

Fistola doppia del Labbro inferiore in otto Membri della stessa Famiglia

D. Tarsitani

Premessa

Alla grande frequenza di malformazioni del labbro superiore, si contrappone la notevole rarità di quelle del labbro inferiore.

Riteniamo pertanto utile descrivere, per la sua eccezionalità, l'osservazione di una malformazione familiare del genere che, a quanto ci risulta, si presenta con caratteristiche tali da poter essere considerata unica fra quelle riportate dalla letteratura in proposito.

Descrizione clinica

Il nucleo familiare è costituito dai genitori e da sette figli dei quali due deceduti e cinque viventi.

La madre era portatrice di labbro leporino e di doppia fistola del labbro inferiore. Tali malformazioni sono state corrette chirurgicamente in età giovanile, per cui attualmente il soggetto presenta gli esiti cicatriziali degli atti operativi subiti. Non ha sofferto altri processi morbosi degni di rilievo.

Coniugata con uomo apparentemente sano, ebbe sette gravidanze regolarmente condotte a termine.

La prole ha presentato, nell'ordine, le seguenti malformazioni:

1. ♀: Labiopalatoschisi e fistola doppia del labbro inferiore. L'esame radiografico dell'arcata dentaria superiore non ha messo in evidenza alterazioni ossee (fig. 7 B). Vivente.
2. ♂: Labiopalatoschisi e fistola doppia del labbro inferiore. Deceduto a 45 giorni, a quanto è dato presumere, in seguito a turbe trofiche da insufficiente alimentazione.
3. ♂: Labiopalatoschisi e fistola doppia del labbro inferiore. Deceduto a 10 mesi per bronco-polmonite.
4. ♀: Fistola doppia del labbro inferiore. L'esame radiografico dell'arcata dentaria superiore non ha messo in evidenza alterazioni ossee (fig. 7 C). Vivente.

5. ♀: Fistola doppia del labbro inferiore. L'esame radiografico dell'arcata dentaria superiore non ha messo in evidenza alterazioni ossee (fig. 7 *D*). Vivente.
6. ♀: Labioschisi e fistola doppia del labbro inferiore. L'esame radiografico dell'arcata dentaria superiore evidenzia una parziale schisi dell'osso mascellare (fig. 7 *E*). Vivente.
7. ♀: Labioschisi e fistola doppia del labbro inferiore. L'esame radiografico dell'arcata dentaria superiore non ha messo in evidenza alterazioni ossee (fig. 7 *F*). Vivente.

Un esame accurato non ha permesso di evidenziare altre alterazioni cliniche o radiologiche a carico dei figli, all'infuori di una atresia vaginale nell'ultima nata.

Tutti i soggetti esaminati presentano due fistole del labbro inferiore, delle quali una maggiore ed una minore, poste ai lati della linea mediana e che prendono origine nel limite fra cute e mucosa formando un'escavazione i cui margini appaiono rilevati (figg. 1, 2, 3, 4, 5).

Le fistole presentano un tramite che si approfonda nello spessore del labbro e termina a fondo cieco.

Il loro diametro varia da 2 a 3 mm. La profondità è di circa 10 mm. per la maggiore e 5 mm. per la minore (fig. 6). In tutte è presente una scarsa secrezione sieromucosa.

Reperto familiare

Negli ascendenti e collaterali, secondo un'indagine anamnestica condotta nella maniera più approfondita possibile, non vi sarebbero stati portatori di malformazioni analoghe, se si eccettua una probabile labioschisi in una trisavola della madre. Non è dato sapere però se tale malformazione fosse accompagnata da fistola del labbro inferiore.

Non risultano, nell'albero genealogico, altre malformazioni clinicamente evidenti in altri distretti (fig. 8).

Discussione clinica ed eziopatogenesi

L'osservazione che presentiamo ha interesse rilevante sia per quanto riguarda la malformazione a carico del labbro inferiore, che costituisce per sè una evenienza abbastanza rara, che per quanto concerne la presenza della stessa malformazione in tutti i figli, associata in alcuni di essi alle più comuni malformazioni del labbro superiore e del palato.

