

SUL PROBLEMA GENETICO DELLE LEUCEMIE

del

Dott. Giuseppe Morganti

e del

Dott. Angelo Cresseri

PREMESSA

Il problema etiologico, nosologico e terapeutico delle leucemie presenta tuttora notevoli incertezze, nonostante sia da lungo tempo oggetto di ricerca da parte di Patologi e di Clinici.

Anche i Genetisti hanno più volte affrontato il problema di una eventuale ereditarietà delle leucemie in genere e di alcune varietà in particolare, senza tuttavia pervenire a conclusioni definitive, sia per quanto concerne l'ereditarietà propriamente detta della malattia — ammessa tuttavia da numerosi studiosi fra cui il Videbaek (1947), autore della più importante monografia sull'argomento — sia per quanto riguarda l'esistenza di eventuali correlazioni, nel ceppo o nel probando, con altre forme morbose ed in particolare con le neoplasie e l'anemia perniciosa, ciò che pure è stato ripetutamente segnalato.

Abbiamo in corso una estesa inchiesta sul problema genetico delle leucemie, considerando tutti i casi venuti a ricovero in Lombardia negli anni 1945-1950.

Allo scopo di raccogliere elementi di giudizio sulla tecnica di rilievo e sui metodi di elaborazione più idonei, abbiamo iniziato lo studio di una parte del materiale sinora raccolto, riflettente la quasi totalità dei casi della provincia di Milano ed una parte di quelli delle provincie di Bergamo, Como e Varese. Questo studio preliminare ci ha permesso di giungere fin d'ora ad interessanti conclusioni che riteniamo utile segnalare.

Abbiamo creduto pure opportuno premettere alla elaborazione della casistica personale una aggiornata rassegna bibliografica riassuntiva.

NOTIZIE BIBLIOGRAFICHE

Considerazioni generali

Nella letteratura sono riportati in numero discreto casi di leucemia considerati ereditari: questa casistica, presa nel suo insieme, potrebbe forse fornire qualche dato interessante circa l'eventuale importanza di fattori ereditari in tale forma morbosa. È tuttavia necessario compierne un'accurata revisione critica, onde

controllare la documentazione, talora insufficiente, e l'esattezza della diagnosi che a volte, sulla base dei dati forniti dai singoli Autori, si può ritenere errata.

Non molti anni dopo il riconoscimento della leucemia quale entità nosologica, con la descrizione di tre casi ad opera di Virchow (1845), Bennet (1845) e Craigie (1845), venne pubblicato da Biermer, nel 1861, il primo caso di leucemia ritenuto ereditario, con due soggetti affetti nella medesima famiglia. Si può dubitare dell'esattezza della diagnosi: ciononostante questa segnalazione ebbe il merito di richiamare l'attenzione degli studiosi, così che in un numero di anni relativamente breve vennero segnalate da più parti parecchie famiglie con due o più individui affetti da leucemia.

Il primo Autore che pubblicò una rivista sintetica, condotta con spirito critico, della casistica di leucemie ritenute ereditarie sino allora riportate nella letteratura, fu il danese Petri (1933). Dei 28 casi sino allora descritti l'Autore ritenne opportuno trascurare, in base alla sua revisione critica, non solo quelli di data meno recente, pubblicati prima del 1908, di Biermer (1861), Casati (1872), Senator (1882), Eichorst (1885), Cameron (1888), Greene (1888), Ortner (1891), Croq (1901), Jewett (1901), Arnsperger (1905), ma anche alcuni riferiti in seguito da Brandenburg (1909), Schmorl (1911), Barrenscheen (1912), Campbell (1912), Mannaberg (1917), Decapite (1924), e Bruegger (1927). Vennero quindi accettati solo 11 casi su 28.

Nella più recente ricerca sull'argomento compiuta da Videbaek (1947), altri 4 casi, tra quelli riferiti dalla letteratura e ritenuti come sufficientemente documentati da Petri, vengono omessi in base ad un esame più approfondito: si tratta di quelli riferiti da Hanzel (1908), Barrenscheen (1912) e Hirschfeld (1925) (2 casi).

Hanzel descrisse infatti un caso sicuro di leucemia acuta in soggetto di 20 anni d'età, ma l'affermazione che lo zio materno del paziente fosse pure ammalato di leucemia acuta si basava sopra informazioni ottenute in via indiretta.

