

# ACTA GENETICAE MEDICAE ET GEMELLOLOGIAE

---

VOLUMEN III

IANUARIUM 1954 - N. 1

Centro di Studi di Genetica umana della Università di Milano  
(Direttore: Prof. L. Gianferrari)

Istituto di Genetica medica e gemellologia « Gregorio Mendel » - Roma  
(Direttore: Prof. L. Gedda)

## RICERCHE SULLA EREDITARIETÀ DELL'IDROFTALMO E DELLA CATARATTA CONGENITA IN PAESI DELLE PREALPI OROBICHE

di

*L. Gianferrari, A. Cresseri e A. Maltarello*

### Introduzione

Dall'esame dello schedario geografico esistente presso il Centro di Studi di Genetica Umana dell'Università di Milano è risultato che in tre paesi delle Alpi Orobie, e precisamente nei paesi di B. in provincia di Como e di P. ed Al. in provincia di Bergamo, si presentavano con insolita frequenza casi di *idroftalmo* (B. e P.) e di *cataratta congenita* (P. ed Al.).

Allo scopo di portare un contributo alla conoscenza della trasmissione ereditaria delle suddette malattie, abbiamo condotto ricerche considerando l'intera popolazione dei comuni soprariportati, negli anni 1941-1943. È stata possibile una particolare estensione ed esattezza dell'indagine genealogica in rapporto con favorevoli condizioni locali: disponibilità dei registri degli archivi comunali e parrocchiali sino alla metà dei secoli XVII-XVIII, possibilità di diretto controllo delle diagnosi per la maggior parte dei pazienti ancora viventi e notevole grado di isolamento, specialmente nei tempi passati, delle popolazioni considerate, da quelle delle zone circostanti.

Le indagini così condotte ci hanno permesso di individuare il periodo di probabile origine della idiovariazione.

Notizie generali sui paesi di B., P. ed Al.

Il paese di B. è situato all'altezza di m. 770 s. m. e contava all'epoca della ricerca 1061 abitanti, mentre i paesi di Al. (347 s. m.) e di P. (318 s. m.) contavano rispettivamente 4256 e 1817 abitanti. Si tratta di paesi situati in zona alpina e prealpina, relativamente isolati, come già si è fatto cenno, dalle zone vicine.

Notizie sull'eziologia, la patogenesi e sulla trasmissione ereditaria dell'idroftalmo

L'idroftalmo, o glaucoma infantile, come è ben noto, è determinato da un aumento della pressione endoculare, al quale male resistono i tessuti giovani, determinandosi così un enorme aumento di volume del bulbo, spesso complicato da bozze stafilomatose quali solo eccezionalmente, e sempre in misura ben più ridotta, si possono constatare negli stadi terminali del glaucoma che insorge nell'età adulta. Alla base quindi del grave squilibrio che si determina nello sviluppo del bulbo oculare nella fase prenatale od immediatamente postnatale, sta, come per il glaucoma cronico ed acuto dell'adulto, il sintomo fondamentale dell'ipertensione oculare.

Si parla di idroftalmo se la deformazione bulbare è a carico del bulbo oculare, in toto, con notevole aumento del diametro anteroposteriore, mentre si parla di buftalmo se è in prevalenza interessato il segmento anteriore. I sintomi iniziali della malattia si riscontrano in genere nei primi sei mesi di vita.

L'osservazione accurata dell'occhio idroftalmico mette in evidenza l'esistenza pressochè costante di alterazioni a carico della cornea e della membrana di Deschemet (osservazione con lampada a fessura) consistenti in soluzioni di continuo con andamento lineare. Frequente è la lussazione o la sublussazione della lente. L'esame del fondo oculare (nei casi in cui è possibile) rivela l'esistenza di una tipica escavazione papillare, del tutto analoga a quella che si riscontra nel glaucoma degli adulti.

Per l'alto grado di ipertensione endoculare, che può raggiungere e superare i 110 mm/Hg., l'acutezza visiva va incontro ad una progressiva riduzione sino a spegnersi completamente in una forte percentuale di casi. Le complicanze (progressivo estendersi di opacità corneali, opacamento o lussazione del cristallino, distacco di retina, ecc.) compromettono spesso ulteriormente il visus e determinano, con l'insorgenza di crisi dolorifiche, la necessità di un intervento demolitore. Solo in una bassa percentuale di casi si nota un arresto della sintomatologia, talora spontaneo nei casi più fortunati, altre volte in rapporto con il felice esito delle cure medico-chirurgiche.

Circa l'eziologia dell'idroftalmo mancano dati sicuri. In una certa percentuale di casi sono state dimostrate alterazioni strutturali ereditarie del bulbo oculare (assenza del canale dello Schlemm, malformazioni dell'iride, del corpo ciliare, del cristallino) capaci di influenzare direttamente l'idraulica oculare; in altri invece il fattore ipertensione non ha trovato una chiara spiegazione anatomica.

È necessario tenere presente che per lo più i bulbi esaminati istologicamente provengono da soggetti sottoposti ad enucleazione in seguito al fallimento delle cure mediche e chirurgiche, si tratta cioè di pazienti nei quali la malattia dura da anni. Non è quindi

sempre facile distinguere quali delle alterazioni riscontrate possano aver avuto funzione determinante e quali siano invece semplici conseguenze della prolungata ipertensione e dei fenomeni infiammatori eventualmente sovrapposti.

Non infrequente è la contemporanea presenza in soggetti portatori di idroftalmo di malformazioni, quali il neo della faccia o delle palpebre, spesso situati dallo stesso lato dell'idroftalmo in caso di idroftalmo monolaterale. Relativamente frequente è pure l'associazione con neuroma plessiforme (Rosenmayer, 1906 ecc.), con idrocefalia, con emipertrofia facciale, con alterazioni varie a carico dell'orbita e delle palpebre, con siringomielia, ecc.

Ulteriori studi genetici sono necessari prima di poter affermare un'azione pleiotropica del fattore determinante l'idroftalmo.

La frequenza dell'idroftalmo sarebbe diversa a seconda della zona e del periodo di osservazione.

