

Sindrome OFD in un Maschio

Rilievi sulla Genetica della Sindrome OFD dall'Analisi di 33 Famiglie

G. Segni, A. Serra, R. Mastrangelo, G. Polidori, J. Massasso

SUMMARY

A case of OFD syndrome in a male is reported. The clinical features are described in detail. The genetical aspects of the syndrome are discussed on the basis of the analysis of 33 families from the recent literature. It appears that in the great majority of the cases so far known, the syndrome is due to a dominant probably X-linked gene, lethal in males and with complete penetrance in females. Of all cases 24% are sporadic. It seems likely that a few cases are due to a recessive autosomal gene. It is concluded that the reported patient is, with high probability, either a mutant or a case with hereditary recessive pattern.

Con il termine di sindrome oro-digito-facciale (OFD) è stato definito un complesso caratteristico di manifestazioni patologiche che interessano primariamente le regioni anatomiche indicate nella stessa denominazione e, secondariamente, anche altri apparati. In base alla statistica criticamente elaborata da Fuhrmann et al (1966) e tenendo conto di ulteriori dati della più recente letteratura a noi nota (Dittmer, 1967; Dodge e Kernohan, 1967; Poradowska e Jaworska, 1967; Rimoin ed Edgerton, 1967), sono stati descritti a tutt'oggi 124 casi certi di tale sindrome, parecchi dei quali familiari. Rarissimi o addirittura eccezionali sembrerebbero i casi maschili. Non considerando quelli sui quali sono stati sollevati dei dubbi dagli stessi autori che li studiarono o da altri, in seguito al definirsi di più precisi criteri di classificazione clinica — quali i casi di Helbig (1958), di Kushnick et al (1963), di Doege et al (1964), di Hooft e Jongbloet (1964) e di Rimoin e Edgerton (1967) — parrebbero da ritenere come casi maschili di OFD i due riportati da Koberg e Schettler (1966), quello di cui riferiscono Wahrman et al (1966), quello descritto da Mandell et al (1967) ed infine il caso presentato da Poradowska e Jaworska (1967).¹

Data l'eccezionalità dei casi maschili di sindrome OFD, faremo oggetto del presente lavoro uno di questi, pervenuto recentemente alla nostra osservazione, cercando di portare un contributo anche alla discussione del problema genetico di detta sindrome.

¹ Cf. nota a pag. 564.

Caso Clinico

STORIA FAMILIARE

M. T. venne ricoverato nel nostro Istituto il 3.IV.1967 all'età di 13 giorni. Di sesso maschile, era nato da parto eutocico, a domicilio, da gravidanza non complicata e decorsa al termine.

L'età del padre e della madre alla nascita del paziente erano rispettivamente di 40 e 41 anni.

La madre del paziente, coniugata a 26 anni, ha avuto i primi tre figli maschi sani. Nel 1960 una quarta gravidanza era stata interrotta ad un mese e mezzo da un aborto spontaneo. Nel 1962 colpita da un fulmine mentre lavorava in campagna, dimessa dopo un breve ricovero dall'ospedale, presentò cefalea intensa, frequente perdita dell'equilibrio, parestesie ed indebolimento della forza muscolare.

Dopo due mesi iniziò una nuova gravidanza. Al secondo mese la madre soffrì un episodio febbrile della durata di circa una settimana non accompagnato da rash cutaneo ma la cui natura resta imprecisata non essendo stata visitata da alcun medico. La gravidanza terminò al nono mese con parto eutocico e nacque una bambina del peso di 3000 g, che presentava malformazioni multiple, cianosi intensa durante il pianto, dispnea grave, si alimentava con notevole difficoltà e non cresceva di peso. All'età di 14 mesi fu ricoverata all'Ospedale del Bambin Gesù (Roma) per una broncopolmonite.

Durante il ricovero venne messo in evidenza un rumore di soffio sistolico che si ascoltava con maggiore intensità al mesocardio e che si trasmetteva posteriormente. L'ECG mostrava modesti segni di ipertrofia ventricolare destra. La bambina aveva messo i primi denti ma non riusciva a camminare né a parlare. A ptosi palpebrale destra con fundus e mezzi diottrici normali, si associava piede equino varo a destra, un sesto dito completo sul margine laterale del quinto dito al piede sinistro, mancata ossificazione delle ossa del cranio la cui volta rimase pergameneacea fino all'exitus.

Successivamente la madre ebbe due aborti spontanei al terzo mese di gravidanza. Dall'ultima gravidanza è nato il nostro paziente.

DATI CLINICI E ANATOMOPATOLOGICI

All'esame obiettivo il soggetto si presentava in scadute condizioni di nutrizione, cute di colorito pallido con intensa cianosi periorale, ipoelastica, scarsamente idratata, desquamante al tronco e agli arti. Al momento del ricovero aveva peso 2700 g e circonferenza toracica 30 cm, facies ipopsichica e peculiare per rarità del capillizio, assenza completa delle ciglia e delle sopracciglia, rima palpebrale sinistra ristretta, labbro superiore retratto, naso a larga base di impianto (Figg. 1 e 2).

L'esame stomatologico mette in evidenza un frenulo mediano del labbro superiore ispessito ed ancorato che termina in un nodo fibroso sulla linea mediana della faccia interna del labbro superiore (Fig. 3). Il processo alveolare superiore mostra una modesta schisi bilaterale paramediana. Un accenno ad una simile fessura bilaterale paramediana è presente anche nella parte interna del labbro superiore (Fig. 4). Il palato duro è ogivale ma senza schisi. Il frenulo linguale mediano inferiore è ispessito. Frenuli laterali superiori ed inferiori non sono presenti. La lingua ancorata al pavimento della bocca è plurilobata bilateralmente. Si notano escrescenze di colore bianco-giallastro a superficie irregolare in corrispondenza dei solchi interlobari.

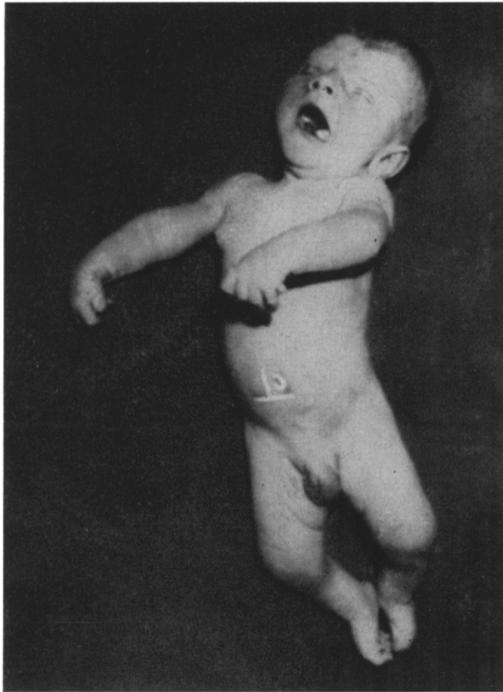


Fig. 1. T. M. in atteggiamento abituale di ipertonìa: arti superiori estesi ed intraruotati, dita delle mani in flessione, piedi in equino-varismo



Fig. 2. T.M.: facies ipopsichica, alopecia del capilizio, assenza completa delle ciglia e delle sopracciglia; rima palpebrale sinistra ristretta; naso a larga base di impianto; labbro superiore retratto

È presente polidattilia bilaterale delle mani e dei piedi. Le extra-dita della mano hanno un impianto quasi pedunculato mentre quelle dei piedi presentano una larga base di impianto. Le dita mantengono in riposo un atteggiamento di flessione.

Nella mano sinistra dal lato ulnare del V dito si nota la presenza di un VI dito. Il pollice in flessione ed in adduzione è ricoperto dalle altre dita flesse. Modesta clinodattilia, del V e del VI dito (Fig. 5).

Nella mano destra, un VI dito è presente sul margine laterale del V dito. Il II dito accavalla il III.

Nei piedi, le dita soprannumerarie sono poste sul margine laterale del V dito. Piede varo bilaterale (Fig. 6). L'esame radiologico segnala inoltre un incurvamento delle diafisi tibiali da ambo i lati.

All'esame dell'apparato respiratorio si nota polipnea e dispnea con pause apnoiche della durata di 20-30 secondi; nulla però di particolare all'ascoltazione. Episodi di cianosi intensa e dispnea con crisi di apnea si ripetono dalla nascita.