Anche Barrenscheen riferì dettagliatamente su di un caso di leucemia acuta in donna di 38 anni, ma si limitò ad affermare che il fratello di lei soffriva di una tipica leucemia linfatica; nè maggiori particolari risultano dalla descrizione dello stesso caso fatta da Eppinger (1911). Hirschfeld (1925) infine riportò due casi, ma del primo mancano totalmente i dati relativi all'esame morfologico del sangue, mentre del secondo, un uomo di 73 anni con leucemia linfatica, si dice solo che la sorella, secondo i dati forniti dai familiari, sarebbe deceduta per la medesima forma morbosa.

Nella sua accurata rassegna bibliografica Videbaek riporta numerosi altri casi di leucemia con concentrazione familiare, il cui riconoscimento si basa tuttavia sopra dati insufficientemente accertati; si tratta per lo più di lavori di data abbastanza recente, come le osservazioni di Vollenweider (1914), relative a 4 fratelli morti nei primi giorni di vita, i quali con ogni probabilità erano affetti invece da eritroblastosi fetale.

Un'insufficiente documentazione non permette di tener conto neppure dei casi riportati da Rosenhaupt (1915), Korteweg (1919), De Castello (1925), Macciotta

(1928), Siegel (1928), Koehler (1928), Naegeli (1931), Hering (1935), Seiler (1935), Shipton (1938), Boggian (1938), Mohr (1938), Hofmeier (1938), Kraupse (1939), Maack (1940), Gänsslen (1940), Weitz (1940), Postel (1942), Turpin (1944), Rohr (1945).

Per le stesse ragioni non si possono accettare nemmeno l'unico caso familiare registrato da Curschmann (1936), sopra un totale di 108 casi di leucemia, nè i 2 su 33 riferiti da Ardashnikov (1937), nè l'unico su 139 di Cicovacki (1940).

Casi apparentemente incontrovertibili di familiarità della leucemia sarebbero invece quelli riportati da McGravan (1922), Rosenow (1925), Schereschewsky (1926), Vercellotti (1926), Weiss (1927), Riccitelli e Ragnotti (1927), Dameshek Savitz e Arbor (1929), Petri (1933), Moravitz (1933), Steiner (1933), Wuellenweber (1937), Schnyder (1937), Ardashnikov (1937), Shipton (1938), Gottlebe (1938), Laub (1939), De Castello (1939), Moeschlin e Rohr (1939), Maack (1940), Jelke (1940), Bichel (1940), Cotti (1941), Lossen (1942), Hornbaker (1942), Meikle (1944), Hogrefe (1945), Rohr (1945).

Ove si voglia considerare l'eventuale ereditarietà delle leucemie, sono necessarie alcune considerazioni preliminari. È ovvio anzitutto che il semplice reperto di più casi della stessa forma morbosa in un'unica famiglia non è una ragione sufficiente per ammetterne l'ereditarietà: infatti si potrebbe trattare, ad esempio, di una malattia a carattere infettivo. Ma è da tener presente anche un'altra importante considerazione: forme morbose largamente diffuse possono osservarsi più volte nei diversi membri di un'unica famiglia per semplice combinazione casuale.

A tal proposito Petri (1933) sostiene che, in Danimarca, due casi di leucemia si dovrebbero verificare incidentalmente in una sola « famiglia » circa una volta ogni tre anni; tale dato però non fu sottoposto ad un effettivo controllo.

Può essere interessante riportare (tabella 1) le osservazioni di alcuni Autori circa la frequenza della familiarità delle leucemie sopra un alto numero di pazienti da essi presi in esame.

Tabella 1

Autori	n. dei casi di leucemia	n. dei casi con familiarità
Rosenow (1925)	125	1
Steiner (1933)	134	1
Curschmann (1936)	108	1
Ardashnikov (1937)	33	2
Cicovacki (1940)	139	1
Videbæk (1947)	209	17 (+2 ?)
Balduini (1950)	200 circa (?)	0 (?)

In Italia l'unica notizia di una casistica sufficientemente estesa considerata da un punto di vista genetico-statistico è quella riferita da Balduini (1950), il quale si limita tuttavia a comunicare: « Nella casistica dei reparti medici dell'Uni-

versità di Pavia dal 1934, che comprende oltre 200 casi, non ci è stato possibile trovare alcun esempio sicuro di familiarità ». Non essendo sufficientemente documentate le fonti nè precisati i criteri di indagine genealogico-statistica seguiti dall'Autore per giungere a queste conclusioni, tali dati appaiono purtroppo inutilizzabili a scopo scientifico.

Deduzioni circa una reale e sensibile influenza di fattori idiotipici sullo sviluppo delle leucemie si potrebbero trarre solo dalle più complete osservazioni di Ardashnikov (1937) e di Videbaek (1947), giacchè gli altri AA. ottennero prevalentemente i dati sopra riferiti dal semplice esame delle storie cliniche dei casi registrati nei vari ospedali, ciò che evidentemente non può ritenersi sufficiente allo scopo.