Tra i vari dati si possono, a modo d'esempio, riferire i seguenti:

Tab. 1

Autore	Località	Periodo	N. soggetti esaminati	% pazienti con idroftalmo
Gallenga C. (1885)	Torino	1873-1884	39.200	0,127
Gallenga R. (1952)	Torino	1900	6.817	0,060
Gallenga R. (1952)	Torino	1925	10.209	0,020
Gallenga R. (1952)	Torino	1951	20.754	0,014
Gallenga R. (1952)	Torino	1900-1951	572.396	0,025
Seefelder (1906)	Lipsia	1891-1905	129.520	0,035
Brons (1937)	Tubingen	1875-1903	74.639	0,079
Brons (1937)	Tubingen	sino al 1937	320.000	0,058

In base ai dati riportati abbastanza evidente sarebbe la relativa diminuzione di frequenza dell'idroftalmo, osservata in periodi recenti.

Circa la unilateralità o bilateralità dell'idroftalmo tra i casi sicuramente ereditari, largamente prevalgono i bilaterali nel rapporto di 2 : 1 (Gros, 1897; Jaensch, 1927; Seefelder, 1906), di 3 : 1 (Brons, 1937) od anche più alto, di 4 : 1 secondo Jauernig (1937) su di una limitata casistica e secondo Gallenga e Matteucci (1952) sull'ampia casistica di ben un cinquantennio della Clinica Oculistica dell'Università di Torino.

Accertata è anche la prevalenza dei soggetti di sesso maschile (cfr. tabella n. 2), al contrario di quanto avverrebbe per il glaucoma acquisito dell'adulto (Schlussele, cit. da Westerlund, 1944).

Circa la familiarità dell'idroftalmo da tempo sono note osservazioni: dalla prima famiglia riferita da Jüngken (1842), con 7 fratelli idroftalmici, due sorelle sane ed i genitori entrambi sani, i casi riportati dalla letteratura sono andati poi rapidamente aumentando (Anderson, 1939; Angelucci, 1893; Argyll-Robertson, 1891; Bell, cit. da Gallenga, 1952; Brons, 1937; Cogan, 1934, 1935; Colomb, cit. da Gallenga, 1952; Cresseri e Beccherle, 1944, 1945; Custodis, de Gama Pinto, Rooy, citati da Westerlund, 1944;

Tab. 2

Autore	Maschi %	Femmine %
Brons (1937)	66	34
Gallenga e Matteucci (1951)	64	36
Gros (1897)	62	38
Kunzmann (1925)	70	30
Rooy (cit. da Westerlund, 1944)	69	31
Westerlund (1944)	61	39

Dubois-Pulsen, cit. da Gallenga, 1952; Dürr Schlegteudal, 1889; Fleischer, 1934; Goldmann, 1947; Griffith e Savin, cit. da Sorsby, 1951; Johnson, 1898; Kluyskens, 1950; Korte, cit. da Westerlund, 1944; Laqueur, 1903; Muralt, cit. da Westerlund, 1944; Ota, 1936; Pimentel, 1941; Plocher, cit. da Gallenga, 1951; Reis, cit. da Westerlund, 1944; Seefelder, 1906; Sourdille, 1925; Spratt, 1913; Stokes, 1940; Takagi e Oda, cit. da Westerlund, 1944; Venneman, 1902; Von Ammon, 1907; Walsh, 1947; Waardenburg, cit. da Cresseri e Beccherle, 1945; Wallenberg, 1910; Weekers, 1950; Westerlund, 1944; Zahn, cit. da Westerlund, 1944; Zeemann, 1919).

Accanto a tali casi familiari di idroftalmo esistono anche osservazioni di cosiddetti casi solitari. La prevalenza del sesso maschile tra i colpiti, notata per le casistiche raccolte in base ai soli dati clinici ed indipendentemente da un'indagine genealogica, è stata confermata anche per i casi con accertata familiarità (cfr. tabella n. 3).

Tab. 3

Autore	Maschi	Femmine
Brons (1937)	12	7
Custodis (cit. da Westerlund, 1944)	3	0
Jungken (cit. da Cresseri, 1944)	7	0
Kiehle e Clinton (cit. da Westerlund, 1944)	2 (gemelli)	0
Korte (cit. da Westerlund, 1944)	1	1
Ota (1936)	0	4
Reis (cit. da Westerlund, 1944)	3	0
Takagi e Oda (cit. da Westerlund, 1944)	2	6
Westerlund (1944)	12	11
Zahn (1924)	4	6
Totale	46 (57%)	35 (43%)

Che alla base dell'idroftalmo stia una specifica costituzione idiotipica è innanzitutto dimostrato dalle ricerche sui gemelli: i casi di coppie gemellari con soggetti colpiti risultanti dalla letteratura si possono così riassumere:

Autore	Coppie gemellari	
	MZ	DZ
Brons (1937)	—	disc.
Castelli (1940)	disc.	—
Grebe (cit. da Westerlund, 1944)	conc.	—
Kiehle e coll. (1934)	conc.	—
Purtscher (cit. da Gedda, 1951)	conc.	—
Westerlund (1944)	—	disc.
Westerlund (1944)	—	disc.

In complesso nelle coppie gemellari monozigotiche si ha in genere concordanza (3 su 4), mentre nelle dizigotiche si ha discordanza: ciò è altamente suggestivo per una specifica determinazione idiotipica della forma.

Circa le modalità della trasmissione ereditaria si possono fare rilievi preliminari.

Innanzitutto esperimenti genetici sul coniglio poterono stabilire l'andamento recessivo della forma (Vogt, 1919; Franceschetti, 1934). Dall'incrocio di due animali con idroftalmo si otteneva prole tutta colpita, mentre dall'incrocio di un animale ammalato con uno sano i diretti discendenti erano fenotipicamente sani, ma trasmettitori del fattore patologico, in quanto dall'incrocio di tali conigli tra loro si ottenne il 25% di animali con idroftalmo.

Sembra assai probabile che anche per l'idroftalmo dell'uomo si tratti di forma ereditariamente trasmissibile a tipo recessivo: lo provano le seguenti constatazioni:

1) la frequente consanguineità riscontrata tra gli ascendenti dei malati quale risulta dalle osservazioni di Brons (1937) (nel 44% dei casi), di Cogan (1935), di Cresseri e Beccherle (1944, 1945), di Dürr Schlegtendal (1889), di Laqueur (1903) (nel 38% dei casi), di Ota (1936), di Pimentel (1941), di Spratt (1913), di Takagi e Oda (1944), di Waardenburg (1932) (nel 10-15% dei casi), di Westerlund (1944) (nel 9%), di Zahn (1924) (nel 10%).