Il cuore ha toni cardiaci validi con presenza di soffio olosistolico di intensità 2/6, ben ascoltabile su tutto il mesocardio e sul focolaio della polmonare. L'immagine cardiaca appare all'esame radiologico nei limiti della norma. Il mediastino superiore è lievemente al-

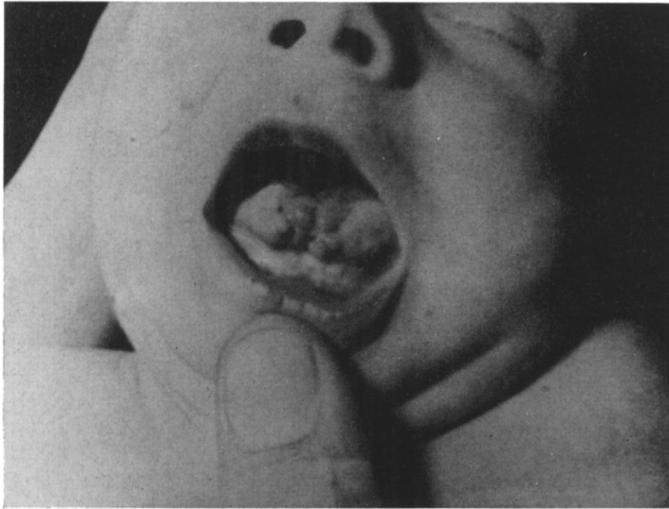


Fig. 3. T. M.: nodo fibroso mediano della faccia interna del labbro superiore; lingua plurilobata

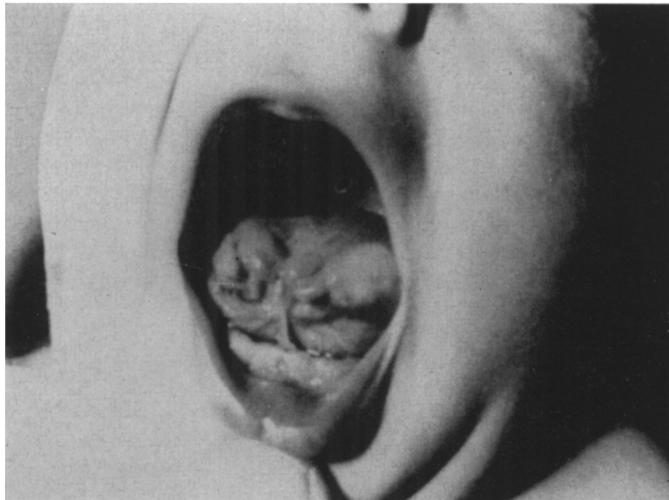


Fig. 4. T. M.: accenno ad una fessura bilaterale paramediana della parte interna del labbro superiore; frenulo linguale ispessito, che ancora la lingua al pavimento della bocca; lingua plurilobata con escrescenze a superficie irregolare in corrispondenza dei solchi interlobari



Fig. 5. T. M.: mano sinistra: un sesto dito ad impianto quasi pedunculato è presente sul lato ulnare del V dito; il pollice in flessione ed adduzione è ricoperto dalle altre dita; modesta clinodattilia del V e VI dito



Fig. 6. T. M., estremità inferiori: dita soprannumerarie, a larga base di impianto, poste sul margine del V dito

largato per modesta iperplasia timica. L'ECG dimostra un ritmo sinusale con frequenza 85 al minuto e segni di prevalenza elettrica ventricolare destra.

L'addome pianeggiante è trattabile, il fegato è a un centimetro e mezzo dall'arcata costale e la milza non si palpa.

L'apparato uro-genitale non mostra nulla di particolare eccetto una netta ipoplasia dell'asta con testicoli normalmente in sede (Fig. 7).

Si ha evidente ipertonìa dei quattro arti. Gli arti superiori vengono tenuti estesi ed intraruotati. È stata segnalata difficoltà nell'assunzione del latte dal seno materno mentre la somministrazione con il cucchiaino avviene con una certa regolarità.

Alla visita oculistica, il fundus appare normale, i mezzi diottrici trasparenti, si osserva strabismo divergente e riflesso fotomotore molto torpido.

Gli esami di laboratorio diedero i seguenti risultati:

Reazioni sierologiche negative.

Emoglobina alcali-resistente 73%.

Emoglobina 11.5% (17.9% g); G. R. 5 150 000/mmc; ematocrito 57% cc; G. B. 17 600, linfociti 62%, neutrofilo 3%, monociti 1%, eritroblasti basofili 2%.

Equilibrio acido base: pH 7.49; PCO₂ 27 mm Hg; bicarbonati 20.5 mEq/l; CO₂ totale 21.3 mEq/l;

Esame urina: albumina 0.25 g/l; sedimento: urati amorfi + + +, acido urico + + +, leucociti ben conservati +, batteri +.

Durante il ricovero durato 29 giorni il bambino ha continuato a presentare crisi asfittiche sempre più intense e prolungate seguite da polipnea. All'emitorace destro si potevano ap-

prezzare nella zona medio-apicale rantoli crepitanti, e respiro aspro e diffuso su tutto l'ambito polmonare. Il soffio cardiaco appariva aumentato d'intensità. Si manifestò anche una piodermite al torace e al volto. Comparve poi una gastroenterite con scariche semiliquide.

Il 2.V.1967 il paziente venne all'exitus nel corso di una crisi asfittica.

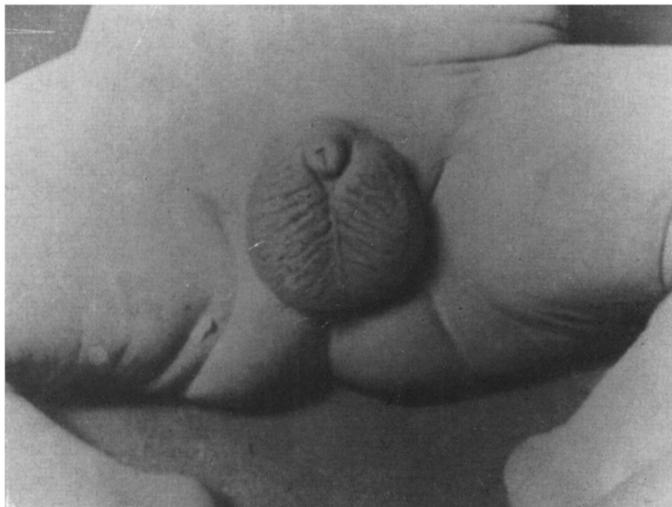


Fig. 7. T. M.: borse scrotali normoconformate (con testicoli in sede) e netta ipoplasia dell'asta

All'esame autoptico fu rilevata una broncopolmonite bilaterale a focolai confluenti con spiccata impronta eosinofilo-istiocitaria e giganto-cellulare, congestione pluriviscerale, gliosi subependimale dei ventricoli laterali.

Il cuore, di 25 g, era esente da vizi valvolari anatomicamente dimostrabili.

Gli altri organi: il polmone destro (45 g), il polmone sinistro (35 g), il fegato (150 g), la milza (20 g), il rene destro (15 g), il rene sinistro (15 g) e il timo (15 g) erano di volume e morfologia normali.

L'encefalo, di 540 g, presentava una normale conformazione del corpo calloso.

DATI GENETICI

L'indagine familiare ha rivelato, nel ramo paterno, soltanto la presenza di un cugino del paziente affetto da debolezza mentale e da cifosi dorsale insorta all'età di 15 anni; nel ramo materno ha invece evidenziato un considerevole numero di casi di malformazioni. Nella Tab. I, in cui è data la distribuzione dei discendenti nelle singole famiglie, appaiono anche alcuni dei dati importanti sotto l'aspetto genetico, raccolti nell'esame di 61 membri di questo ramo. Da questa e dall'albero genealogico (Fig. 8) appaiono (1) un'alta incidenza di aborti e di nati morti; (2) un'elevata concentrazione di malformazioni variamente associate in sette membri: piede equino, piedi piatti, lussazione congenita dell'anca, cifoscoliosi, disturbi della fonazione, ritardo mentale; e (3) un rapporto sessi che non differisce da quello normalmente atteso.