Videbaek, nella sua estesa ricerca sopra 209 pazienti, di cui riuscì a raccogliere sufficienti dati, trovò 19 casi di familiarità, dei quali 17 sottoposti ad adeguato controllo: la frequenza dei casi familiari su tutto il materiale in esame risultò quindi almeno dell'8,1%.

Tale dato si può ritenere in difetto, nel senso che con notevole probabilità i due casi dubbi che non poterono venire sottoposti ad un accurato controllo si riferivano a vere leucemie. Inoltre, fatto questo d'importanza ben maggiore, si deve tener presente che in passato facilmente soggetti affetti da leucemia potevano giungere a morte senza che venisse formulata una esatta diagnosi.

L'Autore compì pure un'accurata indagine sulla frequenza delle leucemie nei parenti di 200 soggetti sani, scelti come materiale di controllo, trovando fra di essi un solo caso della forma morbosa in esame. La differenza fra l'incidenza di forme leucemiche nei parenti degli ammalati e nei parenti del gruppo di controllo è altamente significativa. I 17 casi di leucemia familiare osservati da Videbaek si raccoglievano in 14 ceppi. L'Autore pertanto, essendo uno di tali casi già stato pubblicato da Hogrefe (1945), poté aggiungere 13 « famiglie leucemiche » alle 26 già note.

Nel complesso delle 39 famiglie gli 86 casi di leucemia erano così distribuiti: in 33 famiglie solo 2 casi, in 4 tre, ed in 2 quattro. Inoltre in 17 famiglie vennero riscontrati casi di leucemia soltanto in una generazione; in 16 in due generazioni successive, in 4 in due generazioni, ma con un intervallo fra l'una e l'altra; solamente in 2 famiglie la malattia si manifestò in ben 3 generazioni successive. In nessuna delle 39 famiglie vennero osservati matrimoni consanguinei.

Circa la presenza di forme leucemiche in coppie gemellari, tralasciando i casi dubbi o non sufficientemente documentati di Senator (1882), Siegel (1928), Leri (1937) e Hofmeier (1938), in parte già citati, casi attendibili di concordanza in gemelli monozigotici sarebbero, secondo i dati riportati da Gedda (1951), quelli riferiti da Dameshek, Savitz e Arbor (1929) e Petri (1933), mentre casi discordanti, sempre in coppie gemellari monozigotiche, sono riportati da Willi (1936), Pfister (1937), Kellet (1937) e Jelke (1939).

Secondo Videbaek, esclusa la recessività, si potrebbe pensare ad una dominanza eventualmente polimera od a limitato grado di penetranza. La polimeria

non sembrerebbe molto probabile a numerosi AA., tra i quali il Kemp (1943). Un'importanza molto maggiore andrebbe invece assegnata alla deficiente penetranza.

Problema già discusso nella letteratura è se le leucemie costituiscano o meno un'unica entità genetica.

Parecchi AA. hanno richiamato l'attenzione sul fatto che un numero notevole di casi di leucemia familiare era di tipo linfatico. Va notato tuttavia che sul complesso delle 39 famiglie riportate nella monografia di Videbaek, solamente in 17 si trovarono forme leucemiche del medesimo tipo, mentre in 22 si trovarono forme di leucemia di tipo diverso; vi erano rappresentate tutte le varietà, anche le più rare, come la leucemia monocitica o la eosinofila; discretamente frequenti, particolarmente nella casistica di personale osservazione dell'A., i casi di leucemia emocitoblastica.

Si può ricordare inoltre che in 10 di tali famiglie vennero osservati solo casi di leucemia linfatica, in 9 solo di mieloide, in 12 di linfatica e di mieloide cronica, in 1 di monocitica e di mieloide acuta, in 7 di emocitoblastica e di linfatica (4 famiglie) o mieloide (3 famiglie). Una famiglia poi era particolarmente interessante per il fatto che s'osservavano in essa, oltre a due casi di leucemia linfatica cronica, uno di mieloide cronica, ed uno di eosinofila acuta. In tutte le famiglie con più di 2 casi, ad eccezione d'una, erano rappresentati diversi tipi di leucemia. Videbaek conclude pertanto che, ove l'albero genealogico della famiglia venga studiato in modo sufficientemente completo e per un sufficiente numero di generazioni, è possibile trovare il ripetersi della leucemia anche con tipi diversi.