Seefelder (1906) attribuisce invece scarsa importanza alla consanguineità, riscontrata solo in uno dei 47 casi da lui raccolti; le differenze tra i valori riferiti dai diversi AA. possono abbastanza agevolmente essere spiegate tenendo presente quanto vari siano stati i criteri usati nella raccolta e nella valutazione dei dati, avendo alcuni spinto l'indagine genealogica sino a lontane generazioni, così da svelare anche consanguineità di grado poco elevato, mentre altri si sono limitati a tenere conto, per la minore estensione della loro ricerca, solo delle consanguineità più strette.

2) La constatazione che la malattia si manifesta in più figli di genitori non affetti (Brons, 1937; Cresseri e Beccherle, 1944; 1945; Griffith e Savin, cit. da Sorsby, 1951; Westerlund, 1944; 1947).

Risultano dalla letteratura anche rari casi di diretta trasmissione, per sole due generazioni (Argyll-Robertson, 1891; Bodni e coll., cit. da Westerlund, 1944; Brons, 1937); tale particolare comportamento viene interpretato come conseguenza del matrimonio tra un omozigote recessivo ed un eterozigote. Non è tuttavia da escludere possa trattarsi

di forme univoche dal punto di vista clinico, ma diverse nella loro determinazione idiopica (Gianferrari, 1952).

Nella massima parte dei casi sinora studiati l'idroftalmo è tuttavia apparso come una forma ereditaria nettamente recessiva monomera: la penetranza si aggirerebbe secondo Westerlund (1947) intorno al 40%.

#### Ricerche personali sull'idroftalmo

Allo scopo di individuare e di esaminare tutti gli ammalati di idroftalmo ancora viventi al momento della ricerca, il Direttore di Sezione per l'Oculistica del Centro di Studi di Genetica umana di Milano, prof. Galeazzi, si è recato nei paesi di B. e di P. ed Al. onde controllare ed aggiornare i dati clinici. Le notizie relative ai pazienti deceduti vennero tratte o dalle cartelle cliniche esistenti presso l'Istituto dei Ciechi di Milano (diagnosi Prof. Denti) o fornite dal medico del paese, dal Parroco e dai familiari.

Individuati gli ammalati di idroftalmo, si è proceduto alla raccolta dei dati necessari per la costruzione delle tavole genealogiche allegate, sulla base dei registri dell'ufficio anagrafico comunale e dei libri della Chiesa. Le tavole (tavola 1 e tavola 2) rappresentano un estratto di quelle assai più estese che vennero tracciate in un primo tempo sulla base dei dati raccolti, riferentisi all'intera popolazione dei suddetti paesi.

Riferiamo innanzitutto le notizie cliniche relative agli individui riportati nella tavola 1 per il paese di B.:

A.B.A., n. 12, gen. XI (diagnosi Prof. Galeazzi)

OO: idroftalmo.

OD: idroftalmo lievissimo

OS: idroftalmo accentuato e tensione elevata.

A.B.A., n. 11, gen. XI (diagnosi Prof. Galeazzi).

OO: idroftalmo.

OD: idroftalmo e tensione elevata.

OS: idroftalmo più accentuato e tensione elevata.

A.B.O., n. 10, gen. XI (diagnosi Prof. Galeazzi)

OO: idroftalmo

OD: atrofico

OS: idroftalmo

B.A., n. 23, gen. X (notizie dai familiari)

OO: probabile idroftalmo (cieco dai primi anni di vita).

B.C., n. 21, gen. X (diagnosi Prof. Galeazzi)

OO: idroftalmo.

OD: occhio idroftalmico, megalocornea completamente opacata, esito di iridociclite, ipotonia.

OS: anoftalmo chirurgico.

B.G.M., n. 17, gen. X (diagnosi Prof. Galeazzi)

OO: idroftalmo.

OD: anoftalmo chirurgico.

OS: idroftalmo di alto grado; stafiloma intercalare in corrispondenza di ore 12, cataratta atrofica lussata.

N.G., n. 14, gen. IX (diagnosi Prof. Galeazzi)

OO: idroftalmo.

OD: bulbo ipotonico, con cornea leucomatosa del diametro di ca. 5 mm.

OS: moncone da exenteratio oculi.

R.M., n. 9, gen. IX (notizie dai familiari)

OO: probabile idroftalmo (completa cecità).

R.G.B., n. 7, gen. IX (notizie dai familiari)

OO: probabile idroftalmo (completa cecità).

A.D., n. 28, gen. VIII (notizie dai familiari)

OO: probabile idroftalmo (cecità progressiva che divenne in seguito completa).

C.M.T., n. 1, gen. VIII (notizie dai familiari)

OO: probabile idroftalmo (cieca dai primi anni di vita).

I dati clinici degli individui del paese di P., riportati nella tavola n. 2 ed affetti da idroftalmo, sono i seguenti:

V.G., n. 46, gen. VIII (diagnosi Prof. Denti)

OO: idroftalmo.

V.G., n. 43, gen. VIII (diagnosi Prof. Denti)

OO: idroftalmo.

P.A., n. 15, gen. VIII (diagnosi Prof. Denti)

OO: idroftalmo di alto grado con stafilomi intercalari, cornee leucomatose.

OD: percezione della luce.

OS: manca la percezione della luce.

P.E., n. 13, gen. VIII (diagnosi Prof. Denti)

OO: idroftalmo.

P.G., n. 36, gen. VII (notizie dai familiari)

OO: probabile idroftalmo (cieco dai primi anni di vita).

### Analisi genetica

Dal complesso delle indagini genealogiche condotte nei paesi di B. e di P. risultano in totale 9 famiglie con perlomeno uno dei figli colpiti da idroftalmo: in tutti i 9 casi entrambi i genitori sono fenotipicamente sani (matrimonio concordante negativo).

Il rapporto dei sessi tra i soggetti affetti è di 7 femmine contro 9 maschi; esiste pertanto una certa prevalenza, anche se non significativa, del sesso maschile, ciò che è in accordo con quanto noto dalla letteratura.

Consanguineità venne osservata in 4 famiglie su 9 (44%) e più precisamente in due

---

famiglie (cons. IV grado, con 3 figli affetti su 4, XI gen.; cons. II-III grado con 3 figli affetti su 12, X gen.) nel paese di B. e pure in due famiglie (cons. di III grado, con 2 figli affetti su 4, in VIII gen.; cons. III-IV grado con 1 figlio affetto su 6 in VII gen.) nel paese di P.