Richiamiamo brevemente le nozioni fondamentali relative allo sviluppo embriologico delle strutture interessate.

Queste si organizzano attorno allo stomodaeum, o bocca primitiva, che è rappresentato da una depressione trasversale situata nella parte anteriore della regione cefalica.

Lo stomodaeum è limitato all'esterno da cinque salienze, o bottoni facciali pri-

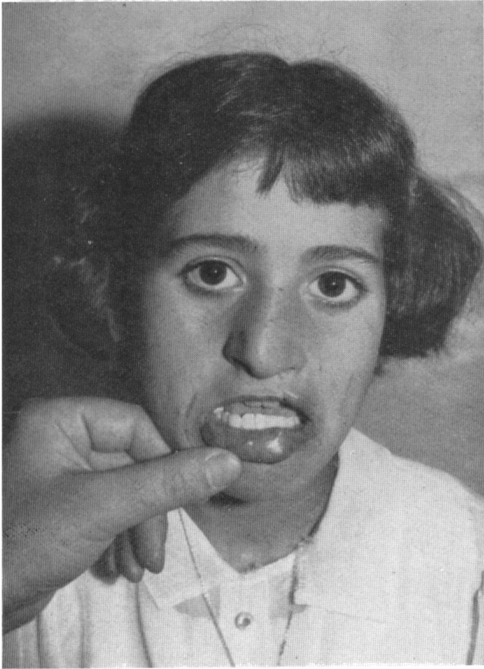


Fig. 1. M. I nata

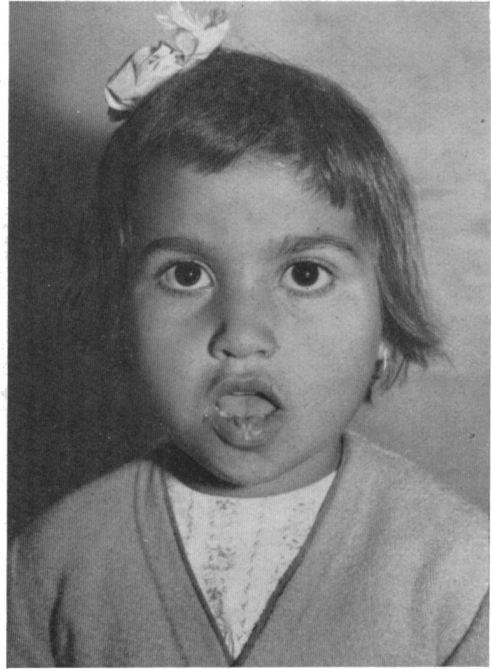


Fig. 2. R. IV nata

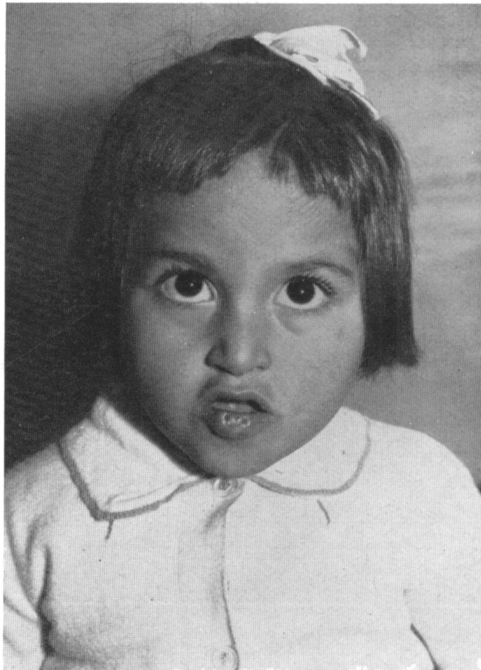


Fig. 3. S. V nata



Fig. 4. A. VI nata

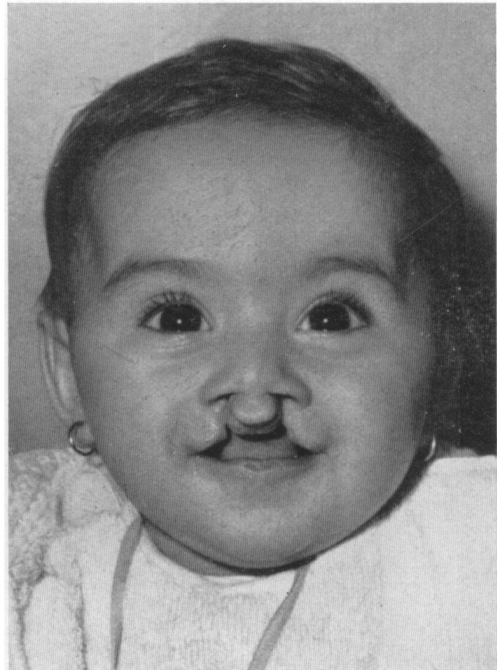


Fig. 5. R. VII nata

mitivi, che pur mantenendo singolarmente la propria individualità, sono uniti per la base fra di loro e con il resto dell'abbozzo cefalico.

Da questi bottoni hanno origine le varie parti della faccia. Essi sono: in alto, il bottone frontale; in basso, i bottoni mascellari inferiori, costituiti dalle estremità inferiori, destra e sinistra, del primo arco branchiale; lateralmente, i bottoni mascellari superiori.

