

Malformazioni multiple degli Arti in due Fratelli

Considerazioni Genetiche

Francesco S. Santori

Abbiamo avuto l'occasione di osservare alla Clinica Ortopedica dell'Università di Firenze, due fratelli affetti da deformità gravi degli arti inferiori e superiori. Ci è sembrato interessante studiare a fondo il caso per cercare di riuscire ad identificare il « Primum movens » che aveva provocato le gravi malformazioni.

Negli ultimi anni il problema delle malformazioni degli arti è stato molto studiato, particolarmente da autori di lingua inglese e tedesca, in seguito alla gravissima « epidemia » di queste forme avvenuta specialmente in Germania dopo il 1958 in seguito alla messa in commercio di farmaci contenenti la talidomide.

Il grandissimo numero di malformati che sono sicuramente da imputare alla azione di questo farmaco (secondo Taussig alla fine del 1961 in Germania erano stati denunciati oltre 800 casi; in Giappone, nel solo 1961, 700 casi [Kaji]) ha fatto sì che ora l'opinione di una parte degli studiosi tenda a considerare tutte queste deformità come secondarie all'azione di sostanze tossiche e farmaci somministrati durante la gravidanza. È nostra intenzione invece mettere in evidenza la innumerevole gamma di cause che possono provocare queste malformazioni.

Indubbiamente la nascita di neonati deformi che sono da imputare alla somministrazione di tossici durante il primo periodo della gravidanza è stata ampiamente dimostrata dalla intossicazione da talidomide (Taussig, Waicker, Bachmann, Pfeiffer, Bansillon, Kaji, Millar, Peirs); Bachmann, Pfeiffer e Gleis hanno fatto un paragone fra 200 donne che non avevano praticato nessuna terapia durante la gravidanza e altrettante che erano state sottoposte a terapie con farmaci contenenti talidomide durante i primi tre mesi di gravidanza, di queste ultime il 40% circa ebbero figli con deformità di vario grado. Speirs (1961) su 3000 parti riscontrò la nascita di dieci bambini deformi; otto delle madri in gravidanza avevano praticato terapia a base di talidomide, una aveva fatto uso di un sedativo non identificato, una infine non aveva praticato nessuna terapia. La letteratura mondiale è ormai ricca di descrizioni di deformità imputabili all'azione della talidomide (Kenny, Koller, Rodin, Taylor, Lewenthal, Leck).

Murphy è riuscito a produrre sperimentalmente deformità nei ratti iniettando intraperitonealmente talidomide. Per via orale si è riusciti a produrre deformità solo in una particolare razza di conigli (Brücke, Giroud, Tuchmann).

Oltre alla talidomide sono descritte nella letteratura varie altre sostanze che possono produrre malformazioni se somministrate nel primo periodo della gravidanza, fra di esse ricordiamo i tossici abortivi (Warkany, Beaudry, Hornstein), l'alcool in casi di alcoolismo cronico, i salicilati, e varie altre sostanze che, sperimentalmente, in dosi altamente tossiche in genere, riescono a produrre deformità (Cawson).

Interessanti sono le ormai classiche esperienze di Duraiswami che iniettando insulina nell'embrione di pollo in zone differenti ed in periodi differenti dello sviluppo dell'embrione, è riuscito a riprodurre un gran numero di deformità (aplasie degli arti, sindattilie, lussazioni congenite di anca, piedi torti, schisi vertebrali, ecc.) alcune delle quali sarebbero trasmissibili ereditariamente.

Ampiamente descritta è anche la evenienza di malformazioni in seguito a malattie virali contratte durante la gestazione. Particolarmente pericolose in questo senso sarebbero la rosolia, il morbillo e la toxoplasmosi (Gregg, Germar, Dumont); sono però stati descritti casi anche in seguito a influenza « asiatica », scarlattina, epatite virale (Dorfler, Walker).

Un'antica teoria imputava alla lues la maggior parte di queste malformazioni.

Sperimentalmente è stato dimostrato che anche carenze vitaminiche della madre possono avere un'azione teratologica sul feto, in particolare modo è stata dimostrata l'azione delle avitaminosi A, B, D (Markany, Nelson). Interessante è l'opinione di Leck e Millar i quali, in uno studio su 49 casi di bambini con deformità da talidomide, avendo notato la rassomiglianza notevole che esiste fra queste malformazioni e quelle da avitaminosi del gruppo B, sono giunti alla conclusione che la talidomide agisca in senso competitivo con la vit. B per la presenza di un gruppo CO-NH-CO comune alle due sostanze.

Un insufficiente apporto di ossigeno all'embrione può essere la causa prima di deformità (Büchner, Bürsamer, Rothweiler). Ugualmente ben dimostrate sono le deformità da squilibri ormonali particolarmente da diabete mellito (Farquar).

Risale ormai ad oltre cinquanta anni la prima descrizione di malformazioni prodotte sottoponendo animali ad irradiazioni nel primo periodo della gravidanza. Da allora le ricerche sperimentali di questo tipo sono state innumerevoli; nella patologia umana oltre venti tipi di malformazioni sono state imputate alle irradiazioni. Si potrebbero avere malformazioni in seguito ad esami radiologici praticati nel primo periodo della gravidanza, a pelvimetria radiologica, a esposizione ai raggi Roentgen per motivi di lavoro. Murphy in uno studio su 74 madri irradiate ha trovato malformazioni più o meno gravi in 25 bambini. Gentry e coll. hanno dimostrato il diretto rapporto fra radioattività e l'incidenza delle malformazioni. Ad Hiroshima nacquero 205 bambini le cui madri erano nel primo periodo della gravidanza allo scoppio della bomba atomica.

Gravi vizi cardiaci e malattie croniche renali sono state considerate, in alcuni casi, la causa del manifestarsi di queste forme.

L'ipotesi che queste deformità siano secondarie a traumi intrauterini risale ad Ippocrate. Interessanti studi sperimentali hanno dimostrato la possibilità di produrre malformazioni degli arti mediante traumi. Chiappara ad esempio ha riprodotto dif-

ferenti deformità dell'arto inferiore pinzando l'abbozzo dell'arto inferiore dell'embrione di pollo. Malgrado questi brillanti risultati ci è difficile credere ad un'effettiva azione dei traumi sulla genesi di queste deformità tenendo presente il precoce stadio dell'embriogenesi in cui essi dovrebbero agire.

Il Petit dava molta importanza ai traumi del parto; Weinrich infine pose la teoria meccanica della mancanza di spazio (oligoidramnios, tumori, deviazioni uterine) per cui gli arti assumerebbero nell'utero posizioni anomale cui seguirebbero le deformità. Questa ipotesi è valida tuttora per spiegare alcune forme di piede torto.