Tab. I. Distribuzione dei figli nelle famiglie del gruppo familiare studiato

| Famiglia | ♂ | | | | ♀ | | | | Aborti | Totale |
|----------|------|----------------|----------------|--------|------|----------------|----------------|--------|--------|--------|
| | Sani | Malformati | Nati- morti | Totale | Sane | Malformate | Nate- morte | Totale | | |
| II,1 | 3 | — | 1 | 4 | — | — | 1 | 1 | — | 5 |
| II,2 | — | 1 ^a | — | 1 | 2 | 3 ^b | — | 5 | — | 6 |
| II,3 | 3 | — | — | 3 | 1 | — | — | 1 | 1 | 5 |
| III,1 | 3 | — | — | 3 | — | — | — | — | — | 3 |
| III,2 | — | — | — | — | 1 | — | — | 1 | — | 1 |
| III,3 | 1 | — | 1 | 2 | 2 | — | — | 2 | — | 4 |
| III,4 | 1 | — | — | 1 | 1 | — | — | 1 | — | 2 |
| III,5 | 1 | — | — | 1 | — | 1 ^c | — | 1 | 1 | 3 |
| III,6 | 1 | — | 1 | 2 | 1 | — | — | 1 | — | 3 |
| III,7 | 1 | — | — | 1 | 2 | — | — | 2 | — | 3 |
| III,8 | 3 | 1 ^d | 1 | 5 | 1 | — | — | 1 | — | 6 |
| III,9 | 1 | — | — | 1 | 3 | — | 1 | 4 | — | 5 |
| III,10 | 3 | 1 ^e | — | 4 | — | 1 ^a | — | 1 | 3 | 8 |
| III,11 | 1 | — | — | 1 | — | — | — | — | 2 | 3 |
| Totale | 22 | 3 | 4 | 29 | 14 | 5 | 2 | 21 | 7 | 57 |

^a Piede equino; ptosi palpebrale, esodattilia del piede sinistro (sorella del caso indice).

^b Cifoscoliosi + disturbo della fonazione; lussazione congenita dell'anca; piede equino + disturbo della fonazione + ritardo mentale.

^c Lussazione congenita dell'anca + piede piatto.

^d Disturbo della fonazione + ritardo mentale.

^e *Sindrome OFD (caso indice)*.

È da notare che la nonna materna, sulla base delle informazioni date dagli stretti parenti, presentava un difetto morfologico della lingua, la quale appariva « quadrata ».

Dati i rilievi contrastanti in letteratura circa la presenza di aberrazioni cromosomiche nei soggetti affetti da *sindrome OFD*, sono stati esaminati anche sotto l'aspetto citogenetico, il paziente, i suoi genitori e una zia materna. In nessuno dei quattro soggetti è stata rilevata alcuna alterazione né numerica né strutturale dei cromosomi. Il loro cariotipo appare quindi completamente normale (Figg. 9, 10, 11, 12; Tab. II).

Rilievi sulla Genetica della *Sindrome OFD*

La *sindrome OFD* fu chiaramente delineata per la prima volta nel 1954 da Pappillon-Léage e Psäume i quali presentando otto casi personali e tre della letteratura, tutti di sesso femminile, ne descrivevano le alterazioni somatiche caratteristiche. Fondamentale appariva la dismorfia dei frenuli buccali, associata a lingua bifida, a pseudoschisi del labbro superiore e del palato duro in corrispondenza degli incisivi

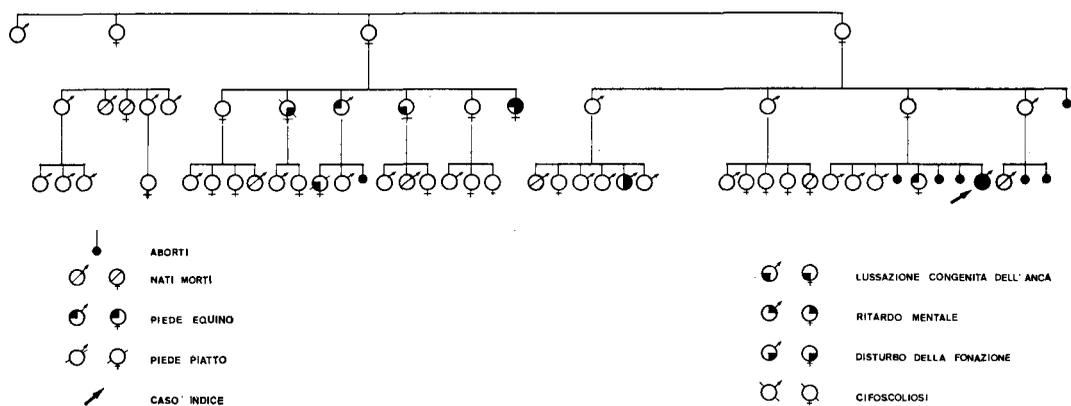


Fig. 8. Albero genealogico del paziente T. M.

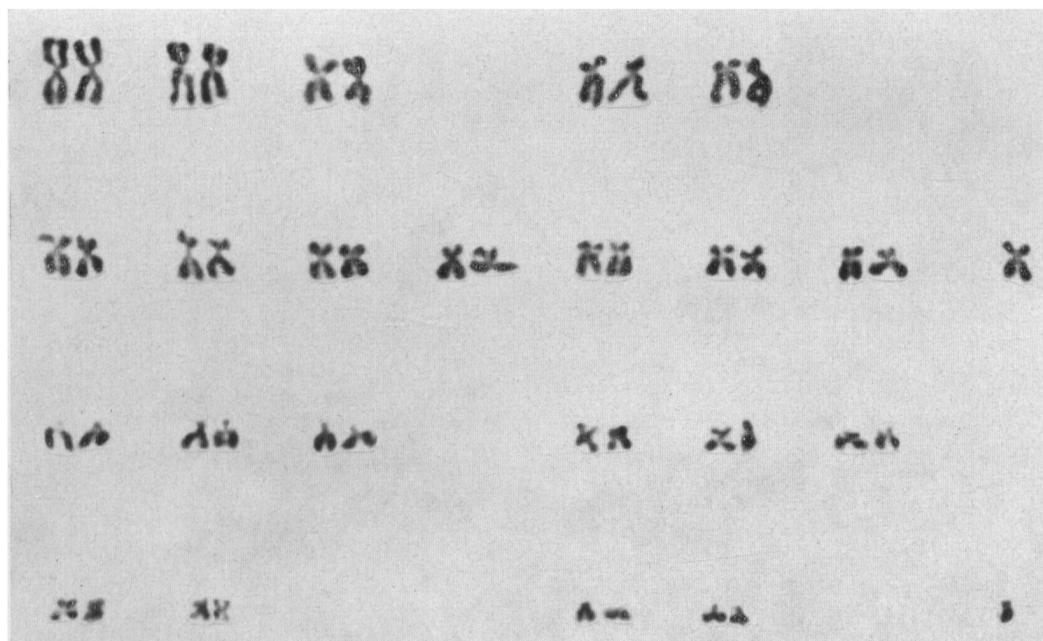


Fig. 9. Cariotipo del paziente T. M.

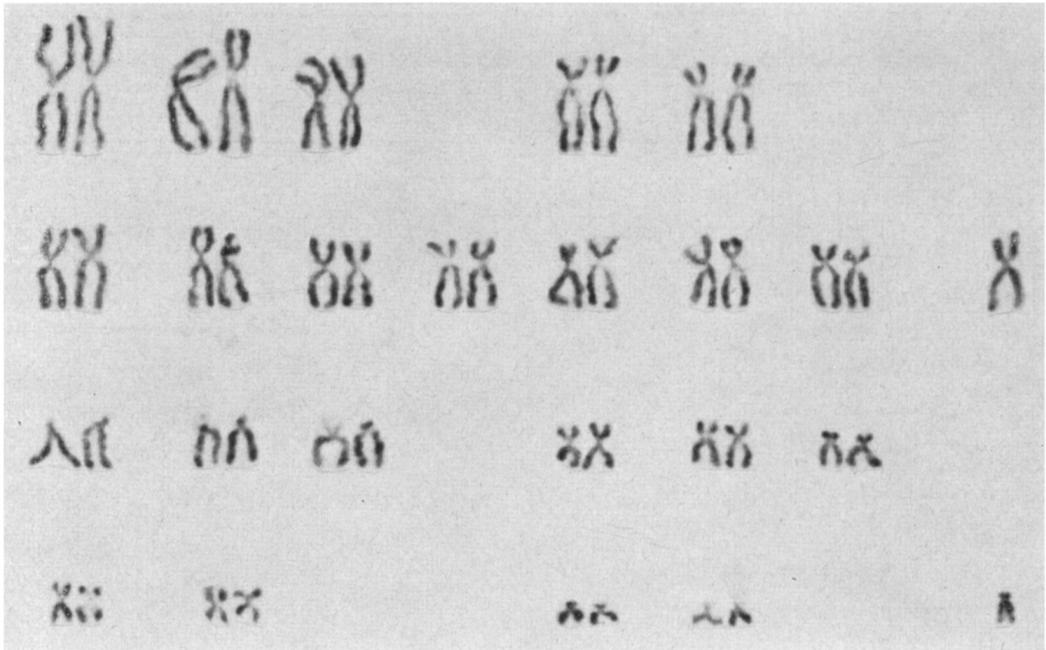


Fig. 10. Cariotipo del padre del paziente T. M.