Dai bottoni mascellari inferiori originerà il labbro inferiore, il mento e la mandibola; dal frontale e dai mascellari superiori, il naso, il labbro superiore, il palato, ecc. Questi bottoni sono costituiti essenzialmente da mesenchima rivestito da epiblaste. Fa eccezione il bottone frontale, che racchiude nel suo interno la estremità anteriore dell'encefalo.

Il meccanismo evolutivo delle varie parti della faccia sarebbe riconducibile essenzialmente, rifacendosi alle concezioni classiche, a due processi distinti: la sutura o la confluenza dei bottoni.

I bottoni che, come è noto, sono separati fra di loro da depressioni che costitui-

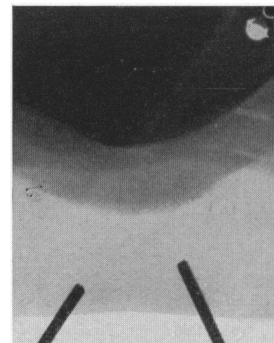


Fig. 6. Radiografia dimostrante il tragitto fistoloso (Mattea)

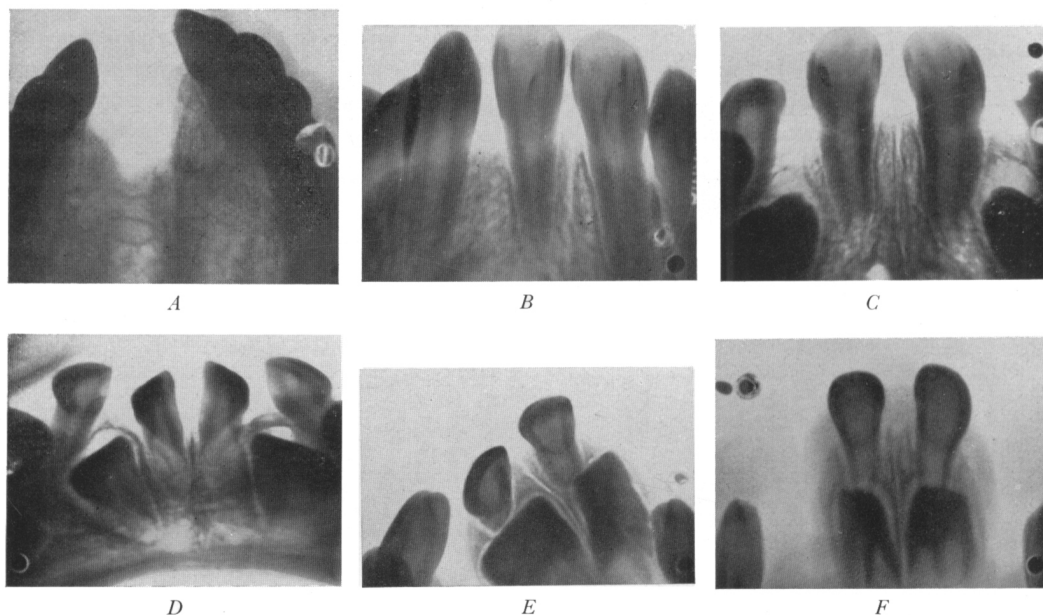
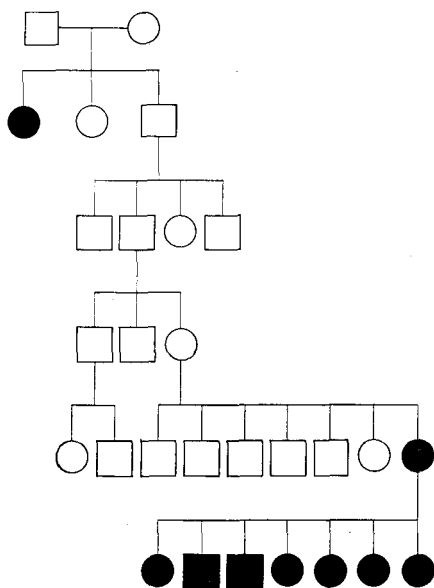