Di A. Paré è l'antica ipotesi che alcune di queste forme (amputazioni spontanee, cicatrici e solchi congeniti) siano secondarie a processi infiammatori che produrrebbero briglie amniotiche.

La teoria però che meglio spiega queste malformazioni anche per quanto riguarda la loro presenza in gemelli monozigotici (Gedda, Hiromoto, Vonnegut, Ollerenshaw) o in più membri di una stessa famiglia nel corso di varie generazioni (Grandmaire, Gruber, Schwalbe, Flachslund, De Lucchi) è la teoria embriogenetica che fa risalire la causa a difetti insiti nel germe che altererebbero lo sviluppo embrionario sia per difetti di prima formazione (aplasie di arti, ectromelie, focomelie, polidattilie, ecc.), sia per arresti della differenziazione dell'abbozzo embrionario (spina bifida, labbro leporino, lussazione congenita di anca, piede torto congenito ecc.). Le cause sarebbero in alcuni casi una primitiva alterazione genetica cui si sommerebbero in via secondaria fattori esogeni che determinerebbero di volta in volta malformazioni di diversi tipi a seconda della essenza e della intensità del fattore esterno che le ha determinate e del punto e del periodo in cui esso ha agito. In questi casi si avrebbe forse una meiotopia ereditaria del mesenchima formatore o di un foglietto embrionario (Ostertag) per cui a seconda degli stimoli esterni agenti si avrebbero deformità differenti in individui affetti dalla stessa alterazione genetica. In altre malformazioni, invece, l'alterazione si esplica senza l'intervento di fattori esogeni e si manifesta con la comparsa di un determinato carattere che si ripete in forma dominante o recessiva sempre con lo stesso aspetto (sindattilie, polidattilie, oligodattilie, condro-osteo distrofie, lussazioni congenite di anca, ecc.).

La presenza di malformazioni di questo ultimo tipo sotto forma di casi isolati in una famiglia si spiega facilmente tenendo presente la esistenza di caratteri con scarsa penetranza o altrimenti.

Ad appoggiare ulteriormente la tesi genetica ultimamente sono state descritte malformazioni scheletriche multiple con alterazioni del numero dei cromosomi (Kosenow, Pfeiffer). Ricordiamo i lavori di Crawford che in casi con malformazione multiple, hanno riscontrato nel corredo cromosomico trisomia 17/18 con presenza di 47 cromosomi. Turpin, Lejeune, Lafourcade hanno descritto casi di alterazioni scheletriche multiple in cui erano presenti traslocazioni 13/15, 21/22 con numero di cromosomi pari a 45. Patau e Smith hanno descritto alterazioni scheletriche multiple associate a malformazioni degli occhi con presenza nella mappa cromosomica di trisomia 13/15 e numero dei cromosomi pari a 47. Böök e Santesson infine hanno descritto malformazioni multiple con triploidia XXY.

Descrizione dei casi M. Marco e M. Vanna

M. Marco di anni 3½ e *M. Vanna* di anni 2.

REPERTO FAMILIARE

I genitori dei due fratelli M. L. ed M. G. sono normotipi ben conformati senza alcuna alterazione morfologica visibile.

Un accurato esame radiologico del bacino e del rachide non ha messo in evidenza nessuna malformazione occulta. Ad un esame del sangue non alterazioni degne di nota, in particolare la reazione di Wassermann era negativa.

Non vi è nessun rapporto di consanguineità fra M. L. ed M. G. o nei loro ascendenti.

Abbiamo eseguito una accurata ricerca genealogica che ha dato risultati di notevole interesse (fig. 1):

Negli ascendenti del padre, M. L., abbiamo messo in evidenza quanto segue: dei quattro fratelli di M. L. una sorella, deceduta a 20 a. per meningite T. B. C., è nata con una forte ipoplasia dell'arto superiore dx che in età adulta risultava accorciato di 15 cm. rispetto al controlaterale con presenza di piede varo equino e notevole ipoplasia delle masse muscolari. Due altri fratelli sono deceduti subito dopo la nascita, uno per ragioni ignote, l'altro a trenta gg. probabilmente con una malformazione dell'apparato digerente (il bambino per trenta gg. non ha eliminato feci e presentava un addome globoso e teso, megacolon?). In altri ascendenti della linea paterna ci è stato riferito un caso di labbro leporino, palatoschisi ed associata idiozia, un caso di idiozia congenita, l'esistenza in molti membri della famiglia di una miopia di forte grado (fig. 1).

Ugualmente interessante lo studio degli ascendenti da parte materna, fra di essi infatti abbiamo potuto rinvenire una lussazione congenita dell'anca, la presenza in un neonato deceduto a 4 gg. con una gravissima rachischisi, una forma di idrocefalo incompatibile con la vita (non sappiamo se anche questo secondario a spina bifida) e infine un'oligofrenia con attacchi epilettici.

La gravidanza di M. G. ebbe un decorso normalissimo, in ambedue i casi; non vi furono mai dolori, pericoli di aborto, nausea, vomito o altri disturbi per cui non fu mai praticata nessuna terapia medica, la dieta fu sempre abbondante e variata. In nessuna delle due gestazioni vi furono malattie intercorrenti; M. G. non ricorda di aver subito traumi di nessun tipo.

Abbiamo fatto eseguire un accurato esame ginecologico che è risultato negativo. M. G. non ha mai avuto aborti, nè a suo dire, ha mai fatto uso di sostanze abortive.

M. MARCO. Nato come abbiamo detto con parto espletatosi normalmente, pesava alla nascita kg. 3,300, ha avuto allattamento materno, normali i primi atti fisiologici.

Marco ha un'intelligenza normale per un bambino della sua età. Il capo, il tronco ed il collo di Marco sono normalmente conformati, non si apprezza nessuna alterazione morfologica o funzionale degli organi interni. I tassi ematici sono nei limiti della norma.