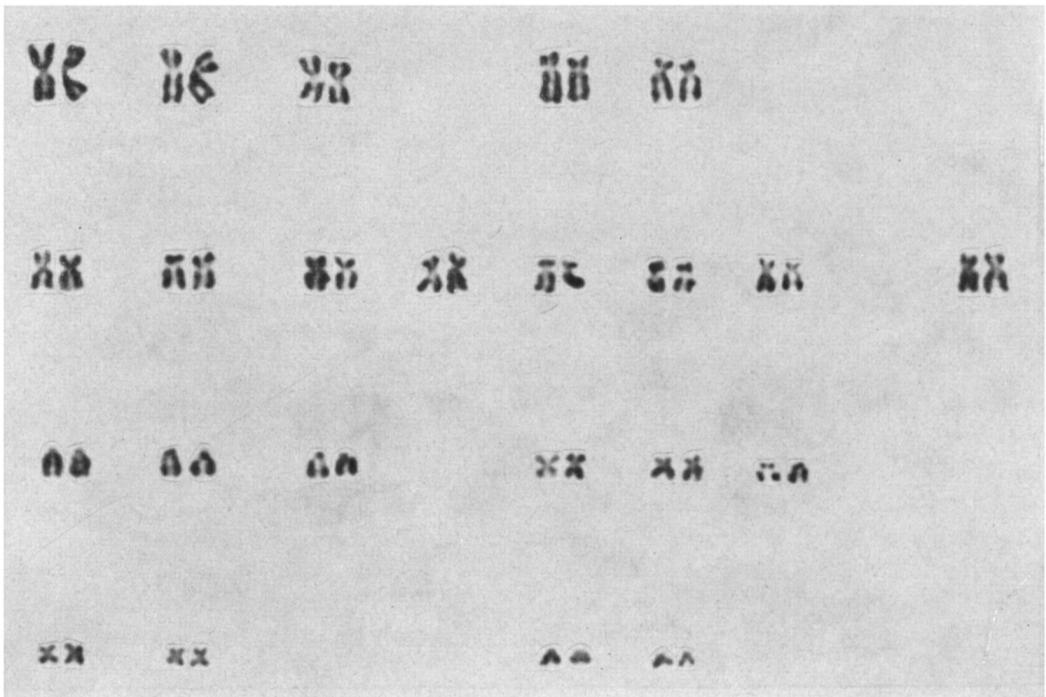
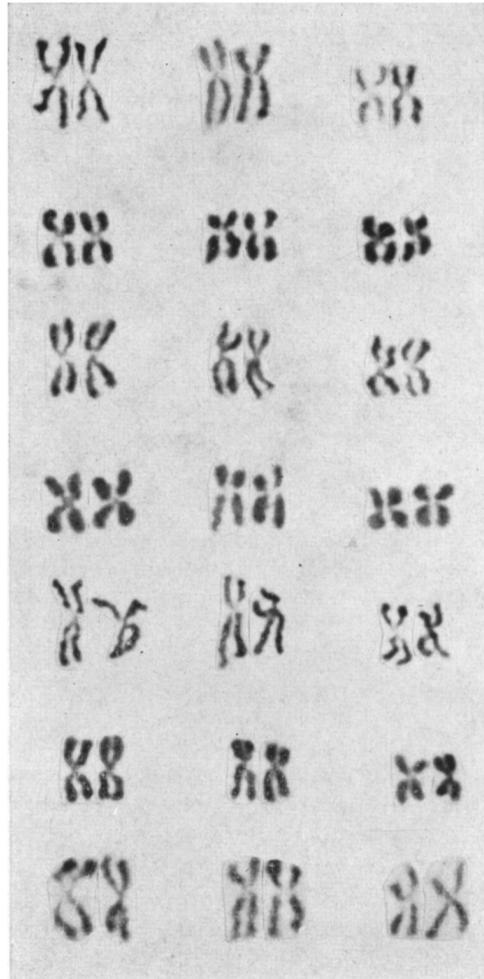


Fig. 11. Cariotipo della madre del paziente T. M.

Fig. 12. Cariotipi parziali (cromosomi 1, 2, 3) del paziente T. M. Non si nota alcuna evidente alterazione morfologica del cromosoma 1. In alcuni di essi appaiono le usuali costrizioni secondarie



lateralali. Accanto a queste malformazioni spesso si riscontrava pure malposizione dei canini superiori, assenza degli incisivi laterali inferiori e malocclusioni, ipoplasie della base del cranio con ipertelorismo, ipoplasia delle cartilagini alari del naso, palatoschisi completa, anomalie delle dita, particolarmente brachidattilia e sindattilia, tremore familiare, alopecia del cuoio capelluto, ritardo mentale.

Nel 1957, apparentemente ignaro dei lavori precedenti, Grob descrisse sotto il termine di displasia linguofacciale la stessa sindrome in sei bambine.

Gorlin (1961) e Gorlin e Psahme (1962) misero per primi in evidenza la familiarità della sindrome da essi denotata « disostosi oro-digito-facciale », e poi detta semplicemente « sindrome oro-facio-digitale » da Ruess et al (1962) i quali descrissero

12 casi confermando anch'essi — come in seguito anche altre ricerche di Fuhrmann e Vogel (1960), Dodge e Kernohan (1967), Fuhrmann et al (1966), Reinwein et al (1966), Doege et al (1964), Dittmer (1967), Rimoin ed Edgerton (1967) — che la concentrazione familiare della sindrome doveva essere considerata piuttosto frequente.

Analizzando sotto l'aspetto genetico l'insieme dei dati accumulatisi con l'aumen-

Tab. II. Distribuzione delle mitosi analizzate secondo il numero dei cromosomi

| Soggetto | N. cellule analizzate | | | Totale |
|-------------|-----------------------|----|----|--------|
| | N. cromosomi | | | |
| | 45 | 46 | 47 | |
| T. M. | 3 | 45 | — | 48 |
| Padre | 4 | 27 | — | 31 |
| Madre | 3 | 18 | — | 21 |
| Zia materna | 2 | 51 | — | 53 |

tare della casistica, sono emerse alcune caratteristiche su cui si intende qui brevemente riferire e discutere. In questa analisi sono state considerate 33 famiglie descritte nella più recente letteratura e per le quali l'informazione necessaria è sembrata completa (Tab. VI).

VARIABILITÀ FENOTIPICA

L'espressione della sindrome presenta una considerevole variabilità. I tre distretti principalmente interessati e le malformazioni riscontrate in diverse loro aree sono riportati nella Tab. III. Tuttavia, da un esame dei casi riferiti in letteratura si ricava che le aree colpite e le malformazioni da cui sono affette variano da soggetto a soggetto; e ciò accade anche nell'ambito di una stessa famiglia. È precisamente questo fatto che, a nostro avviso, rende difficile una netta separazione clinica tra forme che sembrano sotto un diverso controllo genetico, come si accennerà in seguito.

SEX RATIO E LETALITÀ MASCHILE

La Tab. IV dà la distribuzione dei sessi nel materiale considerato. Da essa appare evidente: (1) che la frequenza dei soggetti affetti da sindrome OFD tra i maschi è in modo altamente significativo più piccola che tra le femmine ($\chi^2 = 18.409, P < 0.001$), e (2) che anche il rapporto maschi: femmine sulla totalità dei nati differisce significativamente dal valore atteso 1:1. Su 129 nati, i maschi sono 44 e le femmine 83 ($\chi^2 = 13.031; P < 0.001$).