Fig. 7. Radiografie dell'arcata dentaria superiore

A: Madre; B: Mattea I nata; C: Rosanna IV nata
D: Silvana V nata; E: Antonella VI nata; F: Rita VII nata



scono i solchi facciali, nel caso della sutura passerebbero, secondo il Giroud, attraverso due stadi:

A) l'accollamento, nel quale i rivestimenti epiteliali si affrontano per una certa estensione;

B) la fusione nella quale gli epiteli degenerano e i mesenchimi sottostanti si fondono.

Quando invece si verifica la confluenza, i bottoni facciali confluirebbero a partire dalla loro base.

Lo Streeter ritiene che non possa verificarsi una vera e propria fusione dei processi facciali, con successiva scomparsa dell'ectoderma che riveste il mesenchima.

Fig. 8. Albero genealogico della famiglia G.

Secondo la opinione di questo Autore, il meccanismo fondamentale, nel determinarsi delle caratteristiche evolutive della regione, sarebbe costituito dalla proliferazione dei centri germinativi mesenchimali, cui consegue un sollevamento irregolare della superficie rivestita dall'ectoderma e la costituzione di solchi e di protuberanze. La successiva proliferazione del mesenchima sottostante determinerebbe un livellamento della superficie, con scomparsa dei solchi e delle protuberanze. Tale livellamento porterebbe come conseguenza ad un appiattimento ed assottigliamento dell'ectoderma interposto. Non si avrebbe pertanto una scomparsa di determinati settori dell'ectoderma, ma semplicemente un suo assottigliamento e un livellamento dei solchi, legati alla modificazione delle parti superficiali dei processi facciali, conseguente alla proliferazione del sottostante mesenchima.

La interpretazione del meccanismo delle diverse malformazioni non è univoca, e varia ovviamente in funzione delle ipotesi formulate per interpretare il meccanismo dei processi evolutivi che si svolgono nella regione interessata.

Sulla base dei concetti esposti precedentemente, la genesi delle malformazioni in discussione può essere legata, secondo le teorie attualmente più accreditate, ai seguenti meccanismi:

1. Per i sostenitori delle teorie classiche, l'elemento essenziale è costituito da una turba dei processi di accollamento e di fusione dei bottoni facciali, con conseguente mancata saldatura o fusione incompleta (Coste, His, Arey, Patten, Webster, Callander, Warkany, ecc.).

Tale turba può essere dovuta principalmente, secondo queste vedute, ad una abnorme azione preventiva dell'epitelio o alla scarsa potenzialità evolutiva del tessuto mesenchimale che condiziona l'atrofia delle formazioni interessate e la loro definitiva separazione (Fleschmann, Veau, Tondury, Stark).

2. La mancata espansione del mesenchima per primitivo arresto di sviluppo dei centri germinativi mesenchimali, anche solo temporaneo, sarebbe invece, per gli Autori più moderni (Streeter e Davies) l'elemento sostanziale della genesi della malformazione.