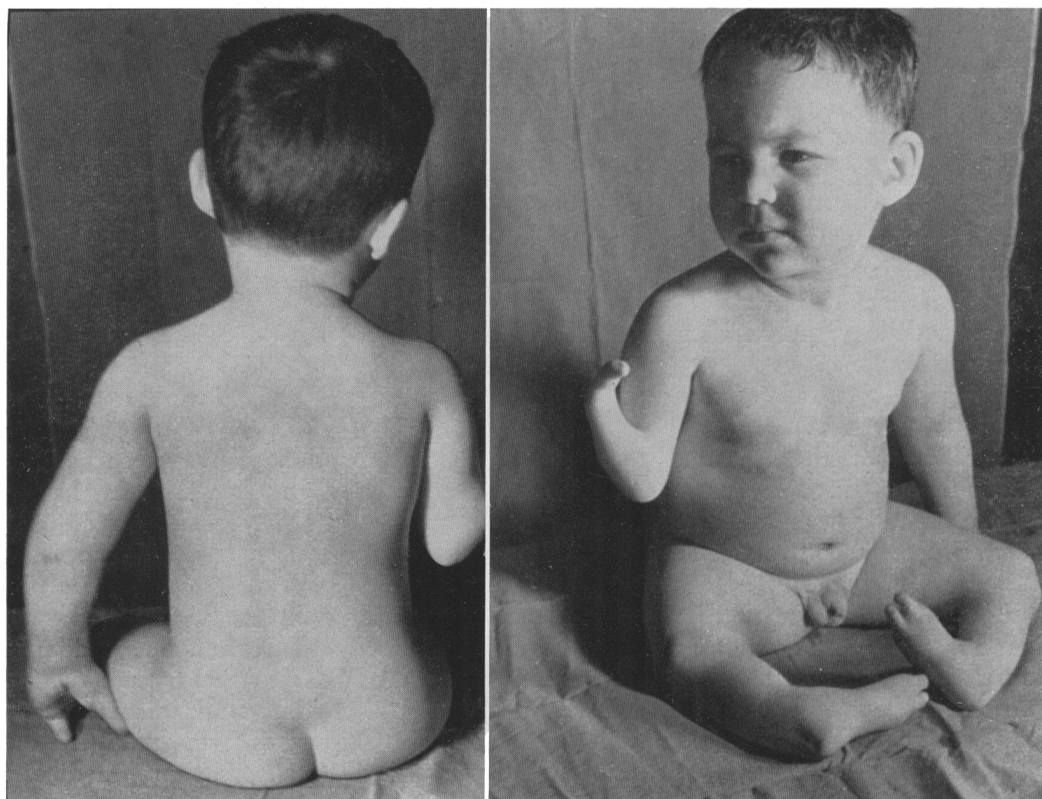


Fig. 2. M. Marco a. 3½. Gravi deformità agli arti superiori. A dx è presente un moncherino alla cui estremità si nota un dito rudimentale. A sn. mano a pinza (primo e quinto dito), mancano il secondo, terzo e quarto dito e le ossa metacarpali corrispondenti

Anche flesse ed extrarotate, ginocchia flesse con retrazione delle parti molli e sublussazione posteriore delle gambe. Piedi ruotati all'indietro su di un asse sagittale e medialmente; anteriormente ad essi si nota il malleolo laterale fortemente sporgente sotto la cute. Sia il piede destro che il sinistro presentano due sole dita. Il capo, il collo ed il tronco sono normali

Arto superiore dx: La spalla ed il braccio appaiono di normale conformazione (fig. 2), quest'ultimo però è accorciato di un cm. circa rispetto al controlaterale. Il gomito è in massima flessione, al posto dell'avambraccio e della mano è presente un moncherino della lunghezza di 12 cm. alla cui estremità è presente un dito rudimentale. Ad un esame Rx l'omero, normalmente conformato nella sua porzione prossimale, appare ipoplasico in quella distale, il nucleo di ossificazione del condilo non è ancora comparso. All'avambraccio è presente un solo osso che, per la sua morfologia, per la sua disposizione laterale, per la quasi completa indipendenza dall'omero crediamo sia il radio. I nuclei di ossificazione del carpo, metacarpo e falangi sono completamente mancanti (fig. 3).

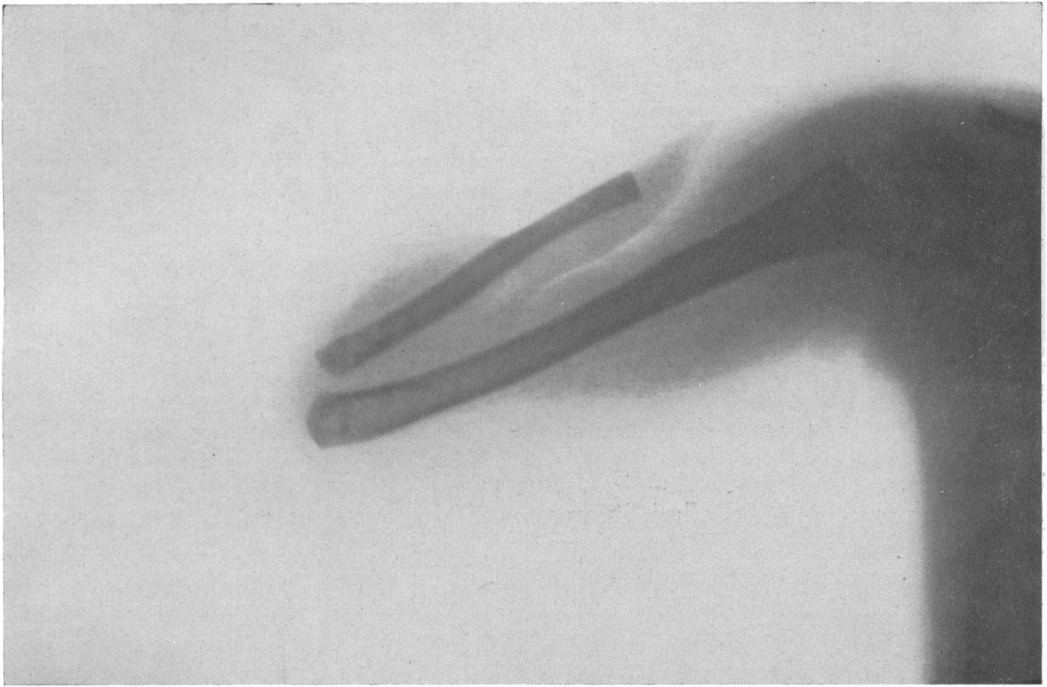


Fig. 3. M. Marco a. 3 1/2. Rx dell'arto superiore dx. L'estremità distale dell'omero è ipoplasica. Il nucleo di ossificazione dell'epifisi distale dell'omero non è ancora comparso. Nell'avambraccio è presente un solo osso che ha l'aspetto morfologico del radio. Mancano completamente i nuclei di ossificazione della mano