È da escludere che queste differenze siano dovute a vizi o fluttuazioni di campionamento o a semplice « diversità di penetranza » nei due sessi. Il fatto che nel complesso delle 33 famiglie si continuo 18 aborti suggerisce invece l'ipotesi che la causa di tali differenze risieda in una mortalità differenziale dei maschi affetti da OFD. Se,

Tab. III. Caratteristiche cliniche della sindrome OFD

| Distretto | Area | Malformazioni |
|--------------|-----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Cavità orale | Lingua | lobata, amartomi fra i lobi, frenuli ispessiti e corti, incompleta differenziazione del pavimento buccale. |
| | Gengive | suddivise da frenuli anormali soprannumerari. |
| | Palato | palatoschisi bilaterale o asimmetrica, volta alta con orletti laterali. |
| | Denti | malposizioni, soprannumerari, assenti, ipoplasia dello smalto. |
| Arti | Labbra | pseudofissura del labbro superiore. |
| | Piedi | equinovaro. |
| Faccia | Dita delle mani e dei piedi | polidattilia, sindattilia, camptodattilia, clinodattilia, brachidattilia. |
| | Occhi | ipertelorismo, epicanto. |
| | Naso | ipoplasia delle cartilagini alari. |
| Altri | Cranio | bozza frontale prominente, aumento di ampiezza dell'angolo nasion-sella-basion, ipoplasia della mandibola. |
| | Cute e annessi | secchezza o seborrea, alopecia. |
| | Sistema nervoso | tremore familiare, idrocefalo con cisti proencefaliche, idroencefalia, agenesia del corpo calloso, ritardo mentale. |

ricordando che il rilevamento degli aborti è generalmente in difetto, si suppone — com'è molto verosimile — che i 18 aborti registrati fossero tutti maschi e affetti da sindrome OFD, ogni differenza verrebbe in realtà a scomparire: infatti, per la frequenza degli affetti nei due sessi si avrebbe $\chi^2 = 1.795$ ($0.10 < P < 0.20$) e per il rapporto sessi sul totale dei nati si avrebbe $\chi^2 = 3.599$ ($0.05 < P < 0.10$).

Tab. IV. Distribuzione dei sessi nelle 33 famiglie studiate (esclusi gli aborti)

| | ♂ | ♀ | Totale |
|-----------|----|----|--------|
| con OFD | 3 | 39 | 42 |
| senza OFD | 40 | 44 | 85 |
| Totale | 43 | 83 | 127 |

$\chi^2 = 18.409$ $P < 0.001$

Sembra quindi consistente con i fatti osservati l'opinione che il fattore determinante la sindrome OFD sia letale nei maschi.

CASI SPORADICI

La Tab. V dimostra che, oltre a casi chiaramente ereditari, esistono casi sporadici, ossia casi isolati senza che né genitori, né fratelli, né alcuno degli altri parenti siano portatori della stessa sindrome.

Tab. V. Distribuzione delle famiglie con casi isolati e non isolati secondo la grandezza

| Grandezza della famiglia s | N. di famiglie con casi isolati z_s | N. di famiglie con casi non isolati $(w)_s$ | N. dei casi non isolati n_s | N. totale di famiglie con almeno 1 affetto N_s |
|---------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------------------------|
| 1 | — | 2 | 2 | 2 |
| 2 | 4 | 1 | 1 | 5 |
| 3 | 1 | 4 | 7 | 5 |
| 4 | 1 | 3 | 6 | 4 |
| 5 | 3 | 2 | 2 | 5 |
| 6 | — | 3 | 4 | 3 |
| 7 | 1 | 4 | 10 | 5 |
| Totale | 10 | 19 | 32 | 29 |

Indicando con z_s il numero dei casi sporadici in famiglie di grandezza s e con n_s il numero dei casi non sporadici, una stima approssimativa della frequenza osservata dei casi sporadici (x) è data ovviamente da

$$x = \Sigma z_s / \Sigma z_s + \Sigma n_s$$

Nel nostro caso, essendo $\Sigma z_s = 10$ e $\Sigma n_s = 32$, è $x = 0.238$; ossia approssimativamente il 24% dei casi sono da considerare sporadici.

Esclusi l'illegittimità e l'errore diagnostico, la loro origine è da ricercare (1) in una mutazione, o (2) nella mancata penetranza del carattere nei genitori, oppure (3) in fattori d'ordine non genetico, sotto la cui azione si sviluppa una sindrome o malattia, che simula quella ereditaria (fenocopie). Quale delle tre ipotesi sia più probabile deve essere discusso caso per caso.

IL TIPO EREDITARIO

L'analisi della segregazione per la determinazione del più probabile tipo di trasmissione della sindrome è stata eseguita escludendone i casi sporadici e quindi le corrispondenti famiglie. Poiché i tre casi maschili, ritenuti affetti da sindrome OFD, appartengono a questa categoria, rimangono per detta analisi 21 famiglie dove sono presenti soltanto femmine affette. Se si accetta allora l'ipotesi della letalità maschile come interpretazione più verosimile dell'alterata sex ratio, soltanto esaminando i rapporti di segregazione nella categoria delle femmine si potranno avere stime non viziate dei parametri che interessano.

La lettura della Tab. VI mostra chiaramente che in tutte le 21 famiglie con casi non sporadici si ha uno dei genitori — sempre la madre — affetto dalla stessa sindrome. Non c'è dubbio quindi che il fattore da cui questa dipende agisca in modo fenotipicamente dominante, e se ne attenderebbe la manifestazione nel 50% dei discendenti.

Per stimare la frequenza di segregazione della sindrome nel materiale da noi considerato si è utilizzato il metodo della massima verosimiglianza (Morton, 1959), che

Tab. VI. Famiglie di soggetti affetti da sindrome OFD

| Autori | N. ordine | Tipo di matrimonio padre × madre | N. figli | | | | | | | | | | |
|-----------------------------------|-----------|----------------------------------|----------|----------------|---------------------|--------|------|-----|---------------------|--------|--------|------------|--------|
| | | | ♂ | | | | ♀ | | | | Aborti | Nati-morti | Totale |
| | | | Sani | OFD | Altre malformazioni | Totale | Sane | OFD | Altre malformazioni | Totale | | | |
| Fuhrmann e Vogel, 1960 | 1 | S* × OFD | 1 | — | — | 1 | 3 | 1 | — | 4 | — | 1 | 6 |
| Ruess et al, 1962 | 2 | S × OFD | 1 | — | — | 1 | 3 | 1 | — | 4 | 1 | — | 6 |
| | 3 | S × OFD | 2 | — | — | 2 | 3 | 2 | — | 5 | 1 | — | 8 |
| | 4 | S × OFD | — | — | — | — | 3 | 1 | — | 4 | — | 2 | 6 |
| | 5 | S × S* | — | — | 1 ^b | 1 | — | 1 | 1 | 2 | — | — | 3 |
| | 6 | S × S | — | — | — | — | 4 | 1 | — | 5 | — | — | 5 |
| | 7 | S × S | — | — | — | — | 1 | 1 | — | 2 | — | — | 2 |
| | 8 | S × S | 4 | — | — | 4 | 2 | 1 | — | 3 | — | — | 7 |
| | 9 | S × OFD | — | — | — | — | 1 | 1 | — | 2 | — | — | 2 |
| | 10 | S × S | — | — | 1 ^c | 1 | — | 1 | — | 1 | — | — | 2 |
| Doege et al, 1964 | 11 | S × OFD | 1 | — | — | 1 | — | 3 | — | 3 | 1 | — | 5 |
| | 12 | S × OFD | 4 | — | — | 4 | — | 2 | — | 2 | 1 | — | 7 |
| | 13 | S × OFD | 3 | — | — | 3 | — | — | — | — | — | — | 3 |
| | 14 | S × OFD | — | — | — | — | 3 | 4 | — | 7 | — | — | 7 |
| | 15 | S × OFD | — | — | — | — | 1 | — | — | — | 1 | — | 2 |
| | 16 | S × OFD | — | — | — | — | — | 1 | — | 1 | — | — | 1 |
| | 17 | S × OFD | 1 | — | — | 1 | 1 | — | — | 1 | — | — | 2 |
| | 18 | S × OFD | 1 | — | — | 1 | — | 2 | — | 2 | 6 | — | 9 |
| | 19 | S × OFD | 1 | 1 ^d | — | 1 | 1 | 1 | — | 2 | — | — | 3 |
| | 20 | S × OFD | 1 | — | — | 1 | 1 | — | — | 1 | — | — | 2 |
| | 21 | S × OFD | — | — | — | — | — | 1 | — | 1 | — | — | 1 |
| Gorlin et al, 1964 | 22 | S × OFD | 2 | — | — | 2 | 2 | 1 | — | 3 | — | — | 5 |
| Fuhrmann et al, 1966 | 23 | S × OFD | 1 | — | — | 1 | 1 | 2 | — | 3 | — | — | 4 |
| Reinwein et al, 1966 | 24 | S × OFD | 2 | — | — | 2 | 1 | 1 | — | 2 | 1 | — | 5 |
| | 25 | S × OFD | — | — | — | — | 2 | 1 | — | 3 | — | — | 3 |
| | 26 | S × OFD | 1 | — | — | 1 | 4 | 2 | — | 6 | — | — | 7 |
| | 27 | S × OFD | 3 | — | — | 3 | 2 | 2 | — | 4 | 2 | — | 9 |
| Wahrman et al, 1966 | 28 | S × S | 2 | 1 | — | 3 | 2 | — | — | 2 | — | — | 5 |
| Dittmer, 1967 | 29 | S × S | 2 | — | 1 ^d | 3 | — | 1 | — | 1 | — | — | 4 |
| Dodge e Kernohan, 1967 | 30 | S × OFD | — | — | — | — | — | 3 | — | 3 | — | — | 3 |
| Mandell et al, 1967 | 31 | S × S | — | 1 | — | 1 | 1 | — | — | 1 | 1 | — | 3 |
| Rimoin ed Edgerton, 1967 | 32 | S × S | 1 | — | — | 1 | — | 1 | — | 1 | — | — | 2 |
| Segni et al, 1970 caso presentato | 33 | S × S | 3 | 1 | — | 4 | — | — | 1 ^e | 1 | 3 | — | 8 |
| Totale | | | 37 | 3 | 3 | 43 | 42 | 39 | 2 | 83 | 18 | 3 | 147 |