Interpretazione genetistica

Di importanza particolare appare il secondo problema posto dalla nostra osservazione: l'interpretazione cioè del meccanismo genetico della malformazione.

Un primo dato fondamentale da prendere in considerazione è costituito dalla dominanza della malformazione del labbro inferiore in tutta la prole.

Un secondo è rappresentato dall'associazione, nei primi tre nati, di una schisi labio-palatina completa, che si presenta, incompleta, anche nel sesto e nel settimo.

Un terzo elemento è dato dalla scarsa vitalità dei figli maschi, entrambi deceduti, a dieci mesi il primo, ed a 45 giorni il secondo.

Queste considerazioni, il fatto che la madre è pure portatrice della malformazione, l'aver individuato, negli ascendenti, un soggetto che, tre generazioni prima, aveva presentato una malformazione analoga, ci consentono di indirizzarci decisamente

sul terreno della genetica pura, escludendo l'interferenza di fattori legati a manifestazioni morbose da cause esogene che possano aver colpito i soggetti nella vita intrauterina.

È noto come sia arduo in genetica umana arrivare, in fatto di interpretazione del meccanismo di una lesione malformativa, a conclusioni sufficientemente fondate e come spesso sia anche difficile avanzare delle ipotesi.

Nel prendere in considerazione le modalità di trasmissione ereditaria di una malattia o malformazione, è necessario tenere presenti diverse possibilità e combinazioni.

È ben noto come i rapporti tra gene dominante e gene recessivo non siano così semplici come li aveva creduti Mendel. Spesso infatti, si verificano casi di dominanza incompleta riconoscibili per il fatto che il dominante omozigote diversifica più o meno dall'eterozigote. Può anche verificarsi che la dominanza di un gene dipenda dalla sua associazione con un altro gene e si manifesti pertanto solo quando vi sia la cooperazione del gene associato, potendo modificarsi variando quest'ultimo.

L'esistenza di questa variabilità dell'azione genica che incide, in campo patologico, sulla penetranza della manifestazione malformativa, venne dimostrata da Autori (Timoféeff-Ressovsky) i quali stabilirono che la variabilità può esercitarsi in due fondamentali direzioni:

1. La penetranza del gene, che condiziona la frequenza con la quale si presenta un determinato carattere.

2. La espressività del gene, che si riferisce al grado della manifestazione patologica, cioè dell'espressione quantitativa del carattere.

La constatazione della malformazione a carico del labbro inferiore in tutti i figli, ci consente di pronunciarci sulla dominanza assoluta del gene disvitale, come pure sulla sua penetranza al 100%. Questa constatazione, valida dal punto di vista fenotipico, non ci consente però di trarre delle conclusioni altrettanto categoriche dal punto di vista genotipico.

Nel caso in questione infatti, trattandosi di manifestazione a dominanza assoluta, ci si può teoricamente trovare di fronte a due possibilità: che il genitore ammalato sia omozigote oppure eterozigote, supposto che il carattere non sia letale allo stato omozigote.

Nel primo caso (omozigote del genitore) tutti i figli dovrebbero presentare fenotipicamente il carattere e genotipicamente sarebbero tutti eterozigoti.

Nel secondo caso, metà dei figli dovrebbero presentare la manifestazione fenotipica e metà dovrebbero essere normali.

Nel nostro caso però, essendo i genitori della madre completamente sani, questa dovrebbe essere sana.

La comparsa del carattere malformativo nella madre non può pertanto essere interpretato se non con un processo di mutazione; uno dei loci genetici normali dei genitori della madre deve avere subito una mutazione responsabile della comparsa della manifestazione patologica descritta.

Ammessi quindi il processo di mutazione, ci troveremo sempre di fronte a due possibilità: che la madre sia omozigote oppure eterozigote.