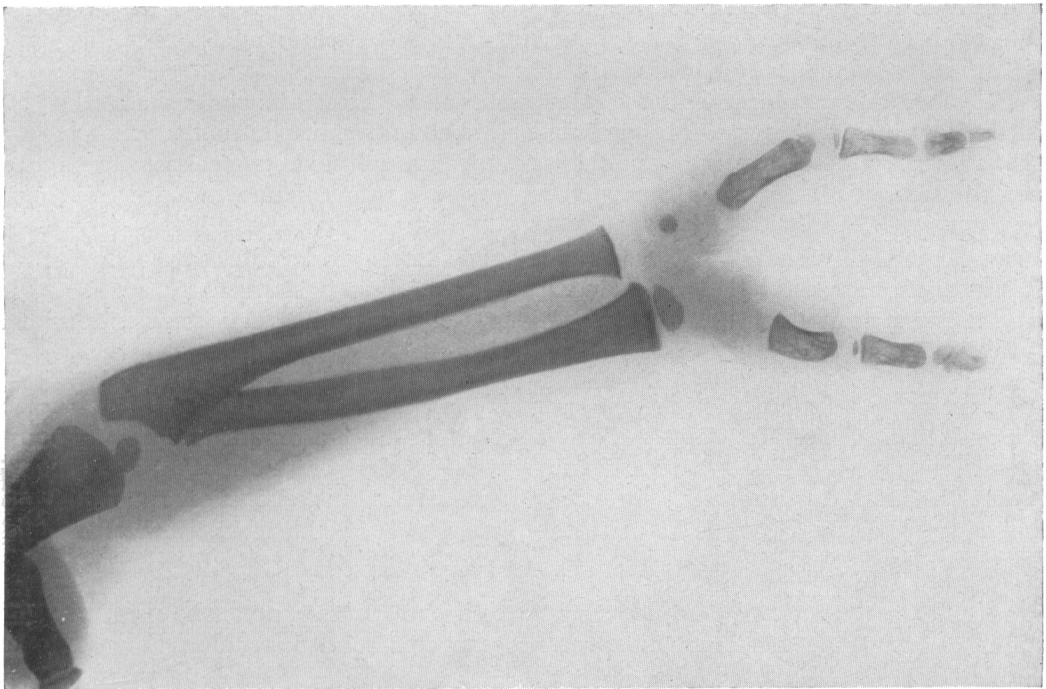


Fig. 4. M. Marco a. 3 1/2. Rx dell'avambraccio e mano sn. Il gomito e le ossa dell'avambraccio sono normali; nella mano sono presenti due soli raggi (con ogni probabilità il primo ed il quinto). Nel carpo è presente un solo nucleo di ossificazione (piramidale)

Arto superiore sn: Spalla, braccio ed avambraccio appaiono normalmente conformati, al posto della mano esistono due dita « a pinza », verosimilmente si tratta del primo e del quinto dito. All'esame radiografico si mette in evidenza che essi sono formati dalle falangi e dai metacarpi corrispondenti (fig. 4).

Arti inferiori: le anche, particolarmente la dx, sono flesse abdotte ed extraruotate, le ginocchia appaiono flesse a 100 gradi circa, con retrazione delle parti molli, e sublussate posteriormente; alla mobilizzazione passiva è possibile provocare ampi, abnormi movimenti di torsione e di lateralità. Gravissime le deformità dei piedi che hanno perso completamente i normali rapporti articolari con la gamba. Essi sono infatti ruotati indietro su un asse sagittale di circa 150 gradi per cui il dorso del piede guarda in basso, il piede di sn è inoltre ruotato all'interno di 60 gradi circa (fig. 2). I piedi sono inoltre notevolmente assottigliati, in ambedue i lati sono presenti solo due dita (probabilmente le ultime due).

Ad un esame radiografico si nota all'anca di dx la presenza di una coxa vara di notevole grado, il nucleo epifisario femorale inoltre è ipoplasico e con margini irregolari. Il tetto dell'acetabolo di dx è sfuggente (fig. 5).

Il nucleo di ossificazione dell'epifisi distale del femore di dx è notevolmente ipoplasico.

Bilateralmente nelle gambe si nota la presenza di un solo osso lungo della grandezza intermedia fra quella di una tibia e di un perone normali. Mentre alla estremità prossimale esiste un rapporto articolare con il femore, benchè l'osso della gamba sia spostato lateralmente e posteriormente rispetto ad esso, all'estremità distale è perduto ogni rapporto articolare fra la gamba ed il piede. Assenti i nuclei di ossificazione dell'epifisi prossimale, presenti quelli dell'epifisi distale (fig. 6).

Vi sono varie considerazioni che fanno pensare che l'osso mancante sia la tibia; infatti la morfologia, l'alterato rapporto articolare con il femore, la posizione posteriore e laterale rispetto ad esso, l'aplasia dei raggi mediali del piede che coesiste spesso con l'aplasia della tibia, la lussazione mediale del piede infine, fanno pensare che l'osso presente sia la fibula.

Al piede sono presenti solamente i nuclei di ossificazione del calcagno e del cuboide, gli ultimi tre metatarsi e le falangi delle ultime due dita (fig. 7).

Un esame radiologico del rachide non ha messo in evidenza malformazioni occulte.

M. VANNA. Anche Vanna è nata da un parto normale, alla nascita pesava g. 3000, ha avuto allattamento materno, normale la evoluzione dei primi atti fisiologici. L'intelligenza è normale. Capo, collo e tronco normali. Gli organi interni sono morfologicamente e funzionalmente indenni. I tassi ematici sono normali.

Le deformità di Vanna sono meno gravi di quelle del fratello in quanto implicano solamente gli arti inferiori, nulla infatti abbiamo trovato agli arti superiori, al rachide, al cranio.

Arti inferiori: le anche sono flesse, abdotte ed extraruotate, non sono presenti segni clinici di lussazione congenita di anca. Le ginocchia sono flesse oltre l'angolo retto



Fig. 5. M. Marco a. 3½. Rx del bacino: Coxa vara a dx. Il nucleo di ossificazione dell'epifisi prossimale del femore è ipoplasico ed a margini irregolari; il tetto dell'acetabolo è sfuggente

con la retrazione delle parti molli; a sn è presente una lussazione posteriore della gamba, a dx vi è solo una sublussazione. Alla motilità passiva si possono provocare ampi ed abnormi movimenti di lateralità e di rotazione. Anche Vanna ha gravi deformità ai piedi, essi sono così gravemente supinati che la faccia plantare di essi guarda medialmente ed in alto. Lateralmente è possibile apprezzare il malleolo laterale che sporge notevolmente al disotto della pelle. Bilateralmente sono presenti solamente le ultime quattro dita (fig. 8).

Ad un esame Rx. non si mette in evidenza nessuna alterazione delle anche; alla gamba si trova un solo osso che ha le stesse caratteristiche di quello trovato nel fratello, noi pensiamo che sia il perone (fig. 9). Il piede ha perso completamente i suoi normali rapporti articolari con la gamba e si trova medialmente ad essa. Mancano i nuclei di ossificazione dell'astragalo e quelli del primo raggio del piede (fig. 10).