La frequenza da noi osservata dei matrimoni consanguinei tra i genitori dei soggetti colpiti è particolarmente elevata; ciò è molto probabilmente conseguenza del fatto che l'indagine è stata accuratamente estesa per elevato numero di generazioni, potendosi così mettere in luce anche rapporti di consanguineità di grado non molto stretto.

Disponendo dei dati completi riferentisi all'intera popolazione dei paesi indagati, al momento della ricerca, abbiamo potuto applicare per il computo delle proporzioni mendeliane il metodo dei fratelli di Weinberg (cfr. tabella n. 4).

Tab. 4

Paese	famiglia n.	n. dei figli $s_1$	n. dei figli ammalati $x_1$	n. dei fratelli degli ammalati $x_1 (s_1 - 1)$	n. dei fratelli ammalati degli ammalati $x_1 (x_1 - 1)$
B.	1	5	1	4	0
	2	3	1	2	0
	3	4	2	6	2
	4	4	1	3	0
	5	12	3	33	6
	6	4	3	9	6
P.	1	6	1	5	0
	2	7	2	12	2
	3	4	2	6	2
Totale	9	49	16	80	18

$$P = 100 \frac{\sum x_1 (x_1 - 1)}{\sum x_1 (s_1 - 1)} = 22,5 \quad \text{errore standard} = \pm \sqrt{\frac{P \cdot (100 - P)}{\sum s_1 - \sum F}} = \pm 6,6$$

Dall'analisi soprariportata, nonchè dalla notevole frequenza di matrimoni consanguinei riscontrata tra i genitori degli ammalati, risulta pertanto che l'idroftalmo si trasmette come carattere recessivo monomero: la penetranza è assai elevata (90-100%).

#### Notizie sull'eziologia, la patogenesi e sulla trasmissione ereditaria della cataratta congenita

La cataratta congenita può essere conseguenza di anomalie di sviluppo, tali da portare ad un opacamento delle fibre lenticolari del cristallino. Le opacità che ne derivano possono essere limitate alla capsula, agli elementi lenticolari od interessare ambedue contemporaneamente. A volte sono circoscritte (cataratte parziali), a volte invece estese a tutto



il cristallino (cataratte totali): ne deriva che varia è la morfologia della cataratta congenita, distinguendosi una cataratta polare anteriore ed una posteriore, una cataratta piramidale ed una fusiforme, una cataratta centrale ed una nucleare, una totale ed una zonulare, quest'ultima tuttavia non accertata come congenita.

Spesso la diagnosi non viene posta che all'inizio dell'età scolastica, evidenziandosi allora, in rapporto con le necessità del soggetto, il disturbo visivo.

Nella grande maggioranza dei casi l'affezione è bilaterale; la sua progressione avviene con grande lentezza.

Circa l'eziologia, in questi ultimi anni si è voluta attribuire importanza, da parte specialmente di AA. anglosassoni, ad infezioni rubeoliche verificatesi nella madre nei primi mesi di gravidanza.

Lo studio genetico ha permesso di accertare come la cataratta congenita si trasmetta ereditariamente: nel maggior numero di casi si è rilevata una trasmissione a tipo dominante (Bücklers, 1938; Enslin, 1907; Fleischer, 1914, 1918; Harman, 1909; Meissner, 1933; Nettleship, 1909; Schickedanz, 1923; Scullica, 1932; Vogt, 1931; Waardenburg, 1932; Ziegler e Griscom, 1915; Ziegler, Lewis e Griscom, 1915); alcuni ceppi farebbero eccezione con trasmissione di tipo recessivo autosomale (Marinesco, 1927; Pisenti, 1900; Saebo, 1949) od anche recessivo legato al sesso (Albertsma, 1934; Stieren, 1907).

Risulta dunque che anche la cataratta congenita, come numerose altre forme morbose, si trasmette ereditariamente secondo schemi diversi. Ciò è in accordo con i risultati della Genetica generale: è ben noto infatti che geni localizzati in cromosomi diversi possono influenzare, anche in analoghe condizioni ambientali, caratteri a volte difficilmente distinguibili.

È da porsi il problema se anche per la cataratta congenita, la considerazione del sintomo genetico possa essere utile per la diagnosi e la classificazione, tenuto presente che forme idiotipicamente diverse debbono essersi originate attraverso meccanismi fenogenetici diversi, in momenti sensibili distinti e che, di conseguenza, diversi dovranno pur essere i provvedimenti profilattici e terapeutici adatti (Gianferrari, 1952).

#### Ricerche personali sui casi con diagnosi di cataratta congenita nei paesi di P. ed A.

Per un gruppo di soggetti dei paesi di P. e di A. è stata formulata diagnosi di cataratta congenita.

##### *Paese di P.*

M.G., n. 16, gen. IX (diagnosi Prof. Galeazzi)

OO: cataratta congenita.

M.G., n. 15, gen. IX (diagnosi Prof. Galeazzi)

OO: cataratta congenita.

V.M., n. 11, gen. IX (diagnosi Prof. Galeazzi e Dr. Paganoni)

OO: cataratta congenita.

V.L., n. 5, gen. IX (diagnosi Prof. Denti)

OO: cataratta congenita, nistagmo oscillatorio di modico grado. Fundus inesplorabile.

---

V.M., n. 4, gen. IX (diagnosi Prof. Denti)

OO: cataratta congenita.

V. (?), n. 40, gen. VIII (notizie dai familiari)

OO: visus ridotto da causa imprecisata.

P.G., n. 3, gen. VIII (diagnosi Prof. Denti)

OO: cataratta congenita o precoce: nistagmo oscillatorio di modico grado e strabismo convergente concomitante.

OS: cataratta secondaria. Fundus inesplorabile per abbondanti residui capsulari.

B.G., n. 55, gen. VI (notizie dai familiari)

OO: cieco dalla nascita.

Paese di Al.

M.L., n. 52, gen. VIII (diagnosi Prof. Denti)

OO: cataratta congenita, nistagmo oscillatorio, strabismo convergente alternante.

OS: strabismo convergente abituale. Fundus inesplorabile.

M.D., n. 51, gen. VIII (diagnosi Prof. Denti)

OO: cataratta congenita, lieve nistagmo rotatorio; strabismo convergente.