Per ammettere però l'omozigotia della madre bisognerebbe pensare al concorso di due eventi e cioè che tanto nell'un genitore che nell'altro sia avvenuta contemporaneamente la stessa mutazione e che la madre sia il risultato dell'unione dei due gameti così mutati. Poichè questo è estremamente improbabile, data la bassa variabilità spontanea che si riscontra negli esseri viventi, appare più logico ritenere che la mutazione si sia verificata in uno solo dei loci e conseguentemente che il soggetto, geneticamente, sia eterozigote.

Rimane da spiegarsi, una volta accettato questo concetto, l'apparire del carattere malformativo in tutti i figli.

Da un genitore eterozigote, come ricordato in precedenza, metà dei figli dovrebbero presentare la manifestazione fenotipica e metà dovrebbero essere normali.

Ora, questo è evidentemente in contrasto con la constatazione della presenza della malformazione in tutti i nati.

Esistono, per quanto è dato ipotizzare in via teorica, due possibilità per spiegarsi questo comportamento. La prima molto poco probabile ma sempre possibile; la seconda più probabile e verosimilmente la più accettabile.

È noto come non sia infrequente, nelle famiglie, il reperto di prole unisessuale; in questo caso la possibilità di avere o 7 maschi o 7 femmine è di $\frac{1}{2}$ (7), cioè di 1 su 128. Con lo stesso ordine di probabilità potrebbe essersi verificato che tutti i figli fossero nati con la malformazione, specie se si tiene presente che la probabilità che il figlio nasca sano o ammalato è di $\frac{1}{2}$. Non possiamo quindi escludere a priori, anche se di ben difficile realizzazione, una possibilità del genere.

Esiste tuttavia un'altra probabilità, per noi senz'altro più accettabile, costituita dall'eventualità che esista una turba cromosomica, nel senso che la coppia di cromosomi materni in cui è avvenuta la mutazione si sia fusa. Un fenomeno di questo tipo può giustificare il fatto che il carattere si manifesti in tutti i figli; mancando la segregazione mendeliana tipica, passano in blocco non solo il carattere in questione, ma tutti i caratteri che ne possono facilitare l'espressione.

Questa seconda ipotesi avrebbe la possibilità di essere controllata attraverso l'analisi cromosomica. Tale controllo, che non è stato possibile finora per ragioni tecniche, sarà attuato al più presto.

Ci si potrebbe chiedere a questo punto, essendoci una trisavola portatrice di una malformazione a carico del labbro, perchè non sia stata presa in considerazione la possibilità che la malformazione della madre, che ha generato i sette figli col carattere disvitale, potesse essere ereditata. È facile rispondere a questa obiezione precisando che il carattere malformativo, presente nella trisavola, per comparire dopo ben tre generazioni doveva essere *necessariamente recessivo*. Poichè però l'andamento della malformazione nella prole di nostra osservazione è *chiaramente dominante*, non è possibile, geneticamente, giustificare il cambiamento di un carattere da recessivo a dominante. Per cui si può concludere che non vi sia alcun nesso, se non quello fortuito, fra le due malformazioni esistenti nello stesso albero genealogico ed in due diverse generazioni.

Se genericamente potremmo concludere dunque di trovarci davanti a una mal-

formazione a carattere dominante, con penetranza assoluta di tipo monofattoriale e con gene disvitale ad espressione variabile, restiamo però in imbarazzo nel tentare una spiegazione del perchè la malformazione del labbro inferiore sia associata a quella del labbro e del palato solo in alcuni dei figli, e perchè solo i maschi non siano sopravvissuti.

Dovremmo pensare ad una dominanza particolarmente incidente o fatale al sesso maschile?

Dai dati in nostro possesso non risultano purtroppo elementi capaci di consentire una risposta esauriente a questi quesiti.

Vogliamo inoltre ricordare la possibilità che, oltre all'azione genica possa essere entrata in gioco l'influenza di fattori esogeni, costituiti soprattutto probabilmente da carenze alimentari, che potrebbero aver favorito, su terreno geneticamente tarato, la comparsa della associazione di altre malformazioni.