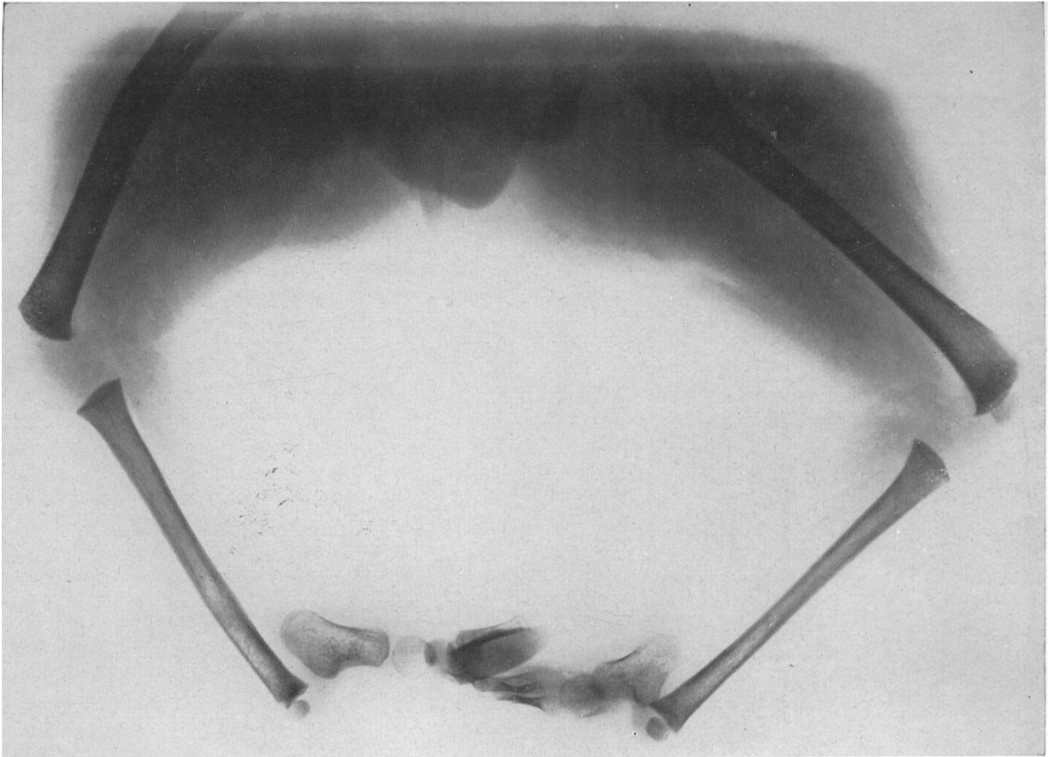


Fig. 6. M. Marco a. 3½. Rx degli arti inferiori. Il nucleo di ossificazione dell'epifisi distale del femore dx è molto ipoplasico. Nella gamba è presente un solo osso, probabilmente il perone dato il suo aspetto morfologico, la sua posizione posteriore rispetto al femore, la mancanza dei primi due raggi medialti del piede. I piedi sono lussati medialmente

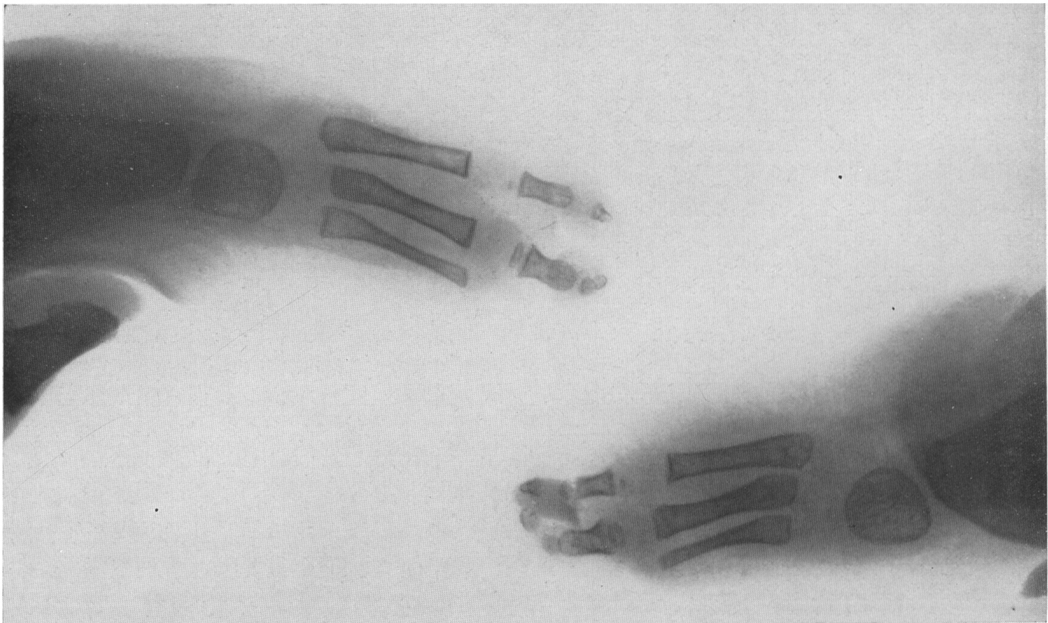


Fig. 7. M. Marco a. 3½. Rx del piede dx e sn. Sono presenti gli ultimi tre metacarpi e le falangi delle ultime due dita, mancano i due raggi medialti. Presenti i nuclei di ossificazione del calcagno e del cuboide



Fig. 8. M. Vanna a. 2. Arti inferiori: Anche extraruotate e flesse, ginocchia fortemente flesse con retrazione delle parti molli. La gamba sn è lussata posteriormente; la gamba dx è sublussata. I piedi sono lussati medialmente e così supinati che la faccia plantare guarda in alto. Lateralmente si apprezza al disotto della pelle il malleolo laterale. Manca il primo raggio dei piedi bilateralmente