* S = sano

* Lussazione congenita dell'anca

* Funnel chest

^b Piede equino

* Trichterbrust

* Piede equino e altre

implica tre parametri: (1) la frequenza di segregazione p , ossia il rischio di malattia per un discendente da genitori di determinato fenotipo; (2) la frequenza dei casi sporadici x ; e (3) la probabilità di accertamento π .

Quale stima preliminare di p si assuma $p_0 = 0.50$ com'è suggerito dal tipo di ereditarietà ovviamente dominante con penetranza $y = 1$ nelle femmine. Si ponga $x = 0$, essendo escluse da questa analisi le famiglie in cui nessuno dei genitori è affetto; e $\pi = 1$, potendo considerare il nostro campione come ottenuto con selezione troncata poiché l'analisi è condotta soltanto su famiglie con più di un figlio ($s > 1$) uno almeno dei quali affetto ($r > 0$).

Sapendo che la probabilità P di un dato numero di soggetti affetti (r) in una fratria di grandezza s è data, in caso di selezione troncata e per $x = 0$ e $\pi = 1$, da

$$P(r | r > 0) = \frac{\binom{s}{r} p^r q^{s-r}}{1 - q^s},$$

ne risulta che lo score efficiente di p è

$$u_p = \frac{r}{pq} - \frac{s}{q(1 - q^s)},$$

con varianza

$$k_{pp} = \frac{s(1 - q^s - spq^{s-1})}{pq(1 - q^s)^2}.$$

Calcolati questi valori per ogni singola osservazione, cioè per ciascuna delle 17 famiglie che soddisfano alle condizioni di questa analisi, e utilizzando come test per la verifica della bontà dell'ipotesi l'indice

$$[\Sigma u_p]^2 / \Sigma k_{pp}$$

che è distribuito come il χ^2 , è apparso evidente — essendo $[\Sigma u_p]^2 / \Sigma k_{pp} = 11.7109^2 / 173.0926 = 0.792$ — che la distribuzione osservata soddisfa l'ipotesi $p_0 = 0.50$.

Assumendo allora

$$p^* = p_0 + \Sigma u_p / \Sigma k_{pp}$$

come stima più esatta di p , e

$$\sigma_p = 1 / \sqrt{\Sigma k_{pp}}$$

come suo errore standard, si è proceduto alla loro determinazione per successive iterazioni, ottenendo

$$p^* = 0.431 \pm 0.078.$$

L'ipotesi che la sindrome OFD sia controllata da un gene — o da un complesso di geni che si trasmette e agisce come un'unità — a espressione fenotipica dominante sembra dunque molto verosimile. Tuttavia è impossibile decidere, per quanto oggi si conosce, se tale gene sia auto-

somico o eterosomico. I risultati dell'analisi relativa al rapporto sessi permettono di escludere l'ipotesi che si possa trattare di un gene dominante autosomico con attività « limitata al sesso », di un gene cioè che si manifesta soltanto nelle femmine. Infatti se questa ipotesi fosse valida, il rapporto atteso maschi: femmine tra i discendenti di madre affetta da sindrome OFD dovrebbe essere di 1:1 tra tutti i figli nati vivi e di 2:1 tra i figli sani. Ma quanto si osserva, come lo dimostra la Tab. VII, è significativa-

Tab. VII. Distribuzione dei sessi nelle 23 famiglie con madre affetta da sindrome OFD

| Condizione | Sesso | | Totale |
|---------------|-----------|----------------|----------------|
| | ♂ | ♀ | |
| con OFD | 0 | 3 ¹ | 3 ¹ |
| senza OFD | 23 | 3 ¹ | 54 |
| Totali | 23 | 62 | 85 |

| Rapporto atteso tra i figli ♂ : ♀ | Analisi della deviazione | | |
|-----------------------------------|--------------------------|----|--------|
| | χ^2 | gl | P |
| Nati-vivi 1 : 1 | 17.894 | 1 | <0.001 |
| Sani 2 : 1 | 14.083 | 1 | <0.001 |

mente diverso dall'atteso e in senso a questo contrario. Rimane allora l'alternativa tra l'ipotesi di un gene dominante autosomico a effetto letale nei maschi e l'ipotesi di un gene dominante eterosomico, letale nei maschi emizigoti e ad effetto generalmente più blando nelle femmine eterozigoti. L'alternativa a tuttora non offre possibilità di scelta. La seconda ipotesi però potrebbe sembrare preferibile quando si considerasse come pienamente valida anche per l'uomo l'opinione della casuale inattivazione del cromosoma X (Lyon, 1962): in tal caso, infatti, l'ampia variabilità fenotipica di cui si è già fatto menzione riceverebbe una più ovvia e semplice interpretazione.

Dalla precedente elaborazione sono state escluse due famiglie: una descritta da Hoof e Jongbloet (1964) e l'altra da Rimoin e Edgerton (1967). Nella prima, da genitori sani erano nati tre figli e due figlie: dei figli, due erano stati considerati affetti da sindrome OFD, ma su tale diagnosi furono sollevati seri dubbi (Fuhrmann et al, 1966). Nella seconda, i genitori sani su quattro figli avevano avuto due maschi ambedue colpiti da una sindrome simile alla OFD, uno morto a sei mesi e mezzo, l'altro sopravvissuto alla ricerca con 18 anni di età, e due femmine di cui una sana e l'altra colpita essa pure dalla stessa sindrome. Gli autori, richiamando una famiglia simile descritta dal Mohr (1941) e ristudiata da Clausen (1946), trovavano sufficienti segni da poterla distinguere dalla classica sindrome OFD e la denominarono sindrome OFD II. Non è un ragionevole dubbio sull'omogeneità clinica di questa forma con quella classica che ci ha fatto separare queste famiglie dalle altre. In realtà, una distinzione

sotto questo punto di vista — ricordando la grande variabilità fenotipica della sindrome OFD — potrebbe sembrare non del tutto giustificata. Dal punto di vista genetico, tuttavia, una differenza sembra esistere, poiché nelle famiglie menzionate il tipo di trasmissione parrebbe seguire il modello dell'ereditarietà recessiva autosomica. Ovviamente, sono troppo pochi i casi per formulare una qualsiasi valutazione oggettiva in merito. Ad ogni modo, se fosse dimostrata l'esistenza di questa entità geneticamente distinguibile — anche se non nosologicamente — dalla classica sindrome OFD, non sarebbe questo il primo caso di eterogenia che s'incontra in genetica umana.

CITOGENETICA

È evidente che la conclusione raggiunta attraverso la precedente analisi non esclude che la stessa sindrome possa talvolta essere determinata da aberrazioni cromosomiche. Associate a questa sindrome furono trovate: (1) da Gorlin (1961), una certa anomalia, purtroppo poco chiaramente descritta, nel cromosoma 1; (2) da Patau et al (1961), in una madre e in una sua figlia, una trisomia parziale di un cromosoma del gruppo C, dovuta secondo gli autori a una traslocazione di una porzione di questo sul cromosoma 1; (3) da Kushnick et al (1963), in un bambino, una trisomia presumibilmente del cromosoma 1; e (4) da Wahrman et al (1966), in un bambino, una disomia X oltre allo Y.