La teratologia sperimentale è ricca di malformazioni ottenute, ad esempio, con particolari carenze vitaminiche, per limitarci solo a questo campo (Giroud e Boisselot, Houet e Lecomte, Ramioul, Filippi, ecc.), ed è quindi molto probabile che nell'uomo intervengano interazioni fra fattori genetici e fattori esogeni, talvolta inibenti la comparsa delle malformazioni, sì da complicare ancora più la interpretazione della loro origine.

Nel nostro caso questa possibilità di interazione è da tenere presente in modo particolare, in quanto trattasi di una famiglia che versa da decenni in condizioni notevolmente disagiate, e nella quale alla madre, durante le gestazioni, è sempre mancata una alimentazione adeguata, sia dal punto di vista quantitativo che da quello qualitativo.

Il problema terapeutico in questi casi è esclusivamente chirurgico e non presenta aspetti che richiedano particolare illustrazione. Le tecniche di plastica di comune applicazione rispondono allo scopo in modo soddisfacente.

Maggiore interesse ha a nostro avviso il problema profilattico che si profila soprattutto come correzione della situazione carenziale da insufficiente alimentazione. Ha pertanto una certa importanza, anche sul piano dottrinale, stabilire se un adeguato apporto alimentare, soprattutto dal punto di vista protidico e vitaminico possa, in occasione di una nuova gravidanza, modificare in maniera sostanziale il terreno genetico o influenzare almeno i prospettati fenomeni di interazione legati al fattore carenziale.

Tale azione profilattica si presenta purtroppo di attuazione assai complessa, per circostanze obiettive, nella famiglia da noi studiata. Sarà tuttavia fatto un tentativo, se si dovesse presentare una occasione del genere, per completare in questo senso le nostre osservazioni.

Riassunto

L'A. ha avuto occasione di osservare una rara malformazione (fistola doppia del labbro inferiore) eccezionalmente presente in otto membri (madre e sette figli) del nucleo familiare studiato.

Premesso un richiamo alle nozioni esistenti in rapporto alla genesi di queste mal-

formazioni, l'A. tenta un inquadramento interpretativo dell'osservazione fatta dal punto di vista genetico.

Tenuto conto dei diversi dati del problema, l'A. ritiene che l'ipotesi più accettabile sia quella che ammette una mutazione cromosomica con fusione della coppia di cromosomi materni. Fattori esogeni, particolarmente di ordine carenziale, possono aver avuto un ruolo in qualche modo predisponente o facilitante.

Bibliografia

1. AREY L. B.: *Dev. Anat.*, Philadelphia, 1942.
2. CURTIS E.: Genetical and environmental factors in the etiology of cleft lip and cleft palate. *Can. Dent. Assoc. J.*, 23, 576, 1957.
3. DAVIES J.: Embryology of the head and neck in relation to the practice of otolaryngology. *American Acad. of Ophthalm. and Otolaryng.*, 1957.
4. DE CASTRO: Labbro inferiore bifistolato congenito. *Gazzetta degli Ospedali*, XV, 1900.
5. DI LAURO E., MARULLO T., SCUDERI R.: Malformazioni congenite in O.R.L. *Atti XLII Congr. Soc. It. Lar. Ot. Rin.*, Trieste, 1954.
6. FILIPPI B.: Labbro leporino ottenuto sperimentalmente nell'embrione di ratto. *Minerva Otorinolaringologica*, 7, 204, 1957.
7. GEDDA L.: *Studio dei gemelli*. Roma, 1951.
8. GIROUD A.: Dati attuali sulle malformazioni congenite in otorinolaringologia. *Minerva Otorinolaringologica*, 5, 121, 1955.
9. GIROUD A., BOISSELOT J.: Fente du palais et raccourcissement de la mandibule par avitaminose B₂. *Rev. Stomat.*, 49, 377, 1948.
10. HIS: *Anat. mensch. Embryonen*, 1885.
11. HOUET R., LECOMTE RAMIOUL: Répercussions sur l'enfant des avitaminoses de la mère pendant la grossesse. *Ann. Péd.*, 175, 378, 1950.
12. HUSTIN A.: L'hérédité en O.R.L. *Acta O.R.L. Belgica*, 5, 387, 1951.
13. LAJEUNE J.: Citato da Harnden D. G. in *Human chromosomal abnormalities* (Ed. Davidson W. M. e Robertson Smith). London 1961, p. 128.
14. LIVERIERO E., GALLI DELLA LOGGIA D.: Fattori ereditari in Otorinolaringologia. *Relat. XV Raduno Otologi Ospedalieri*. Montecatini Terme, 1962.
15. RUBALTELLI E.: Ventidue casi di fistole congenite del labbro inferiore. *Atti XXV Congr. Soc. It. Lar. Ot. Rin.*, 303, 1929.
16. — *Fistole congenite del labbro inferiore*. *Archivio Italiano Otologia Rinol. Laring.*, XLI, 141, 1930.
17. RUPPE e MAGDALEINE: *Fistules Muqueses congenitales des lèvres*. *Revue de Stomatol.*, XXIX, 1927.
18. SCHWALBE G.: *Kongenitale Fisteln und Dermoid des Gesichts*. *Die Morphologie ecc.*, III Teil, IX Lieferung, IV Kapitel, 199, 1913.
19. STIEDA A.: *Die angeborenen Fisteln der Unterlippe und ihre Entstehung*. *Arch. F. Klin. Chirurg. Bd.*, 79, H. 2, 1906.
20. STREETER: Citato da Davies.
21. TIMOFÉEFF-RESSOVSKY N. W.: Citato da Gedda.
22. TONDURY G.: *Zur Genese der Hasenscharte*. *Practica O. R. L.*, 10, 146, 1948.
23. UNTERBERGER: *Zur Kenntnis der angeborenen Fisteln der Unterlippe*. *Berl. Klin. Wochenschr.*, 1908.
24. VAN DER WOUDE A.: *Fistula labii inferioris congenita and its association with cleft lip and palate*. *Am. J. Hum. Genet.*, 6, 244, 1954.

