le indagini cliniche e di laboratorio non hanno rivelato dati di ordine patologico.

L'esame elettroencefalografico ha caratteristiche sovrapponibili a quelle del caso N. 2 sottolineando la particolare regolarità dei fusi alfa.

CASO N. 4. F. G. anni 22 f. Insorgenza dei primi segni della malattia nella prima infanzia. All'esame della motilità oculare nistagmo rotatorio in posizione primaria che diviene prevalentemente orizzontale, a larghe scosse, nelle posizioni di estrema lateralità; con il capo rivolto leggermente a destra, con sguardo parzialmente lateralizzato a sinistra, le scosse nistagmiche sono pressochè assenti. L'esame funzionale rivela, al perimetro di Förster, restringimento concentrico del campo visivo, riduzione notevole della sensibilità luminosa, senso cromatico normale; al fondo oculare si osserva la presenza di elementi pigmentari tipici alla periferia e più scarsi al polo posteriore.

L'esame clinico generale della p. ci pone di fronte a un quadro di distrofia adiposo genitale con ritardo mentale di medio grado. Non polidattilia o altre malformazioni congenite.

L'indagine elettroencefalografica rivela un ritmo fondamentale della frequenza di 9-10 c/s, di voltaggio alto, regolare, simmetrico. La reazione di arresto è presente bilateralmente, l'iperpnea produce lieve attivazione del ritmo. In conclusione anche in questo caso ci troviamo di fronte ad un EEG normale con modificazione lieve dell'attività di base.

RIASSUMENDO:

La famiglia di cui riferiamo è composta da genitori genotipicamente sani, non consanguinei, e da quattro figli rispettivamente di anni 32, 31, 28 e 22 dei quali i tre maschi affetti da retinosi pigmentaria ma per il resto perfettamente normali e la femmina con una LMBB caratterizzata da retinosi, ritardo mentale, obesità, ipogonitismo, nistagmo.

I genitori provengono ambedue dallo stesso paese del Veneto e ricerche accurate ci hanno permesso di ricostruire lo schema del numeroso parentado. Non risultano legami di consanguineità tra i genitori e soprattutto non risultano altri casi di retinosi o di cecità sia pure non ben precisata. Ovviamente, trattandosi di un ceppo proveniente da un paese relativamente piccolo e ivi radicato da numerosi anni, non possiamo escludere, per certo, una consanguineità da parte di antenati molto lontani.

A proposito di quanto sostenuto dai vari AA. sulla genesi del ritardo mentale frequente nei retinosici pigmentari, vogliamo sottolineare come nel caso in esame i tre fratelli dimostrino un livello mentale decisamente alto, tanto da essere, insieme ai figli della minore delle zie materne, gli unici della loro generazione ad aver proseguito gli studi sino all'Università e ad aver abbracciato con profitto l'attività di

liberi professionisti. Nessuno di loro ha mai manifestato una sindrome adiposo genitale sia pure frusta; nessuno presenta nistagmo. Altro fatto che fa considerare con interesse questa famiglia è che in essa la sindrome di LMBB compare nell'unica femmina, mentre nella letteratura è stata osservata una netta preponderanza di tale sindrome nel sesso maschile, tanto da far pensare ad una eredità legata al sesso. Da aggiungere che, sempre nella femmina affetta da LMBB, la retinosi pigmentaria presenta il quadro clinico consueto, cioè con inizio alla periferia.

L'esame obiettivo generale ed anamnestico del padre e della madre hanno fornito risultati del tutto negativi dal nostro punto di vista. Da quanto risulta dall'interrogatorio, essi sono categorici nel negare qualunque affezione oculare di tipo degenerativo, sia nei collaterali come negli ascendenti: essi giungono a precisare che la bisnonna materna dei probandi era probabilmente miope basandosi sul fatto che a 80 anni era ancora in grado di leggere e cucire senza servirsi di occhiali, e che il fratellastro della nonna paterna soffrì di cecità consecutiva ad un incidente sopravvenuto sul lavoro (schizzi di calce viva negli occhi). Non sono, però, altrettanto precisi sulla presenza di casi di distrofia adiposo genitale nel parentado limitandosi ad ammettere che forse qualche caso di «grassezza», specie nell'età infantile, potesse esservi.

L'esame oculistico di ambedue i genitori, uno di 72, l'altra di 68, anni ha messo in evidenza segni di leggere lesioni distrofiche periferiche della retina quali, però, possono riscontrarsi in moltissimi individui normali. Non hanno mai accusato emeralopia; presentano inoltre senso cromatico normale.

Di particolare interesse appaiono i dati elettroencefalografici dei 4 fratelli fornicati gentilmente dal dr. Vanni e facenti parte della casistica descritta nel suo lavoro. Purtroppo non è stato ancora possibile praticare la stessa ricerca nei genitori. I dati ottenuti con questo tipo di indagine dai vari AA. che se ne sono occupati nello studio della retinosi pigmentaria, potranno, se confermati, fornire un utile criterio per evidenziare eventuali metaforme della malattia.