Dai dati riferiti da Videbaek risulta che, fra i casi con familiarità, la leucemia linfatica cronica è nettamente predominante nei confronti della leucemia mieloide cronica (rispettivamente 37 e 21 casi); tale dato sarebbe di notevole interesse se, come è frequentemente ritenuto, la forma mieloide fosse la più frequente nella popolazione in genere.

Tuttavia secondo Videbaek, almeno in Danimarca, la forma più diffusa sarebbe la linfatica; ciò risultava già da un'estesa ricerca compiuta da Gram e Nielsen (1932), in base all'esame dei certificati di morte.

Altre osservazioni a favore dell'incidenza relativamente maggiore della leucemia linfatica cronica nei confronti della mieloide, su vario materiale, sono fornite dagli AA. riportati nella tabella 2.

Dall'esame dei propri dati Videbaek rileva che non esistono apprezzabili differenze nella distribuzione dei diversi tipi di leucemia, sia che si tratti di casi familiari, sia che si tratti di pazienti non selezionati. Ciò gli consente di concludere, in accordo anche con i risultati delle osservazioni compiute sopra le leucemie murine, che non si ha alcun dato evidente in favore dell'ipotesi che un particolare tipo di leucemia sia, piuttosto che altri, sensibilmente influenzato dall'azione di fattori ereditari.

Il confronto tra il materiale costituito dai casi con familiarità e quello costituito dai casi non selezionati permette pure all'Autore di concludere per una uni-

forme distribuzione nei due sessi; per la tendenza dei casi familiari a presentarsi in età minore; per l'esistenza di una correlazione, particolarmente significativa per i fratelli, tra le età di insorgenza; per un certo grado di anticipazione.

Tabella 2

Autori	materiale	leuc. linf. cronica	leuc. miel. cronica
Kirshbaum e Preuss (1943)	14.400 autopsie	26	20
Bethell (1943)	495 casi di leucemia	216	175
Haden (1944)	375 casi di leucemia	101	90
Videbaek (1947)	310 casi di leucemia	127	79

Correlazione tra leucemie e neoplasie

Da tempo è stata avanzata l'ipotesi della esistenza di una correlazione fra leucemie e neoplasie e già numerosi AA. ne hanno posto in luce la non eccezionale coesistenza nel medesimo soggetto. I dati più significativi della letteratura sono riferiti nella tabella 3.

Tabella 3

Autore	numero dei casi	con neoplasia associata
Zadek (1933)	23 leucemie mieloidi	2
Schreiner e Wehr (1934)	90 leucemie e 165 linfosarcomi	4
Moeschline, Rohr (1939)	50 leucemie mieloidi	5
Engelbreth e Holm (1941)	15 leucemie mieloidi 31 leucemie linfatiche	2 7
Kirshbaum e Preuss (1943)	123 leucemie	2
Videbaek (1947)	310 leucemie	3

Il fatto rilevato da alcuni AA. che la coesistenza nello stesso soggetto di neoplasia e leucemia sarebbe più frequente per le leucemie linfatiche, potrebbe, secondo Engelbreth-Holm, venire spiegato ricordando la sopra menzionata maggiore frequenza di questa forma, particolarmente tra i soggetti più anziani.

Anche la frequenza di neoplasie nei familiari dei leucemici è stata oggetto di studio. Tra le varie ricerche ricordiamo i casi di: De Castello (1925), con 4 fratelli e la madre di un soggetto con leucemia cronica mieloide morti per neoplasie; Maack (1940), con 3 fratelli di un soggetto leucemico affetti da neoplasie; Rohr (1945), con presenza di neoplasie in 12 alberi genealogici di leucemici; Jacobsen (1946), con 3 leucemici nelle famiglie di 200 soggetti affetti da neoplasie ed 1 solo

caso di leucemia nelle famiglie di 200 controlli; Videbaek (1947), con 319 (7,9%) casi di neoplasie tra i 4041 familiari di 209 leucemici e 218 (6,0%) tra i 3641 familiari di 200 soggetti di controllo.

L'esame analitico dei dati di quest'ultimo A. consente di rilevare che la maggior incidenza di forme neoplastiche è rilevabile anche considerando separatamente le diverse categorie di familiari, escludendo naturalmente i figli per la loro troppo giovane età. Inoltre non si riscontrano differenze significative nè per la sede, nè per il tipo di leucemia, tenuto conto per questa ultima distinzione della diversa distribuzione per età dei familiari dei soggetti affetti dai diversi tipi di leucemia.

Videbaek conclude per l'esistenza di un rapporto fra leucemie e neoplasie, messo in evidenza più che dalla coesistenza talora osservata delle due malattie nello stesso soggetto, dalla relativamente alta incidenza di neoplasie nei familiari dei leucemici.