### Analisi genetica

Dal complesso delle indagini genealogiche condotte nei paesi di P. e di Al. risultano in totale 6 famiglie con perlomeno un figlio con diagnosi di cataratta congenita; in 5 di esse i genitori sono entrambi fenotipicamente sani; per una coppia (n. 87-88 di V generazione) non si hanno dati sicuri. Nella totalità dei casi controllati si tratta pertanto di matrimoni concordanti negativi.

Il rapporto dei sessi nei soggetti affetti è di 4 maschi contro 5 femmine. In 4 su 9 casi la cataratta congenita si accompagna a nistagmo. È noto come il nistagmo in tali condizioni possa essere secondario, ma possa anche essere ritenuto consecutivo ad ipoplasia foveale.

Tab. 5

Paese	famiglia n.	n. dei figli $s_1$	n. dei figli ammalati $x_1$	n. dei fratelli degli ammalati $x_1 (s_1-1)$	n. dei fratelli ammalati degli ammalati $x_1 (x_1-1)$
P.	1	2	1	1	0
	2	5	1	4	0
Al.	3	7	2	12	2
P.	4	5	2	8	2
	5	3	1	2	0
	6	3	2	4	2
Totale	6	25	9	31	6

$$P = 100 \frac{\sum x_1 (x_1 - 1)}{\sum x_1 (s_1 - 1)} = 19,3 \quad \text{errore standard} = \pm \sqrt{\frac{P \cdot 100 - P}{\sum s_1 - \sum F}} = \pm 9,0$$

Consanguineità venne osservata in uno dei sei matrimoni (cons. IV grado, con 2 figli affetti su 5, VIII generazione) (16%).

Disponendo dei dati completi riferentisi all'intera popolazione dei due paesi indagati, al momento della ricerca, abbiamo potuto applicare per il computo delle proporzioni mendeliane il metodo dei fratelli di Weinberg (cfr. tabella n. 5).

Dalla mancata costatazione di casi di diretta trasmissione e dai risultati dell'analisi soprariportata, risulta pertanto che nel caso presente la cataratta congenita si trasmette ereditariamente come carattere recessivo monomero con penetranza relativamente ridotta (70-90%).

#### Considerazioni critiche sui casi con diagnosi di cataratta congenita osservati nei paesi di P. ed Al.

Nella precedente analisi i casi per i quali era stata posta diagnosi di cataratta congenita vennero ritenuti come realmente affetti da tale forma. Ci si può porre ora il problema se tali casi non fossero complicanze tardive di un idroftalmo, poichè non sempre le ricerche cliniche, per necessità di luogo e di tempo, poterono venir condotte in modo tale da render possibile una sicura discriminazione tra le due forme.

È noto come la cataratta possa essere talora un aspetto particolare di altre anomalie congenite ereditarie dell'occhio (microftalmo, aniridia, ecc.) o anche, come già detto, solo una complicanza tardiva dell'idroftalmo: comune al microftalmo, all'aniridia come all'idroftalmo sarebbe infatti una disgenesia dell'angolo iridocorneale. Alcuni AA. avanzano appunto una distinzione tra idroftalmo « puro » ed idroftalmo accompagnato da altre malformazioni. Si può ricordare a tale proposito quanto affermava Gallenga (1885): « È possibile che molti casi di idroftalmo sfuggano alle nostre indagini, perchè nel periodo iniziale della malattia svaniscono le cause del maggiore sviluppo: ne restano però le tracce in quei globi oculari che cadono sotto la nostra osservazione per cataratta precoce complicata da straordinaria ampiezza della cornea e della camera con tremolio dell'iride, ecc. ». La cataratta può infatti clinicamente complicare sia uno stato ipertensivo del bulbo in generale (glaucoma, irite ipertensiva) sia un idroftalmo « complicato », accompagnantesi cioè con ipertensione, processi infiammatori e quindi a decorso più severo.

Ci si può porre pertanto il problema se nel caso nostro la cataratta congenita o precoce possa costituire complicanza di un idroftalmo o elemento unico di un idroftalmo latente o guarito.

A favore di tale ipotesi stanno, oltre i riferimenti clinici citati, le seguenti considerazioni genetiche e genealogiche: mentre nella maggior parte dei casi la cataratta congenita è dominante, in tutti i casi di P. e di Al. essa appare recessiva; inoltre, gli individui diagnosticati come affetti da cataratta congenita appartengono in genere alle stesse linee tarate e risalgono agli stessi probabili idiovarianti che per l'idroftalmo (cfr. tavola 2).

A favore dell'ipotesi che si tratti invece realmente di cataratta congenita stanno:

1) la frequente concomitanza con nistagmo, non riscontrato nei nostri soggetti affetti da idroftalmo;

2) la bilateralità di manifestazione, constatata con certezza in pressochè tutti i casi;

3) l'assenza di famiglie nelle quali si riscontrino contemporaneamente fratelli affetti da idroftalmo e fratelli affetti da cataratta congenita;

4) soprattutto, le autorevoli diagnosi dei prof.ri Denti e Galeazzi.

Per tale complesso di considerazioni abbiamo preferito tenere distinti nell'indagine e nell'analisi i casi di idroftalmo da quelli diagnosticati come cataratta congenita.

#### Individuazione di linee tarate e ricerca degli idiovarianti

Accertate le modalità di trasmissione ereditaria sia per l'idroftalmo (recessivo monomero autosomale), sia per la cataratta congenita (pure recessiva monomera autosomale, nel caso presente), si è proceduto alla ricerca nelle tavole genealogiche compilate sulla popolazione di B. (tavola n. 1) e di P. ed Al. (tavola n. 2) delle linee tarate rispettivamente per idroftalmo e per cataratta congenita.