Lo studio di questa famiglia ci permette alcune interessanti considerazioni:

a) La comparsa contemporanea della retinosi pigmentaria in tre fratelli e di una sindrome di LMBB nell'unica sorella senza alcuna manifestazione sicura delle due affezioni nella genealogia e senza dimostrata consanguineità dei genitori, rende poco probabile che si tratti di una forma di eredità dominante o legata al sesso.

b) Sembra anche debbasi escludere la possibilità di una mutazione gametica in quanto è estremamente improbabile che detta mutazione si ripeta quattro volte a distanza di anni 1, 4 e 10 in modo costantemente eguale a carico dei gameti destinati alla fecondazione.

c) Rimane valida la possibilità di una eredità di tipo recessivo con gene presente allo stato eterozigote in ambedue i genitori le cui famiglie di origine hanno abitato per più generazioni nello stesso paese; a conforto di ciò abbiamo forse il dato che essi presentano lesioni distrofiche retiniche molto simili tra loro per quanto dette lesioni siano di tipo comune e non possano permetterci di affermare che si tratta di espressioni larvate della malattia, cioè di metaforme.

d) La presenza della figlia con quadro patologico più grave, sindrome di LMBB, ci consente una breve discussione: la rarità della sindrome, la sua variabilità sintomatologica e il gran numero di lesioni concomitanti descritte nella letteratura e che si intrecciano variamente con i sintomi fondamentali, fanno pensare che non si tratti di una entità ben definita almeno dal punto di vista genetico. Non si può, infatti, ammettere che vi sia interdipendenza in quanto le lesioni retiniche esistono isolate dalla sindrome adiposo genitale e viceversa; nè sembra esservi, almeno nel caso in esame, una correlazione tra la complessità della sindrome presentata ed una particolare gravità della compromissione retinica. L'evoluzione di quest'ultima nella sorella, non è, infatti, particolarmente rapida rispetto a quella dei fratelli. Ci si può domandare se la causa determinante l'obesità ipogenitale nella LMBB sia da riferirsi allo stesso gene che causa il morbo di Frölich.

Non sembra che i dati raccolti dalla letteratura siano sufficienti a far risalire la retinosi pigmentaria, la distrofia adiposo genitale, la sindrome di LMBB e tutte le manifestazioni patologiche interessanti il sistema nervoso che possono coesistere con queste affezioni, ad un'unica noxa genetica influenzante la zona diencefalo-ipo-fisaria in senso lato e manifestantesi parzialmente o globalmente con consecutiva maggior gravità e complessità del quadro clinico stesso. Nè, del resto, abbiamo elementi sicuri per escluderlo.

In conclusione ci sembra poter dedurre che la multiformità di questi processi sia la risultante di più che uno o due geni specifici (major genes) ma che si tratti, invece, di una eredità multifattoriale o poligenica che esercita, come bene è stato detto da Mather, effetti cumulativi che non possono essere individualmente identificati e assegnati a loci cromosomici specifici. Le lesioni concomitanti ma non costanti possono essere attribuite ad una azione inducente dei geni mutanti su altri geni, potenziando la loro capacità di espressione fenotipica, anormale.

Bibliografia

- LAURENCE, J. Z. and MOON, R. C.: *Opht. Brit. Review* 1866; 2; 32-41.
BELL JULIA: *Treas. Human Inher.*, 2, p. 123, Pls. 26, 1922.
DAX, E. C.: 1940. *Quart. J. Med.*, 33, 263, Pl. 1.
MACKLIN, M. T.: *Can. Med. Ass., J.* 1927, 17, 1191, 1336.
— *J. Hered.* 1936, 27, 97.
NETTLESHIP, E.: *Opht. Review*, 1907, 26, 250.
SCHEURLEN, W.: 1935 *Klin. Mon. f. Augenh.*, 94, 761.
USHER, C. H.: 1935 *Trans. Opht. Soc. U. K.*, 55, 164.
VON WIBAUT, F.: 1931 *Klin. Mon. f. Augenh.*, 8, 298.
BIEDL, A.: 1922. *Deut. Med. Wochens.*, 48, 1630.
FRANÇOIS, J.: 1949. *Ophthalmologica.*, 118, 1, 29.
LARMANDE A. M. et SUSINI R.: *Bull. Soc. Opht. France*, 1953. II, 81.
FRANÇOIS, J. STEFENS R. et DEROUCK, A.: 1954. *Ann. Oculist.*, CLXXVII, 908.
DUREUX, J. B.: *Thèse de Médecine de Nancy*, 1957. I, 177.
MOROCUTTI, C. e VANNI V.: *Riv. di Neurol.*, maggio 1959.
GATES, R. R.: *Human Genetics*. Macmillan New York, 1946.
WALSH, F. B.: *Clinical Neuro-ophthalmology*. Williams e Wilkins, Baltimore, 1957.
-

SOMMARIO

Albero genealogico di retinosi pigmentaria e sindrome di Laurence-Moon-Bardet-Biedl a carattere recessivo. La retinosi compare in tutti i figli maschi di una coppia normale, mentre l'unica figlia femmina sviluppa una sindrome completa di Laurence-Moon-Bardet-Biedl. L'indagine genealogica comprendente 6 generazioni, non rivela la comparsa di altri casi della malattia.

RÉSUMÉ

Arbre généalogique de rétinite pigmentaire et syndrome de Laurence-Moon-Bardet-Biedl du type recessif. La rétinite paraît chez tous les enfants mâles d'un couple normal tandis que la seule fille développe un syndrome complet de Laurence-Moon-Bardet-Biedl. La recherche généalogique, comprenant 6 générations, ne révèle aucun autre cas de la maladie.

SUMMARY

A recessive pedigree of retinitis pigmentosa and Laurence-Moon-Bardet-Biedl syndrome. The retinitis affects all male children of a normal couple; the only female child shows a complete Laurence-Moon-Bardet-Biedl syndrome. The pedigree of the family shows no other case of the disease in six generations.

ZUSAMMENFASSUNG

Stammbaum mit pigmentärer Retinose und Laurence-Moon-Bardet-Biedl Syndrome rezessiver Art. Die Retinose erscheint in allen Söhnen eines normalen Ehepares, während die einzige Tochter ein komplettes Laurence-Moon-Bardet-Biedl Syndrome entwickelt. Die genealogische Untersuchung die 6 Generationen umfasst, zeigt keine anderen Fälle dieser Krankheiten.