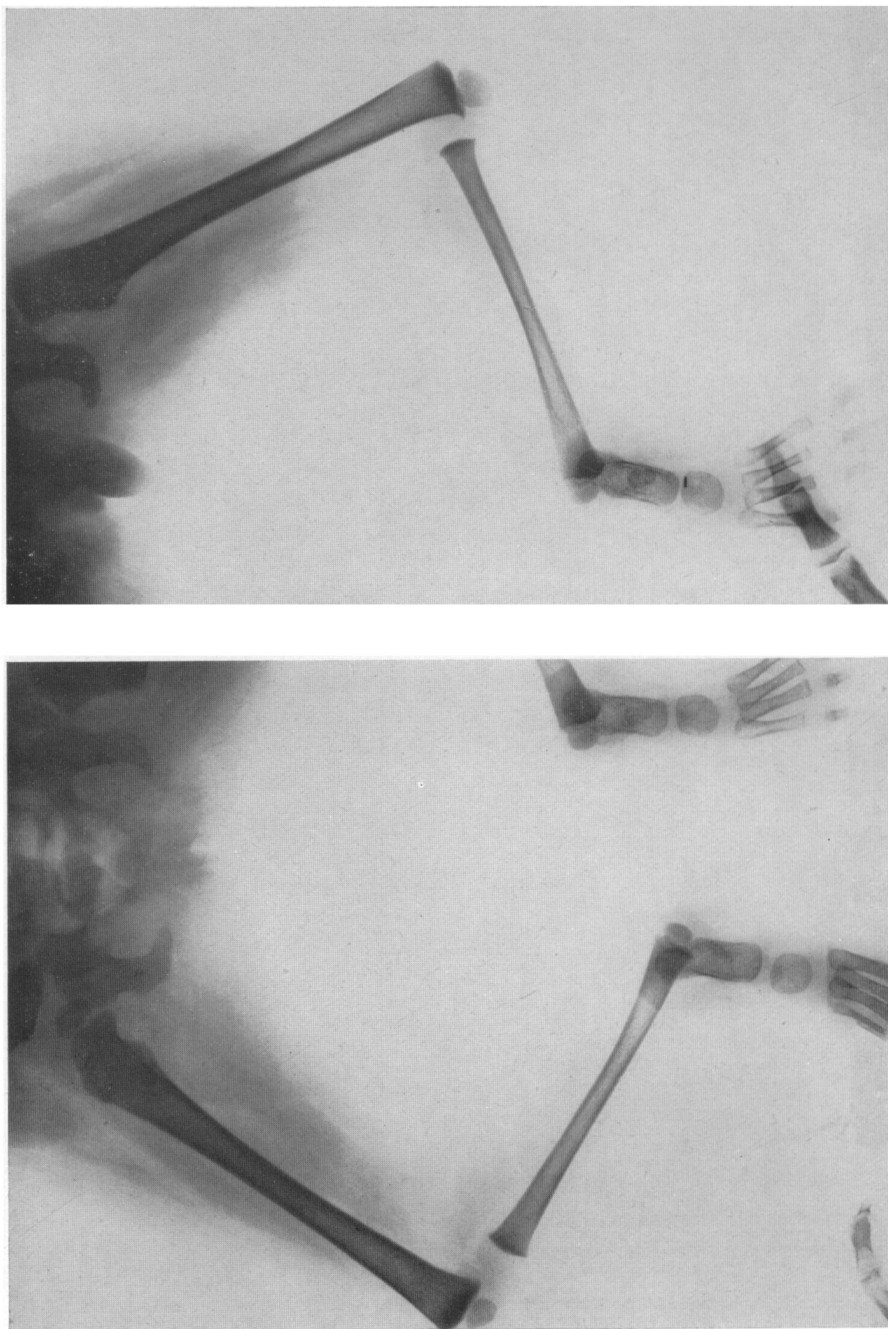


Fig. 9. M. Vanna a. 2. Rx degli arti inferiori. Il nucleo di ossificazione dell'epifisi distale del femore di dx è ipoplasico. Nella gamba è presente un solo osso del tutto simile a quello messo in evidenza nel fratello. Noi pensiamo sia il perone. La gamba è lussata posteriormente a sn e sublussata a dx. I piedi sono lussati medialmente

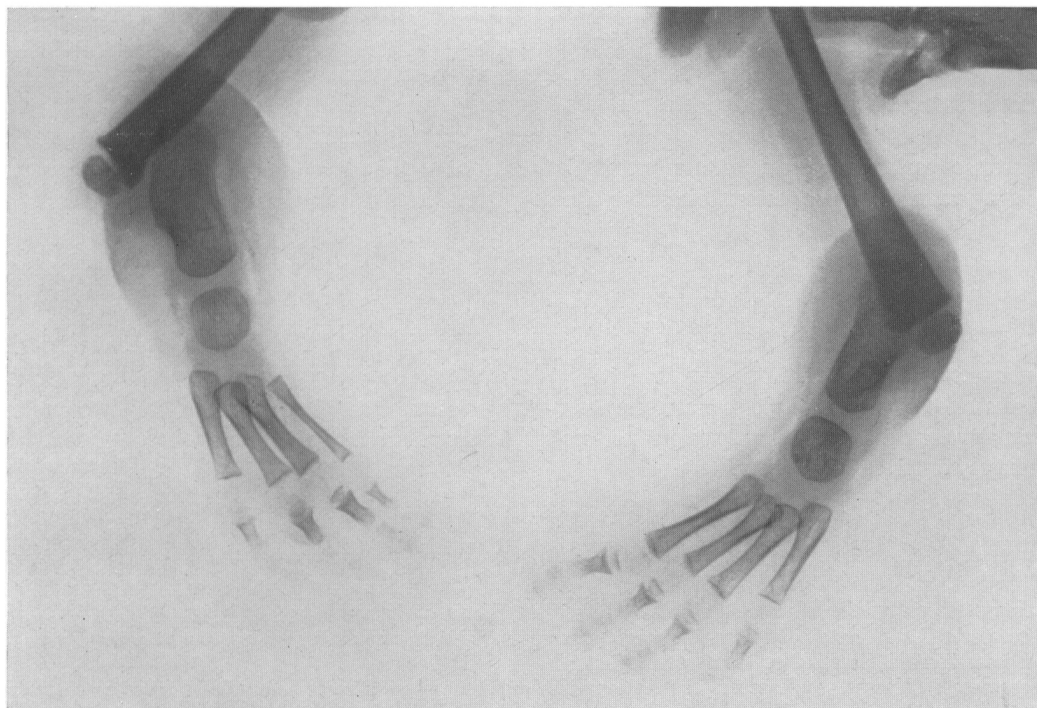


Fig. 10. M. Vanna a. 2. Rx dei piedi. Piedi lussati medialmente. Il primo raggio del piede è assente da ambedue le parti. Sono presenti i nuclei di ossificazione del calcagno e del cuboide

Discussione

Mentre lo studio isolato di questi casi lascerebbe adito alle più diverse ipotesi eziologiche, la collocazione di essi nel quadro della fratria e della famiglia conduce ad eliminare le causalità esogene, imponendo la natura genetica delle malformazioni descritte. Infatti:

A) la mancanza di dati anamnestici che depongano per influenzamenti paragenetici di origine materna quali sarebbero evenienze traumatiche o assunzione di farmaci teratogeni durante le gravidanze;

B) l'assenza di influenze paragenetiche di altro genere quali sarebbero malattie infettive o diverse della madre durante la gravidanza;

C) il presentarsi delle evenienze malformative benchè di gravità diversa in due distinte gravidanze che si susseguono a distanza di oltre un anno;

D) l'integrità morfologica del padre e della madre, ma la presenza di malformazioni multiple negli ascendenti e nei collaterali di entrambi;

inducono a pensare che l'incrocio dei genitori M. L. × M. G. abbia realizzato delle condizioni di omozigotia recessiva nei genotipi di Marco e di Vanna per cui essi sostanzialmente ripetono nel loro fenotipo, con varie gradazioni di espressione, l'eredità malformativa esistente nei due stipiti parentali.