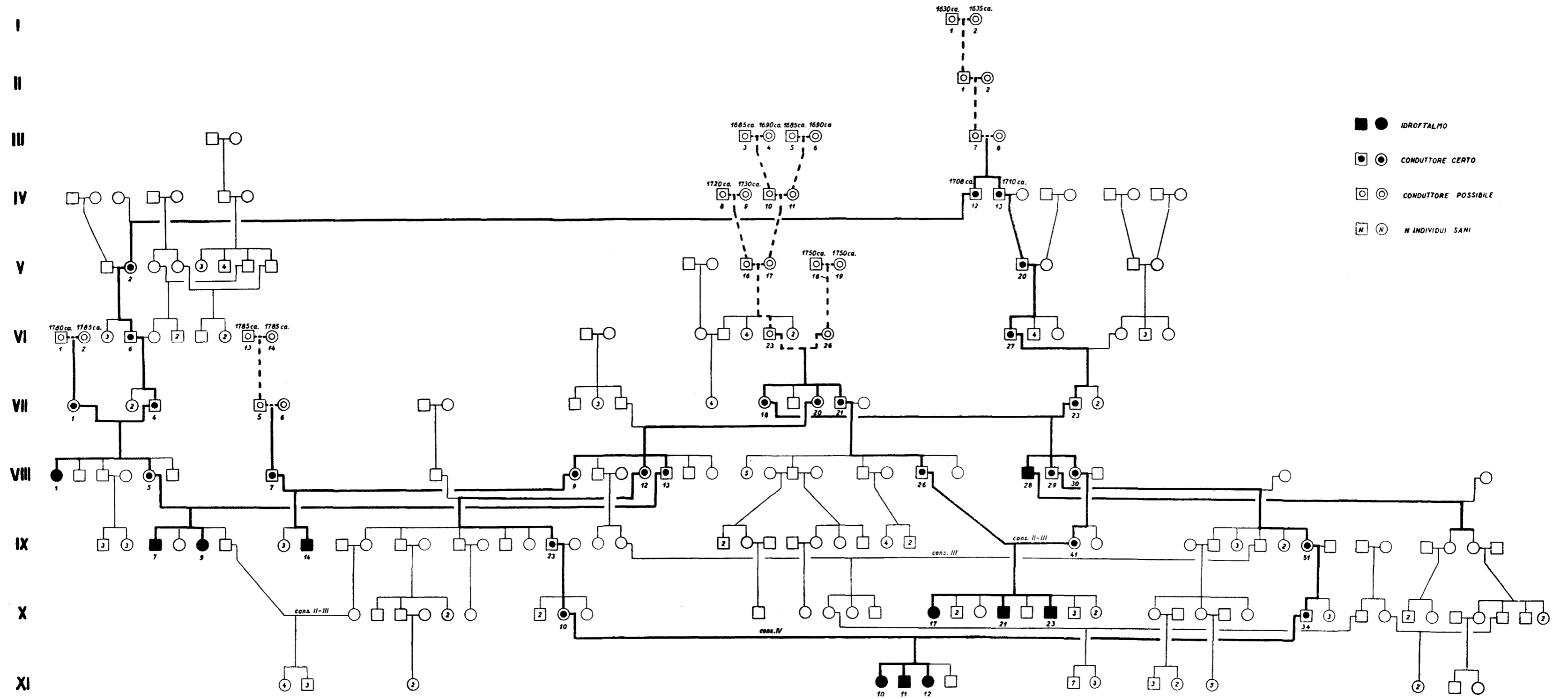
Evidentemente, date le caratteristiche di trasmissione ereditaria delle forme, ogni soggetto colpito deve essere considerato come un omozigote (RR) per il fattore in questione, ed entrambi i suoi genitori sani come eterozigoti (DR), cioè come conduttori del carattere. Oltre la ricerca delle linee tarate, venne tentata per i paesi di B. e di P. l'individuazione dei probabili idiovarianti per idroftalmo e per cataratta congenita.

È a tale proposito opportuno ricordare come da ricerche eseguite su vegetali e su animali risulti che l'idiovariazione può intervenire in uno stadio qualsiasi dell'ontogenesi; ove essa abbia luogo prima della divisione goniale, dal medesimo individuo potranno essere generati più discendenti mutati. Si deve tuttavia ammettere che in genere la mutazione avvenga durante la riduzione maturativa, come sarebbe confermato anche dalle ricerche sperimentali con agenti mutageni: infatti nella maggior parte dei casi i mutanti spontanei ci sono apparsi rappresentati da un solo soggetto. Non è tuttavia da escludersi che la mutazione, ancorchè comparsa in un solo individuo, non sia avvenuta, anzichè durante la meiosi, in istadi precedenti; accade infatti con grandissima frequenza che numerosi elementi germinali, tra quelli derivati dalle successive divisioni di un gonio, non arrivino all'anfimissi.

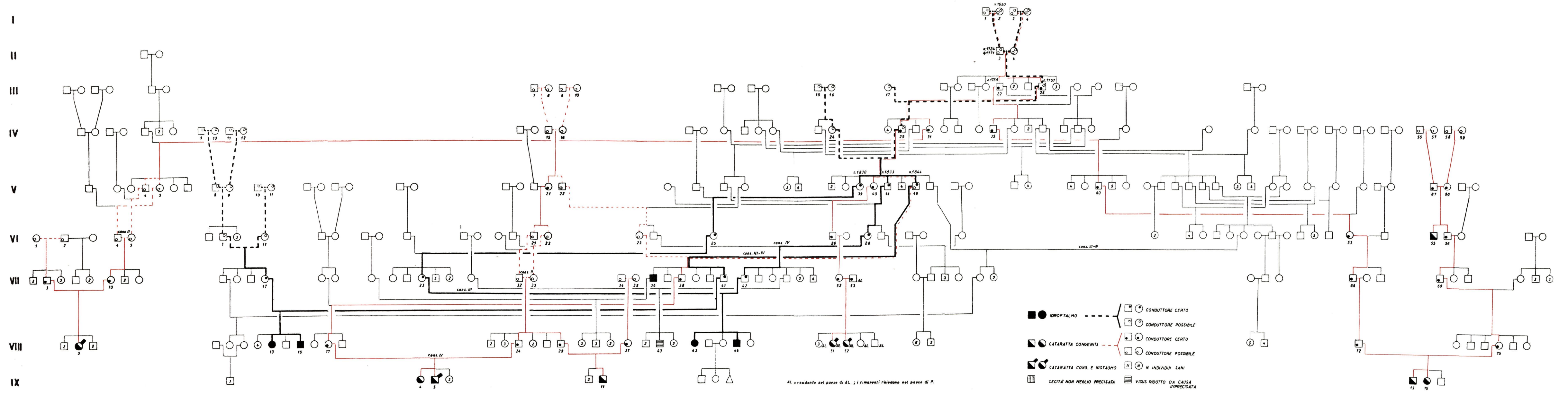
Per il paese di B. vennero individuate 5 linee tarate per idroftalmo, delle quali 2 possono venire ricondotte a due soggetti (i fratelli n. 12 (1708) e n. 13 (1710) di IV gen.) che debbono essere ritenuti eterozigoti certi. Il primo eterozigote deve essere perlomeno uno dei loro genitori e il probabile idiovariante deve essere un individuo di una generazione precedente (verso la metà del sec. XVII).