RÉSUMÉ

L'Auteur a eu l'occasion d'observer une rare malformation (fistule double de la lèvre inférieure en association, presque dans tous les cas, avec fente de la lèvre et du palais) exceptionnellement présente dans huit membres (mère et sept enfants) du groupe familial étudié. Après avoir fait un rappel des notions existantes sur la genèse de ces malformations, l'A. essaie d'encadrer cette observation et de l'interpréter du point de vue génétique.

En tenant compte des différentes données sur ce problème, l'A. pense que l'hypothèse la plus acceptable est celle qui admet une mutation chromosomique accompagnée de la fusion du couple de chromosomes maternels. Des facteurs exogènes, particulièrement carenciels, peuvent avoir eu un rôle prédisposant ou facilitant.

SUMMARY

A relatively rare malformation (double fistula of the lower lip, associated in most cases with cleft lip and palate) has been found to be exceptionally present in eight members (mother and seven children) of the same family.

A survey has been made of present knowledge on the genesis of this malformation, and a genetical interpretation of the observation has been tentatively suggested.

Different data collected on the problem point, in the author's opinion, to an hypothesis which should admit the occurrence of a chromosomal mutation, associated with fusion of the couple of maternal chromosomes, as the most acceptable one.

Exogenous factors, such as, in particular, deficiency factors, could have played a predisposing or facilitating role.

ZUSAMMENFASSUNG

Eine verhältnismässig seltene Missbildung (Doppelfistel der Unterlippe, meistens mit Lippen- und Gaumenspalte verbunden) wurde ausnahmsweise bei acht Mitglieder (Mutter und sieben Kinder) derselbe Familie beobachtet.

Nach einer Uebersicht der Literatur in Bezug mit dem Problem der Entstehung solcher Missbildungen, es wird einen Versuch gemacht, die Beobachtung vom Standpunkt der genetischen Erklärung einzurahmen.

Die verschiedene Elemente des Problems zeigen, nach der Meinung der Verfassers, die Möglichkeit einer chromosomischen Mutation, mit einer Fusion des mütterlichen Chromosomenpaars verbunden, als die Hypothese die sich leichter annehmen lässt.

Exogene Faktoren wie, insbesondere, karentiale Faktoren, koennen eine veranlassende bzw. erleichternde Rolle gespielt haben.