Pensiamo che la segnalazione di questo caso familiare di gravi, svariate e multiple malformazioni sia nei candidati come negli ascendenti materni e paterni, abbia un significato esemplificativo della genesi ereditaria delle malformazioni.

Riassunto

Viene descritta una fratria con aplasia parziali degli arti inferiori e superiori. La concordanza delle malformazioni nei due fratelli, la presenza negli ascendenti di numerose deformità scheletriche ed extrascheletriche, la mancanza di altre cause che avrebbero potuto provocare le malformazioni, ci hanno fatto porre diagnosi di deformità di origine genetica.

Bibliografia

- ALETTER C.: Über die angeborenen Defekte der Tibia. Frank. Zschr. Path., 43, 196, 1932.
- ANZIALETTI G.: Assenza congenita del perone, considerazioni sulla anatomia patologica e sulla patogenesi di tale deformità. Arch. Ort., 1-18, 26, 1909.
- BANSILLON E., NOTTER A., DUPARC J.: Malformations osseuses multiples avec lacunes de la voûte crânienne et ostéochondrite. Presse Med., 65, 787, 1967.
- BELLONI G.: Contributo allo studio delle assenze e malformazioni ossee congenite degli arti. Arch. Ort., 305-43, 45, 1929.
- BERNDORFER A.: Die Geschichte der Operationen der angeborenen Missbildungen. Zbl. Chir., 1562, 2, 1955.
- BIGNAMI C.: Sopra un caso di malformazioni congenite simmetriche bilaterali delle mani e dei piedi. Arch. Ort., 64, 2, 150-55, 1951.
- BÖÖK J. A., SANTESSON B.: Lancet 858, 161, 1960.
- BRANCIFORTI A., FRANZ A., GOIDANICH I. F.: Il trattamento dell'assenza congenita del perone. Chir. Org. Mov., 347-62, 41, 1955.
- BRÜCKE F.: Über einige Folgerungen aus den Embryonalschädigungen durch Thalidomid. Wiener Klin. Wschr., 864, 1962.
- BÜCHNER F. V., RÜBSAMEN H. V., ROTHWEILER G.: Reproduktion fundamentaler menschlicher Missbildungen am Hühnchenkeim durch O₂ Mangel. Natur. Wiss., 38, 142, 1951.
- BUZACHI T.: Intorno alla mancanza congenita del perone. Arch. ort., 114-36, 4, 1892.
- CARRARO A.: Assenza congenita della tibia e sordomutismo in 4 fratelli. Chir. Org. Mov., 129-37, 16, 1931.
- CAWSON R. A.: Drugs and congenital malformation. Canad. Med. Ass. J., 87, 1288, 1962.
- CHIAPPARA P.: Il trauma prenatale come causa di malformazioni, ricerche sperimentali sugli arti di embrione di pollo e considerazioni sulla teratogenesi umana. La Clin. Ortop., 83-108, 8, 1956.
- CORNELI F.: Contributo allo studio della perodattilia. Min. Ortop., 13-17, 5, 1954.
- CRAWFURD M. D. A.: Lancet, 22, 2, 1961.
- DE LUCCHI G.: Eredità ed Ortopedia. Ed. Cappelli, Bologna 1942.
- DUMONT M.: Rôle des maladies infectieuses sans atteinte apparente de la mère dans l'étiologie des malformations congénitales. Presse Med., 116, 62, 1954.
- ENGLHARDT E., PISCHINGER H.: Über ein durch Röntgenstrahlen verursachte menschliche Mißbildung. Münch. Med. Wschr., 1315, 1939.

- FARQUAHR J. W.: The child of the diabetic women. Arch. Dis. Childh. London, 173, 34, 1959.
- FERRANDO J.: Contributo alla casistica delle deformità congenite degli arti inferiori. Arch. Ort., 385-87, 10, 1893.
- FREUND E.: Congenital defects of femur fibula and tibia. Arch. of Surgery, 349-91, 33, 1936.
- GEDDA L.: Studio dei gemelli, 612-13, ed. Orizzonte Medico.
- GIROUD A., TUCHMANN H., MERCIER PAROT L.: Observation sur les repercussions tératogéniques de la talidomide dans le Rabbit. CR. Soc. Biol. Paris, 765, 156, 1960.
- GRAZIANI P.: Contributo allo studio dell'assenza congenita della tibia o del perone. Ort. Traum. app. mot., 163-79, 8, 1936.
- GREGG N. M.: Rubeola during pregnancy of the mother with its sequelae of congenital defects in the child. Med. J. Austral., 1, 313, 1945.
- Congenital cataract following german measles in mother. Trans. Ophthalm. Soc. Austral., 3, 35, 1944.
- GRUBER: Die Morphologie der Mißbildungen der Menschen und der Tiere. Fischer Jena 1937.
- GUILLEMINET M., GATE A., DESBROSSES J.: Malformations congénitales avec retraction des membres inférieurs en flexion. Lyon Chir., 53, 783-84, 1957.
- HAPIG: Über kongenitalen Fibuladefekt. Med. Diss. Berlin 1919.
- HIROMOTO B.: Statistik der angeborenen Mißbildungen in Japan, Arch. Orth. Unheilck., 12, 219, 1913.
- KAJI T.: Thalidomide and congenital deformities. Lancet, 161, 2, 1962.
- KENNY S.: Phocomelia-three cases. Brit. J. Radiol., 35, 462, 1962.
- KIPTENKO: Ein Fall von Peromelie. Arch. Ort, 25, 258, 1927.
- KLEBANOW I.; EGGNAUER H.: Zur Frage der kausalen Genese von angeborenen Mißbildungen. Med. Klin., 1198, 1233, 1956.
- KOSENOW W.; PFEIFFER R. A.: Chromosomen Aberrationen und ihre Bedeutung für die Klinik. Deut. med. Wschr., 2, 1413, 1962.
- LECK I. M., MILLAR E. L.: Incidence of malformations since the introduction of thalidomide. Brit. med. J., 2, 16, 1962.
- LEWENTHAL H., BENADERETH E.: Congenital abnormalities associated with administration of thalidomide in pregnancy. Harufuah, 62, 293, 1962.
- LIBENAM: Über gleichzeitiges Vorkommen multipler Mißbildungen. Zschr. Konst. Lehre, 25, 342, 1942.
- LINDEMANN K.: Die angeborene Deformitäten des Unterschenkels. Handbuch der Orthopädie 741-50, Thieme Verlag Stuttgart 1957.
- Über die Beziehungen der angeb. Gliedmassenstummel zu erblichen Mißbildungen. Zschr. Orthop., 66, 328, 1937.
- Peromelie und erbliche Mißbildungen. Münch. med. Wschr., 513, 1939.
- MACCIOCCHI B.: Un caso di malformazioni congenite multiple degli arti inferiori. Arch. Ort., 23-26, 61, 1948.
- MACHT S. H., LAWRENCE P. S.: National Survey of congenital malformations resulting from exposure to roentgen radiation. Am. J. Roent. Rad. Terapy, 73, 443, 1955.
- MAIOTTI A., PIANTONI D.: Apporto sull'importanza dei fattori intrinseci nella genesi delle malformazioni congenite. Orizzonti della Ortop. Odierna e della Riab., 583-605, 1, 2, 1957.
- MARCONI S.: Malformazioni degli arti inferiori da spina bifida occulta. Chir. Org. Mov., 401-6, 20, 1934.
- MAZZITELLI P.: Sopra un raro caso di assenza congenita bilaterale del perone. Arch. Ort., 15, 310, 1938.
- MICHELIS B.: Brachiale Peromelie. Zbl. Gynäk., 69, 558, 1947.
- MOTTA M.: Un caso di mancanza congenita della tibia. Arch. Ort., 304-11, 7, 1890.
- MÜLLER W.: Die verschiedenen Fehlbildungentenzen am Vorderarm. Arch. Ort. u. Unfallchir., 38, 121-28, 1922.
- NORDMANN M., LINDEMANN K.: Tetraperomelie und Zentralnervensystem. Virchow. Arch., 306, 175, 1933.
- OLLERENSHAW R., Congenital defects of the long bones of the lower limb. A contribution to the study of their causes, effect and treatment J. B. J. S., 23, 528, 1925.
- OMBREDANNE L., MITHIEU P.: Trattato di chirurgia ortopedica. Vol. 1, Ed. Manon 1937.
- OSTERTAG: Die erbbiologische Beurteilung angeborener Miß- und Fehlbildungen und die Frage gegenseitiger Abhängigkeit. Zschr. f. Orthop. Chir., 66, 30-60, 1938.
- PALAGI P.: Studio radiografico di alterazioni di sviluppo del sistema scheletrico. Atti. S. I. O. T., 5, 12, 1908.
- PATAU K., SMITH D. W., THERMAN: Lancet, 184, 1, 1960.
-