Per il paese di P. nei confronti dell'idroftalmo sono state individuate 4 linee tarate, di cui 3 risalgono ai tre fratelli n. 39 (1830), 41 (1833), 46 (1844), di V gen., sicuramente eterozigoti; il primo eterozigote deve essere o l'uno dei genitori o un ascendente di generazione più lontana; il probabile idiovariante deve essere un soggetto di una generazione antecedente il primo eterozigote.

Per i paesi di P. e di Al. nei confronti della cataratta congenita sono state individuate 10 linee tarate, di cui 4 possono venire ricondotte a due fratelli (n. 22 (1758) e n. 26 (1767) di III gen.) che debbono essere considerati sicuramente eterozigoti per il fattore



L. GIANFERRARI, A. CRESSERI e A. MALTARELLO



L. GIANFERRARI, A. CRESSERI e A. MALTARELLO

per la cataratta congenita: al solito il primo eterozigote deve essere l'uno dei genitori o un soggetto di generazione più lontana; il probabile idiovariante deve essere un soggetto appartenente ad una generazione antecedente a quella del primo eterozigote.

### Conclusioni

L'insieme delle indagini genealogiche condotte sulla popolazione dei paesi di B. e di P. ed Al. ci ha permesso di giungere alle seguenti conclusioni:

- 1) conferma della trasmissione autosomale recessiva monomera dell'idroftalmo, con penetranza elevata;
- 2) individuazione di una forma di cataratta congenita a trasmissione ereditaria autosomale recessiva monomera, con penetranza relativamente ridotta;
- 3) individuazione nei paesi di B. e di P. delle linee tarate per idroftalmo o per cataratta congenita;
- 4) individuazione dei primi eterozigoti certi per idroftalmo nel paese di B. e per idroftalmo e per cataratta congenita nel paese di P.: essi risalgono alla prima metà del 1700;
- 5) probabile individuazione del momento di insorgenza della idiovariazione a due o tre generazioni in precedenza, quindi verso la metà del XVII secolo.

### Bibliografia

- ANDERSON: *Un. Press.*, Cambridge, 1939.  
ANGELUCCI: *rec. Ann. di Ott.*, 550, 1893.  
ARGYLL-ROBERTSON: *Trans. Ophth. Soc. Ophth. U. Kingd.* 239, 1891.  
BELL: (cit. da Gallenga), *Genetics in Ophth.* 71, 1952.  
BODNI e COLL.: (cit. da Westerlund), *Acta Ophth.* 21, 330, 1944.  
BRONS: *Diss Tübingen*, 1937.  
BÜCKLERS: *Handb. der Erbrankheiten, Erbleiden des Auges*, 4. Leipzig, Thieme, 1938.  
— *Handb. der Erbrankheiten*, 5. Leipzig, Thieme, 1938.  
CASTELLI, *Ann. d'Ott.*, 68, 801, 1940.  
COGAN: *New England Ophth. Soc.* 1934.  
— *Am. J. of Ophth.*, 557, 1935.  
COLOMB: (cit. da Gallenga), *Idroftalmo*, Fr.lli Pozzo Salvati, Torino, 1952.  
CRESSERI e BECCHERLE: *Ist. Lombardo di Scienze e Lettere. Rendiconti cl. di Scienze*, 78, 472, 1944-45.  
CUSTODIS: (cit. da Westerlund), *Acta Ophth.*, 21, 330, 1944.  
DE GAMA PINTO: (cit. da Westerlund), *Acta Ophth.*, 21, 330, 1944.  
DUBOIS-PULSEN: (cit. da Gallenga), *Idroftalmo*, Fr.lli Pozzo Salvati, Torino, 1952.  
DÜRR SCHLEGENDAL: *Graefes Arch. f. Ophth.*, 35, II, 88, 1889.  
ENSLIN: *Dtsch. med. Wochr.* 33, 1898, 1907.  
FLEISCHER: *Klin. Monats. f. Aug.* 92, 255, 1934.  
— *Vers. Ophth. Ges.*, 1916.  
— *Graefes Arch.*, 96, 1918.  
FRANCESCETTI: *Zeitsch., f. Aug.*, 83, 36, 1934.  
GALLENCA C.: *Ann. d'Ott.*, 322, 1885.  
GALLENCA R.: *Idroftalmo*, Fr.lli Pozzo Salvati, Torino, 1952.  
GEDDA L.: *Studio dei Gemelli*, Roma, Orizzonte Medico, 1931.  
GIANFERRARI: *Acta Ge. Me. Ge.*, I, 113, 1952.  
GOLDMANN: *Ophthalmologica*, 114, 81, 1947.  
GREBE: (cit. da Westerlund), *Acta Ophth.*, 21, 330, 1944.
-