RICERCHE PERSONALI

Generalità

Come si è detto nella premessa, la casistica presa in considerazione in questa nota riguarda una parte del materiale già raccolto per una ricerca estesa a tutti i leucemici venuti a ricovero in Lombardia negli anni 1945-1950. La raccolta è stata effettuata mediante lo spoglio sistematico delle cartelle cliniche e la trascrizione integrale di tutte quelle con diagnosi di leucemia.

Si è raccolto così un complesso di 242 casi in provincia di Milano, 25 in provincia di Bergamo, 22 in provincia di Como e 16 in provincia di Varese.

Si è proceduto quindi ad un controllo nominativo onde individuare gli eventuali doppioni derivanti da ricoveri successivi dello stesso paziente e ad una revisione critica della casistica,¹ classificando poi il materiale nelle seguenti categorie:

1. *diagnosi certa con classificazione certa*: sono compresi in questo gruppo i casi nei quali i dati relativi alla storia clinica, all'esame obiettivo ed agli esami di laboratorio, sono tali da permettere per se stessi, con tutta certezza, il riconoscimento della particolare varietà di leucemia;

2. *diagnosi certa con classificazione incerta*: vi rientrano i casi nei quali i dati forniti dalla cartella clinica non permettono di precisare di quale varietà di leucemia si tratti, pur consentendo per se stessi di affermare che si tratta veramente di leucemia;

3. *diagnosi fiduciaria*: si raccolgono sotto tale denominazione quei casi per i quali i dati riportati nella cartella clinica non sono del tutto sufficienti a convalidare la diagnosi, che tuttavia può essere accettata con tranquillità in base alla valutazione di altri elementi;

¹ Una parte di questo lavoro di revisione, e precisamente quella relativa ai 242 casi della provincia di Milano, è stata effettuata, per cortese concessione del Prof. Luigi Villa che qui ringraziamo, dal Dott. Livio Bussi, Assistente nella Clinica Medica della nostra Università.

4. *diagnosi incerta*: sono compresi in questo gruppo i casi per i quali i dati forniti dalla cartella clinica non sono assolutamente sufficienti a formulare una diagnosi di leucemia;

5. *diagnosi errata*: in quest'ultimo gruppo l'esame dei dati forniti dalle cartelle cliniche permette di escludere la leucemia. A tale proposito è necessario ricordare che si tratta per lo più di rari casi nei quali la cartella clinica recava solo la diagnosi di entrata (spesso una diagnosi provvisoria) e non riportava al contrario la diagnosi esatta che eventualmente poteva essere scaturita dal periodo di osservazione ospitaliera.

Nella successiva elaborazione i casi appartenenti agli ultimi due gruppi (diagnosi incerta ed errata) sono stati ovviamente trascurati.

L'indagine genealogico-statistica è stata compiuta sui casi dei primi tre gruppi (diagnosi certa e classificazione certa, diagnosi certa e classificazione incerta, diagnosi fiduciaria).

Per lo studio di taluni rapporti, per i quali si deve tener conto delle differenti varietà di leucemia, è stato considerato a parte il gruppo comprendente tutti i casi di forme sicuramente leucemiche, ma a classificazione non precisata.

In questa indagine, onde ovviare alle difficoltà ed alle discussioni relative alla classificazione delle diverse varietà di leucemia, queste ultime sono state ridotte a tre sole: leucemie acute, leucemia mieloide cronica e leucemia linfatica cronica.

Modalità di raccolta dei dati genealogico-statistici

Le fonti utilizzate sono state le seguenti:

a) *i familiari dei pazienti ed eventualmente i pazienti stessi*: da essi si sono in genere raccolte le prime notizie, sottoposte in seguito ad accurato controllo, sia per quanto riguarda i dati anagrafici sia per quelli relativi alle condizioni di salute o di malattia dei parenti;

b) *gli archivi comunali e parrocchiali*: sono stati di valido aiuto nel precisare le date di nascita e di morte, che frequentemente erano state date solo in via approssimativa dai familiari;

c) *certificati medici, cartelle cliniche, certificati di morte*: le diverse forme morbose riscontrate nei familiari vennero ritenute certe, e come tali considerate nella successiva elaborazione, solo quando erano confermate: o da un certificato del medico curante; o dalla copia (o quanto meno dal numero, data d'ingresso e di uscita con diagnosi completa) della cartella clinica relativa al soggetto, nel caso in cui questi fosse stato sottoposto a ricovero ospitaliero; o finalmente da un certificato di morte, in cui fosse chiaramente specificata la causa dell'esito.