- PUTTI V.: Principi e tecnica della cura chirurgica dell'assenza congenita della tibia. *Atti. S. I. O. T.*, 13, 37, 1922.
- Cura dell'assenza congenita della tibia o del perone. *Chir. Org. Mov.*, 13, 513-25, 1929.
- RAFFAUT H. J.: Bewirkt Thalidomid keine Schäden? *Deut. Med. Wschr.*, 935, 1, 1961.
- RODIN A. E., KOLLER L. A., TAYLOR J. D.: Association of thalidomide with congenital malformations. *Canad. Med. Ass. J.* 86, 744, 1962.
- SALAGHI R.: Sopra un caso di assenza di sviluppo di entrambi gli arti. *Arch. Ort.*, 11, 383-85, 1894.
- SCHEGGI S.: Di un caso di assenza congenita bilaterale della tibia e del suo recupero per la funzione agli effetti sociali e del lavoro. *Chir. Org. Mov.*, 28, 295-98, 1934.
- SCHWALBE-GRUBER: Mißbildungen der Extremitäten, Fischer Verlag, Jena 1958.
- SCORLINI G.: Deformità congenita rara del bacino e dell'arto inferiore. *Atti S. I. O. T.*, 8, 214-24, 1913.
- SPEIRS A. L.: Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet* 1, 303, 1962.
- TAUSSIG H. B.: A study of the German outbreak of phocomelia. The thalidomide syndrome. *J. Amer. Med. Ass.*, 180, 1106, 1962.
- TURPIN R., LEJEUNE J., LAFOURCADE J., GAUTIER M.: *C. R. Acad. Sci. Paris*, 248, 2626, 1959.
- VALENTIN B.: Beiträge zur Ätiologie der kongenitalen Mißbildungen. *Zschr. f. orthop. Chir.*, 48, 406-21, 1927.
- VECCHIONE F.: Contributo allo studio dell'aplasia congenita del perone associata ad altre deformità. *Ort. traum. app. mot.*, 12, 235-60, 1940.
- VENTURINI G.: Su un caso di malformazione congenita delle mani e dei piedi. *Chir. Ort.*, 8, 245, 1956.
- VONNEGUT F. A.: Die eugenetische Indikation zur Schwangerschaftunterbrechung bei erblichen Missbildungen. *Zbl. Gynäk.*, 2197, 1926.
- WALKER W. M., MCKEE A. P.: Asian influenza in pregnancy relationship to fetal anomalies. *Obstetrics Gyn. N. Y.*, 13, 394-98, 1959.
- WARKANY J., NELSON R. C.: Appearance of skeletal abnormalities in offspring of rats reared on a deficient diet. *Science*, 92, 383, 1940.
- BEAUDRY P. H., HORNSTEIN S.: Attempted abortion with aminopterin, malformations of the child. *A. M. A. J. of diseases of Ch.*, 97, 3, 1959.
- Etiology of congenital malformations. *Adv. Pediatr.*, 2, 1, 1947.
- WEIL S.: Die angeborenen Erkrankungen der Schultergegend und des Schultergelenkes. *Handbuch der Orthopädie*, Thieme Verlag Stuttgart, 383, 1957.
- WERTHEMANN A.: Entwicklungsstörungen der Extremitäten. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg 1952.

RÉSUMÉ

L'on décrit une fratrie présentant des aplasies partielles des extrémités inférieures et supérieures. La concordance des malformations chez les deux frères, la présence chez les ascendants de nombreuses anomalies squelettiques et extra-squelettiques, l'absence d'autres causes qui auraient pu donner lieu aux malformations nous ont fait diagnostiquer l'origine génétique de l'anomalie.

SUMMARY

A sibship is described showing partial aplasias of lower and upper limbs. The concordance of the malformations in the two brothers, the presence in the ascendants of various skeletal and extra-skeletal anomalies, as well as the lack of other causes which could have originated the malformations have made us diagnose the genetic origin of the malformation.

ZUSAMMENFASSUNG

Es wird ein Geschwisterpaar mit teilweiser Aplasie der unteren und oberen Gliedmassen beschrieben. Die Konkordanz der Missbildungen bei den beiden Geschwistern, das Vorhandensein zahlreicher Deformitäten am Skelett

und ausserhalb desselben in den Vorfahren und das Fehlen anderer Ursachen für die Missbildungen führten zu der Diagnose, dass es sich dabei um erbliche Deformitäten handelt.