- GRIFFITH e SAVIN: (cit. da Sorbsy), *Genetics in Opth.*, 76, 1951.  
 GROSS: rec. *Ann. d'Ocul.*, 118, 148, 1897.  
 HALBERTSMA: *Klin. Mbl. Augenheilk.*, 80, 794, 1928.  
 HARMAN: *Trans. Opth. Soc. U. Kingd.*, 29, 1909.  
 JAENSCH: *Graefe's Arch. f. Opth.*, 118, 21, 1927.  
 JAUERNIG: *Klin. Mbl. Augenhk.*, 1937.  
 JOHNSON: *Trans. Amer. Opth. Soc.*, 8, 308, 1898.  
 JUNGKEN: (cit. da Cresseri e Beccherle), *Ist. Lombardo di Scienze e Lettere. Rendiconti cl. di Scienze.* 1944, 1945.  
 KIEHLE e CLINTON: (cit. da Westerlund), *Acta Opth.*, 21, 330, 1944.  
 KIEHLE e PUGMINE: *Arch. of Opth.*, 12, 751, 1934.  
 KLUYSKENS: *Bull. Soc. Belge d'Opth.*, 94, 5, 1950.  
 KORTE: (cit. da Westerlund), *Acta Opth.*, 21, 330, 1944.  
 KUNZMAN: (cit. da Lagrange), *Relazione della Soc. Franc. d'Opth.*, 1925.  
 LAQUEUR: 1903 (cit. da Westerlund), *Acta Opth.*, 21, 330, 1944.  
 MARINESCO e COLL.: *Bull. Soc. Roum. de Neur. etc.*, 4, 1927.  
 MEISSNER: *Ztschr. Augenhk.*, 9, 1933.  
 MURALT: (cit. da Westerlund), *Acta Opth.*, 21, 330, 1944.  
 NETTLESHIP: *Royal London Opth. Hosp. reports*, 16, 1905.  
 — *Ibid.*, 29, 1909.  
 OTA: *Rec. Zent. f. d. g. Opth.*, 35, 135, 1936.  
 PIMENTEL: *Opth.*, 2, 329, 1941.  
 PISENTI: *Ann. Ocul.*, 123, 1900.  
 PLOCHER: (cit. da Gallenga), *Genetics in Opth.*, 79, 1951.  
 PURTSCHER: (cit. da Gedda), *Studio dei Gemelli*, 1951.  
 REIS: (cit. da Westerlund), *Acta Opth.*, 21, 330, 1944.  
 ROOY: (cit. da Westerlund), *Acta Opth.*, 21, 330, 1944.  
 ROSENMEYER: *Zentralb. f. prakt. Augenh.*, 30, 70, 1906.  
 SAEBO: *Brit. J. Opth.*, 33, 601, 1949.  
 SCHICKEDANZ: *Mbl. Augenhk.*, 70, 401, 1923.  
 SCHLUSSELE: (cit. da Westerlund), *Acta Opth.*, 21, 330, 1944.  
 SCULLICA: *Boll. Soc. Ital. Pediatr.*, 2, 1933.  
 SOURDILLE: *Bull. Men. Soc. franc. d'Opth.*, 39, 229, 1925.  
 SPRATT: *J. Am. Med. Ass.*, 61, 2, 1110, 1913.  
 STIEREN: *The Ophthalm. Record*, 16, 1907.  
 STOKES: *Arch. of Opth.*, 24, 885, 1940.  
 TAKAGI e ODA: (cit. da Westerlund), *Acta Opth.*, 21, 330, 1944.  
 VENNEMAN: rec. *Ann. Ocul.*, 137, 1902.  
 VON AMMON: 1907 (cit. da Westerlund), *Acta Opth.*, 21, 330, 1944.  
 VOGT: *Klin. Monats. f. Augenh.*, 63, 233, 1919.  
 — *Klin. Mbl. Augenh.*, 87, 1931.  
 WALSH: WILLIAMS & WILKINS C.: Baltimore, 408, 1947.  
 WAARDENBURG: *Klin. Mbl. Augenh.*, 73, 1932.  
 — 1942 (cit. da Cresseri e Beccherle), *Klin. Monats. f. Augenh.*, 92, 29, 1944.  
 WALLENBERG: rec. *Klin. Monats. f. Augenh.*, 48, 495, 1910.  
 WEEKERS: *Bull. Soc. Belge d'Opth.*, 258, 1950.  
 WESTERLUND: *Copenhagen: Munksgaard*, 1947, *Acta Opth.*, 21, 330, 1944.  
 ZAHN: 1924 (cit. da Westerlund), *Acta Opth.*, 21, 330, 1944.  
 ZEEMANN: rec. *Arch. d'Opth.*, 696, 1919.  
 ZIEGLER & GRISCOM: *Opth. Soc.*, 14, 356, 1915.  
 ZIEGLER, LEWIS & GRISCOM: *Trans. Amer. Opth. Soc.*, 14, 1915.  
 — *Zbl. Opth.*, 45, 196, 1915.
-



## RÉSUMÉ

L'ensemble des recherches généalogiques réalisées sur la population des pays de B., de P. et de Al. nous a permis d'arriver aux conclusions suivantes:

1) la transmission autosomale récessive monomère de l'hydrophthalmie, avec pénétrance élevée, a été confirmée;

2) on a mis en évidence une forme de cataracte congénitale à transmission héréditaire autosomale récessive monomère, avec pénétrance relativement modeste;

3) dans les pays de B. et de P. on a trouvé les lignes affectées par hydrophthalmie ou cataracte congénitale;

4) on a individué les premiers hétérozygotes certains pour l'hydrophthalmie dans les pays de B. et pour l'hydrophthalmie et la cataracte congénitale dans le pays de P.; ils remontent à la première moitié du 17<sup>o</sup>;

5) on a probablement individué le moment où l'idiovariation a commencé à deux ou trois générations précédentes, c'est-à-dire vers la moitié du 17<sup>o</sup> siècle.

## SUMMARY

From the whole of genealogical researches on the people of B., P. and Al. towns, we came to the following conclusions:

1) the monomeric recessive autosomal transmission of hydrophthalmos, with a high degree of penetration, has been confirmed;

2) a type of congenital cataract with monomeric recessive autosomal hereditary transmission, with a comparatively reduced degree of penetration, has been located;

3) in towns B. and P. affected lines of hydrophthalmos and congenital cataract have been located;

4) the first definite heterozygotes for hydrophthalmos in town B. and for hydrophthalmos and congenital cataract in town P. have been located: they date back to the first half of the 17th Century;

5) the date of idiovariation's inception has been located at about two or three generations before, or around the middle of the 17th Century.

## ZUSAMMENFASSUNG

Das Gesamtergebnis der Familienforschungen der Bevölkerung der Ortschaften B., P. und Al. gestattet uns, folgende Schlüsse zu ziehen:

1) Es bestätigt sich die rezessive, monomere, autosomalische Uebertragung des Hydrophthalmus (Augenwassersucht) mit erhöhter Verbreitung.

2) Man findet einen angeborenen Startyp mit erblicher autosomalischer, rezessiver monomerer Uebertragung und verhältnismässig verringerter Verbreitung.

3) In den Ortschaften B. und P. finden sich einige Sippen, die mit Augenwassersucht oder angeborenen Star behaftet sind.

4) In der Ortschaft B. finden sich die ersteren sicheren Heterozygoten für Hydrophthalmus und in der Ortschaft P. für Hydrophthalmus und angeborenen Star: sie gehen bis zur ersten Hälfte des 17<sup>ten</sup> Jahrh. zurück.

5) Man hat wahrscheinlich die Idiovariation 2 oder 3 Generationen früher; d. h. also gegen Mitte des 17<sup>ten</sup> Jahrh. gefunden.