Sul totale di 278 pazienti inizialmente considerati (diagnosi certe e classificazioni certe, diagnosi certe e classificazioni incerte, diagnosi fiduciarie) la compilazione dell'albero genealogico fu possibile solo per 252 (probandi); nei rimanenti 26 ciò non si poté ottenere per varie ragioni: raramente per rifiuto dei familiari a fornire notizie, più di frequente per irreperibilità della famiglia.

Tabella 4

Varietà della leucemia	diagnosi certa e classificazione certa	diagnosi fiduciaria	diagnosi certa e classificazione incerta	diagnosi certa e classificazione certa	diagnosi fiduciaria	diagnosi certa e classificazione incerta	
leucemie acute	50	15	}	47	14	}	
leucemia mieloide cr.	70	12		61	12		21
leucemia linfatica cr.	89	19		78	19		
totali	209	46	23	186	45	21	
	su 278 pazienti			su 252 probandi			

Tabella 5

Varietà della leucemia	pazienti (278)		probandi (252)	
leucemie acute	65	66.09	61	59.91
leucemia mieloide cronica	82	81.30	73	73.70
leucemia linfatica cronica	108	107.53	97	97.47
leucemie di incerta classificazione	23	23.08	21	20.92
	278		252	
				530

$\chi^2 = 0.0550$

$N = (2-1)(4-1) = 3$

$P < 0.90$

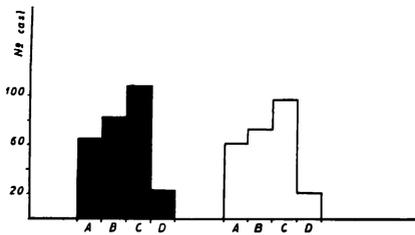


Fig. 1. Distribuzione nei pazienti (■) e nei probandi (□) delle diverse varietà di leucemia:

- A = leucemie acute
- B = leucemia mieloide cronica
- C = leucemia linfatica cronica
- D = leucemie di incerta classificazione

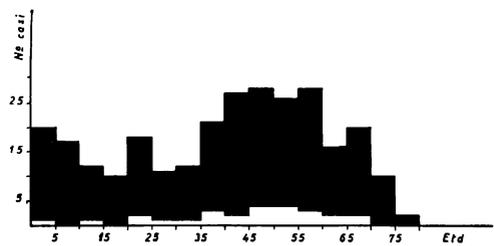


Fig. 2. Distribuzione per età del totale dei casi di leucemia per i pazienti (■) e per i casi nei quali non fu possibile l'indagine genealogica (□)

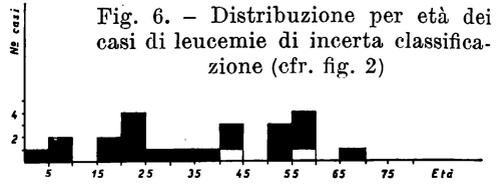
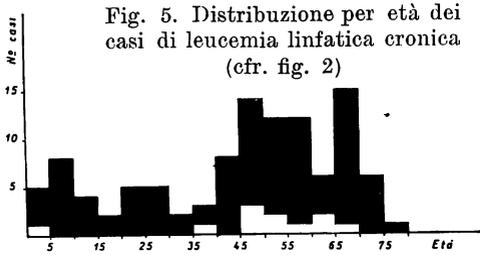
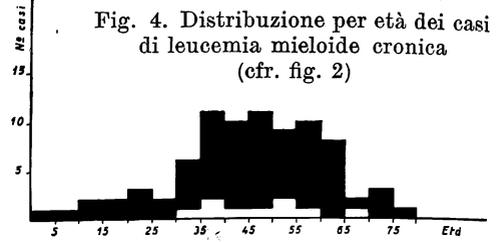
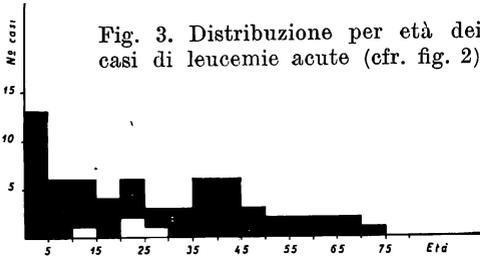