Trascurando i dubbi che sussistono sull'esistenza e entità dell'aberrazione in alcuni di questi casi, essi sarebbero però gli unici con anomalia cromosomica su 34 soggetti affetti da sindrome OFD, di cui ci consta studiato il cariotipo (Kaplan et al, 1962; Tucker et al, 1966). Mentre da una parte la diversità delle aberrazioni può suggerire una coincidenza casuale, dall'altra tali casi ci sembrano troppo pochi soprattutto per giustificare l'affermazione di Patau et al (1961) che la sindrome OFD « è sempre causata da una trisomia parziale per un dato segmento » (p. 581). Del resto, se questo fosse vero, si attenderebbero sempre identità o maggior somiglianza di sintomi entro una stessa famiglia, e la presenza — tra i discendenti di madri affette — di portatori della traslocazione bilanciata, sia femmine che maschi, con trasmissione quindi anche da parte di questi ultimi. Finora però la prima attesa è contraddetta dall'osservazione, e nessun certo portatore, né femmina né maschio, è stato dimostrato. Inoltre, i due casi di maschi, quello di Mandell et al (1967) e il nostro qui descritto, con cariotipo normale, escludono definitivamente l'opinione di Wahrman et al (1966) sulla necessità di una disomia X nei maschi affetti da OFD affinché possano sopravvivere.

INCIDENZA, VALORE ADATTIVO E TASSO DI MUTAZIONE

Come si è visto, la sindrome OFD classica si può considerare letale nei maschi: nessuno dei casi finora noti ha raggiunto l'età riproduttiva; molti anzi sono eliminati durante il periodo embrionale o fetale. Nelle femmine, invece, la capacità vitale non sembra in generale compromessa. Per questo motivo qualsiasi stima globale della prevalenza nella popolazione o dell'incidenza tra i nati risulta facilmente viziata e incerta. Gorlin e Psaume (1961) hanno valutato a 1% la frequenza dei casi OFD su tutti i casi

di schisi labiale e/o del palato. Essendo l'incidenza di questi nelle popolazioni bianche di 1.76 su 1000 nati (McKeown e Record, 1960), si dovrebbe valutare approssimativamente a 2×10^{-5} l'incidenza della sindrome OFD fra i nati. Nonostante la forte selezione contro i fenotipi OFD maschili, la sindrome tende tuttavia a mantenersi nella popolazione. A questo contribuiscono da un lato il valore adattivo o fitness dei fenotipi portatori del gene (o geni) della sindrome OFD, che sono degli eterozigoti, e dall'altro la mutazione ricorrente al locus per tali geni.

Quanto alla *fitness*, da un computo eseguito sulle 11 famiglie del ceppo studiato da Doege et al (1964), si ricava che il numero medio di figli che raggiunge l'età riproduttiva è di 3.30 fra i discendenti di madre affetta dalla sindrome e di 2.66 fra i discendenti di fratelli o sorelle di soggetti affetti dalla sindrome. Ponendo allora $W_s = 1$ la fitness tra questi ultimi, la fitness relativa dei malati è $W_{OFD} = 1.24$.

Quanto alla *mutazione*, essendo una stima del tasso di mutazione μ data da

$$\mu = xi/2$$

dove x è la frequenza dei casi sporadici e i è l'incidenza fra i nati, se si suppone che tutti i casi sporadici siano veri mutanti, si avrebbe $\mu = 0.238 \times 2 \times 10^{-5} / 2 = 0.238 \times 10^{-5}$, ossia approssimativamente 0.24×10^{-5} per gamete per generazione. Tasso piccolo in realtà, ma sufficiente a compensare almeno in parte la porzione eliminata dalla pressione di selezione contro i maschi portatori del gene.

L'analisi genetica fin qui condotta permette dunque di trarre le seguenti conclusioni principali:

- 1) È molto probabile che la sindrome OFD *classica* sia determinata da un gene (o più), dal punto di vista fenogenetico, dominante.
- 2) È molto probabile che nei maschi la presenza di tale gene nel genotipo generale abbia effetto letale durante il periodo fetale o anche più avanti nello sviluppo.
- 3) Il 24% circa dei casi sono sporadici: di questi, molto verosimilmente tutti o la gran maggioranza sono veri mutanti.
- 4) Non è possibile oggi stabilire se il gene da cui dipende la sindrome sia autosomico o eterosomico. Alcune considerazioni suggeriscono tuttavia come maggiormente probabile che esso sia localizzato nel cromosoma X.
- 5) Non si hanno indizi sufficienti né di particolari aberrazioni cromosomiche costantemente associate alla sindrome, né di particolare instabilità cromosomica.
- 6) Non si hanno elementi che possono indicare le eventuali cause della letalità maschile. Non si può escludere l'ipotesi che nei maschi emizigoti esistano difetti enzimatici non compensati, neppure parzialmente, dalla presenza del gene normale, come invece accadrebbe nelle femmine.
- 7) Soltanto uno studio clinico accurato di tutti i soggetti di interesse genealogico e uno studio genetico condotto sulle linee seguite in questa analisi e su altre ancora — quali, in particolare, la determinazione del linkage con dati marcatori genetici del cromosoma X e la ricerca di alcune alterazioni biochimiche associate alla sindrome

— permetterebbero di risolvere molti problemi che ancora restano aperti dal punto di vista genetico.

8) Sembra esistere una forma di OFD geneticamente e, in considerazione di alcuni sintomi, forse anche clinicamente diversa dalla classica. Allo stato attuale tuttavia, a nostro avviso, non pare ci siano elementi sufficientemente decisivi per farne una sindrome clinicamente distinta dalla sindrome classica.

Discussione e Conclusione

In questo quadro e in considerazione delle notizie anamnestiche e nosografiche, il caso da noi presentato che — anche sulla base dei criteri più rigorosi — appartiene alla classe dei soggetti affetti da OFD, potrebbe ricevere una triplice interpretazione etiopatogenetica.

1) *Essere una fenocopia*: la sindrome non sarebbe cioè stata geneticamente determinata, ma dovuta ad altri fattori peristatici, agenti su un fenotipo già particolarmente carico di geni deleteri, com'è rilevato dalla frequenza notevole di altre malformazioni della famiglia. È però l'interpretazione meno probabile.

2) *Essere un caso di sindrome OFD geneticamente determinato*, ma del tipo più raro — almeno per quanto oggi si conosce — cioè il *recessivo autosomico*. Questa interpretazione troverebbe un indizio nei tre aborti occorsi nella famiglia e nel fatto che una sorella presentava alcuni almeno dei segni della sindrome.

3) *Essere un mutante* la cui letalità si è manifestata nel periodo perinatale. E la mutazione sarebbe genica, non cromosomica.

La terza interpretazione ci sembra la più verosimile. Non è tuttavia possibile escludere la seconda.

Ora poiché, da una parte, non c'è alcun dubbio che il soggetto descritto sia affetto dalla classica sindrome OFD, e dall'altra, non si può escludere che il tipo ereditario sia quello recessivo, si ripone il problema della correlazione tra eterogeneità clinica ed eterogeneità genetica della sindrome OFD, com'era stato supposto da Rimoin ed Edgerton (1963). A questo momento, non ci pare si possa dare una soluzione definitiva. Anzi, come si è già accennato in precedenza, poiché la variabilità di espressività che caratterizza la stessa sindrome classica è molto ampia, potrà forse, anche in seguito, risultare assai difficile separare clinicamente due forme da un punto di vista genetico chiaramente distinte.

Ciò, d'altronde — molto comprensibile trattandosi di malformazioni multiple — non sarebbe che un'ulteriore conferma del principio dell'indipendenza relativa tra genotipo e fenotipo.