Tabella 6

Età	totale		l. acute		l. mieloide cr.		l. linfatica cr.		class. incerta	
	sui 278 pazienti	sui 252 probandi								
0- 4	20	19	13	13	1	1	5	4	1	1
5- 9	17	17	6	6	1	1	8	8	2	2
10-14	12	11	6	5	2	2	4	4	0	0
15-19	10	10	4	4	2	2	2	2	2	2
20-24	18	16	6	4	3	3	5	5	4	4
25-29	11	10	3	2	2	2	5	5	1	1
30-34	12	11	3	3	6	5	2	2	1	1
35-39	21	18	6	6	11	9	3	2	1	1
40-44	27	25	6	6	10	9	8	8	3	2
45-49	28	24	3	3	11	10	14	11	0	0
50-54	26	22	2	2	9	7	12	10	3	3
55-59	28	25	2	2	10	9	12	11	4	3
60-64	16	14	2	2	8	8	6	4	0	0
65-69	20	18	2	2	2	1	15	14	1	1
70-74	10	10	1	1	3	3	6	6	0	0
75-79	2	2	0	0	1	1	1	1	0	0
totali	278	252	65	61	82	73	108	97	23	21
n. gradi di libertà	14		7		9		9		2	
X ²	0.3568		0.5243		0.2604		0.3497		0.2914	
P	P > 0.90		0.90 > P > 0.80							

Tabella 7

Varietà della leucemia	su 278 pazienti			su 252 probandi		
	maschi	femmine	totale	maschi	femmine	totale
leucemie acute	35	30	65	31	30	61
leucemia mieloide cr.	39	43	82	36	37	73
leucemia linfatica cr.	74	34	108	64	33	97
leucemie di incerta classificazione	16	7	23	14	7	21
totali	164	114	278	145	107	252

Tabella 8

Età	padre		nonno paterno		nonno materno		zii pater.		zii mater.		fratelli		figli	
	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II
0-4							11	19	6	22	38	45	31	28
5-9							6	2	1	2	13	12	28	14
10-14							1	3	2	3	13	17	19	17
15-19							4	2	5	3	21	19	31	28
20-24			1		1	1	10	7	9	10	20	31	19	36
25-29	3	1		2	5	1	14	8	17	9	29	13	27	18
30-34	10	4	9	3	2	2	14	12	12	5	18	20	23	20
35-39	21	19	6	3	1	3	12	15	12	7	36	25	19	16
40-44	12	21	1	3	5	4	18	11	23	10	37	23	6	8
45-49	13	26	7	5	3	7	23	23	15	22	34	52	2	2
50-54	24	25	10	7	7	7	23	26	17	12	36	41	2	3
55-59	21	16	9	12	12	6	17	21	31	10	30	31		
60-64	25	29	20	17	21	18	30	20	22	19	21	38	1	
65-69	25	23	26	19	14	14	16	15	17	23	14	11		1
70-74	36	32	22	22	28	22	30	33	18	12	9	19		
75-79	21	22	27	19	21	12	17	13	13	18	5	9		
80-84	13	13	20	19	12	9	15	13	8	5	2	1		
>84	14	5	10	6	5	3	7		3		1			
totali	238	236	168	137	137	109	268	243	231	192	377	407	208	193
n. gradi	11		10		8		14		14		15		9	
N ²	16.0277		3.6774		3.8544		11.7950		36.2277		27.1438		12.9519	
P	0.20 P>0.10		P>0.90		0.90 P>0.80		0.70 P>0.50		0.001 P>		0.05 P>0.02		0.20 P>0.10	

Tabella 9

Età	madre		nonna paterna		nonna materna		zie pater.		zie mater.		sorelle		figlie	
	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II
0-4							7	21	13	23	29	39	33	22
5-9							3	3	3	6	22	12	12	13
10-14							1	1	2	1	9	18	13	15
15-19		1					4	4	1	2	14	15	18	19
20-24		2	1	1		1	6	3	6	3	31	25	26	21
25-29	4	10	3	2		3	3	9	15	7	13	17	14	19
30-34	18	8	2	1	6	2	10	4	15	4	12	20	13	6
35-39	20	18	1	5	4	3	17	4	19	13	21	23	22	11
40-44	13	17	3	3	4	2	14	16	21	18	21	33	16	10
45-49	17	18	5	7	6	5	20	23	21	22	29	43	10	12
50-54	17	21	7	11	8	4	19	21	30	14	31	40	3	3
55-59	24	18	10	8	18	10	24	23	29	12	32	32		1
60-64	21	19	13	20	20	18	25	17	19	16	31	14	1	
65-69	15	25	19	14	12	17	17	19	15	20	15	13		1
70-74	27	30	25	16	23	18	12	19	18	24	6	16		
75-79	18	25	20	19	14	11	13	20	19	19	5	3	1	
80-84	12	16	18	13	9	17	9	9	1	12	1	1		
>84	8	7	10	5	3	7	5	1	3	3		1		
totali	214	235	137	125	127	118	209	217	250	219	322	365	182	153
n. gradi di libertà	11		9		8		12		12		15		10	
X ²	5.5311		7.7708		9.6675		23.4384		29.2780		23.1317		9.0613	
P	P>0.90		0.70>P>0.50		0.50>P>0.30		0.05>P>0.02		0.01>P>0.001		0.10>P>0.05		0.70>P>0.50	