NOTA. Dopo la consegna del nostro lavoro per la stampa è apparso un articolo di Fuhrmann e Stahl (Zur Differentialdiagnose von Papillon-Léage-Psaume-Syndrom und Mohr-Syndrom. *Humangenetik*, 9: 54-63, 1970) dove essi cercano di stabilire i sintomi essenziali per una diagnosi differenziale tra la sindrome di Papillon-Léage-Psaume — che nel nostro lavoro chiamiamo la *forma classica* della sindrome OFD — e la sindrome di Mohr — che nel nostro lavoro è detta *forma recessiva autosomica* della sindrome OFD. Per essi, solo la forma classica sarebbe

da definire come sindrome OFD. A nostro avviso, non sembra possa esserci dubbio sull'esistenza di due forme geneticamente distinte della sindrome OFD. Ma ci restano dei dubbi che esistano, almeno sulla base di quanto oggi si conosce, sintomi nettamente differenziativi tra le due forme. I termini « spesso », « frequentemente », « per lo più », riferiti a caratteri che si affermano differenziativi, tolgono molto al loro potere discriminante. L'aumento della casistica porterà certamente alla soluzione anche di questi dubbi. Il fatto dell'eterogeneità genetica, ad ogni modo, stimola all'approfondimento dell'analisi di una possibile eterogeneità clinica.

Bibliografia

- CLAUSEN O. (1946). Et arvelig syndrom omfattende tungemisdamelse og polydaktyli. *Nord. Med.*, **30**: 1147.
- DITTMER J. (1967). Über 2 Fälle des Papillon-Léage-Psaume-Syndroms. *Paediat. Grenzgeb.*, **6**: 35-42.
- DODGE J. A., KERNOHAN D. C. (1967). Oral-facial-digital syndrome. *Arch. Dis. Child.*, **42**: 214-219.
- DOEGE T. C., THULINE H. C., PRIEST J. H., NORBY D. E., BRIANT J. S. (1964). Studies of a family with the oral-facial-digital syndrome. *New Eng. J. Med.*, **271**: 1073-1080.
- FUHRMANN W., VOGEL F. (1960). Zur Genetik der Kombination von Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten und Syndaktylie. *M Schr. Kinderheilk.*, **108**: 20-25.
- STAHL A., SCHROEDER T. M. (1966). Das oro-facio-digitale Syndrom. Zugleich eine Diskussion der Erbgänge mit geschlechtsbegrenztem Letaleffekt. *Humangenetik*, **2**: 133-164.
- GORLIN R. J. (1961). Orodigitofacial dysostosis. A new chromosomal abnormality. *New Eng. J. Med.*, **265**: 150.
- ANDERSON V. E., SCOTT C. R. (1964). Hypertrophied frenuli, oligophrenia, familial trembling and anomalies of the hand. Report of four cases in one family and a "forme fruste" in another. *New Eng. J. Med.*, **264**: 486-489.
- GROB M. (1957). Displasia linguofacialis. In: *Lehrbuch der Kinderchirurgie*. Thieme Verlag, Stuttgart.
- HATZIOTIS J., NORITSOV N. (1964). Orofacial-digital syndrome. Report of a case of oral surgery. *Med. Path.*, **18**: 662-666.
- HELBIG D. (1958). Mediane Unterlippenspalte. Zugleich ein Beitrag zur Dysplasie linguo-facialis Grob. *Chirurgia*, **29**: 509.
- HOOF C., JONGBLOET P. (1964). Syndrome oro-digito-facial chez deux frères. *Arch. Franc. Pediat.*, **21**: 729-740.
- KAPLAN M., VAHARU T., VOORHES M. L., GARDNER L. I. (1962). Chromosomal analysis in a case of oro-facial-digital syndrome. *New Eng. J. Med.*, **266**: 774-775.
- KOBERG W., SCHETTLER D. (1966). Papillon-Léage-Psaume-Syndrome. Vier Kasistische Beiträge zur Dysostosis oro-digito-facialis. *Z. Kinderheilk.*, **96**: 147-162.
- KUSHNICK TH., MASSA T. P., BAUKEMA R. (1963). Orofaciodigital syndrome in a male. *J. Pediat.*, **63**: 1130-1134.
- LYON M. F. (1962). Sex chromatin and gene action in the mammalian X chromosome. *Amer. J. Hum. Genet.*, **14**: 135.
- MANDELL F., OGRA P. L., HOROWITZ S. L., HIRSCHORN K. (1967). Oral-facial-digital syndrome in a chromosomally normal male. *Pediatrics*, **40**: 63-68.
- MOHR O. L. (1941). A hereditary sublethal syndrome in man. *SKR Norske Vidensk Akad.*, I. Mat. Naturv. Klasse, **14**: 1-18.
- MORTON N. E. (1959). Genetic tests under incomplete ascertainment. *Amer. J. Hum. Genet.*, **11**: 1-16.
- PAPILLON-LÉAGE, PSAUME J. (1954). Une malformation héréditaire de la muqueuse buccale. *Rev. Stomat. (Paris)*, **55**: 209.
- PATAU K., THERMAN E., INHORN S. L., SMITH D. W., RUESS A. (1961). Partial trisomy syndromes. II. An insertion as cause of the OFD syndrome in mother and daughter. *Chromosoma*, **12**: 573-584.
- PORADOWSKA W., JAWORSKA M. (1967). Oral-facial-digital syndrome. *Acta Chir. Plast. (Praha)*, **9**: 168-176.
- REINWEIN H., SCHILLI W., RITTER H., BREHME, WOLF U. (1966). Untersuchungen an einer Familie mit Oral-Facial-Digital Syndrom. *Humangenetik*, **2**: 165-177.
- RIMOIN D. L., EDGERTON M. T. (1967). Genetic and clinical heterogeneity in the oral-facial-digital syndrome. *J. Pediat.*, **71**: 94-102.
-

- RUESS A. L., PRUZANSKY S., LIS E. F., PATAU K. (1962). The OFD syndrome: a multiple congenital condition of females with associated chromosomal abnormalities. *Pediatrics*, **29**: 985-995.
- TUCKER C. C., FINLEY S. C., TUCKER E., FINLEY W. H. (1966). Oro-facial-digital syndrome, with polycystic kidney and liver: pathological and cytogenetical studies. *J. Med. Genet.*, **3**: 145-147.
- WAHRMAN J., BERANT M., JACOBS J., AVIAD J., BEN-HUR N. (1966). The oral-facial-digital syndrome: a male lethal condition in a boy with 47/XXY chromosomes. *Pediatrics*, **37**: 812-821.

RIASSUNTO

Gli AA. presentano un caso di sindrome OFD in un maschio, dandone particolareggiatamente le caratteristiche cliniche. Discutono gli aspetti genetici della sindrome, analizzando i dati pubblicati nei recenti anni su 33 famiglie. Appare evidente che la maggioranza dei casi finora noti siano dovuti a un gene dominante, probabilmente localizzato sul cromosoma X, letale nei maschi e con completa penetranza nelle femmine. Il 24% dei casi sono sporadici; alcuni sembrano dovuti a un gene recessivo autosomico.

Gli AA. concludono che, con molta verosimiglianza, il soggetto da essi descritto è da considerare come un mutante, o come un caso del tipo recessivo.

RÉSUMÉ

Les AA. décrivent un cas de syndrome OFD chez un mâle. Les données cliniques sont décrites en détail. Les aspects génétiques du syndrome sont discutés sur la base d'une étude de 33 familles décrites dans plusieurs travaux récents. Il en résulte que, dans la majorité des cas, le syndrome OFD est dû à un gène dominant probablement lié au chromosome X, létal chez les mâles et complètement pénétrant chez les femmes. La fréquence des cas isolés a été estimée à 24%. Un petit nombre de cas pourrait être contrôlé par un gène récessif autosomique. Les AA. concluent que le cas décrit est très probablement un mutant ou bien un cas de OFD récessif autosomique.

ZUSAMMENFASSUNG

Fall von OFD-Syndrom bei männl. Pat. unter ausführlicher Angabe der klinischen Erhebungen. Auf Grund einer Untersuchung von 33 in neueren Veröffentlichungen angeführten Familien wird die Genetik des Syndroms erörtert. Daraus ergibt sich, dass das OFD-Syndrom meistens durch ein dominantes, wahrscheinlich an das X-Chromosom gebundenes Gen bedingt wird, das beim männlichen Geschlecht letal wirkt, beim weiblichen eine vollständige Penetranz bewirkt. Das Vorkommen isolierter Fälle wird auf 24% geschätzt. Es scheint, dass wenige Fälle durch ein rezessiv autosomes Gen bedingt sind. Verf. nehmen abschliessend an, dass es sich bei ihrem Patienten entweder um einen solchen Fall oder um eine Mutante handelt.

Prof. A. SERRA, Istituto di Genetica Umana, Università Cattolica, Roma, Italy.