Dalle tabelle 4, 6 e 7 risulta, per i 278 pazienti e per i 252 probandi, la distribuzione rispetto alla categoria di diagnosi (tabella 4), alla età (tabella 6) ed al sesso (tabella 7) del nostro materiale classificato secondo la varietà di leucemia. La tabella 5 e la figura 1 e la tabella 6 e le figure 2, 3, 4, 5 e 6 mostrano come non siano intervenuti fattori selettivi nella raccolta dei probandi tra i pazienti, rispettivamente per la varietà di leucemia e per la distribuzione secondo l'età.

La ricerca genealogica venne limitata alle seguenti persone: genitori, nonni, zii, fratelli, discendenti del probando. Una estensione maggiore non venne ritenuta opportuna, in quanto non si sarebbe potuta ottenere in modo sistematico, e nella maggior parte dei casi avrebbe recato dati di non sufficiente attendibilità.

Particolare cura venne posta nell'indagine relativa alle condizioni di salute dei familiari per mettere in luce nella medesima famiglia eventuali altri casi di leucemia e forme neoplastiche.

Modalità di raccolta del materiale di controllo

Per poter eseguire rilievi sulla incidenza di forme morbose varie (in particolare delle stesse leucemie e delle neoplasie) nei familiari dei probandi, era necessario disporre di un materiale di controllo adeguato.

Essendo nota l'importanza dell'età per la manifestazione di tali forme morbose, abbiamo scelto come criterio della corrispondenza tra i due materiali la distribuzione per età delle varie categorie di familiari.

A tale scopo abbiamo reputato necessario compilare, con criteri analoghi a quelli seguiti per i soggetti leucemici, alberi genealogici riferentisi ad individui sani, il più possibile simili per provenienza, e specialmente per età, ai probandi leucemici.

Per età dei pazienti leucemici intendiamo l'età al momento dell'accertamento della malattia, mentre per i familiari intendiamo quella raggiunta al momento dell'osservazione o della morte.

Sono stati compilati pertanto gli alberi genealogici di tutti gli allievi del 1° Corso della Facoltà di Medicina e Chirurgia della nostra Università per l'anno accademico 1950-51. La ricerca in tal caso venne estesa maggiormente che per i soggetti leucemici, in quanto trattandosi della famiglia dello stesso individuo che doveva raccogliere i dati, questi potevano essere conosciuti con sufficiente esattezza per un più alto numero di familiari.

Su tale materiale vennero scelti 252 alberi genealogici estesi alle stesse categorie di familiari considerate per i leucemici, partendo da probandi aventi un'età corrispondente a quella dei singoli leucemici aumentata del periodo di tempo trascorso tra l'accertamento della diagnosi e la raccolta dei dati genealogici.

Le tabelle 8 e 9 mostrano come, non esistendo una differenza statisticamente significativa della distribuzione per età nelle diverse categorie di parenti dei due gruppi, il materiale di controllo sia adeguato allo scopo.

Considerazioni statistiche

Dall'esame della tabella 7 risulta che delle differenti varietà di leucemia la più frequente è la leucemia linfatica cronica, con valori del 42.4% e del 42.0% rispettivamente nel materiale dei pazienti non selezionati ed in quello dei probandi, ove si trascurino le leucemie di incerta classificazione.

Tali valori sono in accordo con quanto osservato da Videbaek (42.0%), i cui dati per l'analogia di raccolta e di elaborazione ci consentono l'istituzione di confronti.

Nel nostro materiale la frequenza della leucemia mieloide cronica è rispettivamente, sempre trascurando le leucemie di incerta classificazione, del 32.2% e del 31.6%, a differenza del valore meno elevato osservato da Videbaek (25.0%).

Corrispondentemente minore è la frequenza delle leucemie acute: 25.4% mentre il valore osservato dal Videbaek era del 33.0%.

Dai dati raccolti nella presente ricerca, in accordo con quanto già osservato da Videbaek, appare una maggiore incidenza delle leucemie linfatiche croniche nel sesso maschile ($P < 0.001$). Ci riserviamo di analizzare compiutamente il fenomeno in rapporto con diversi fattori (età, ecc.) e di studiarne il significato

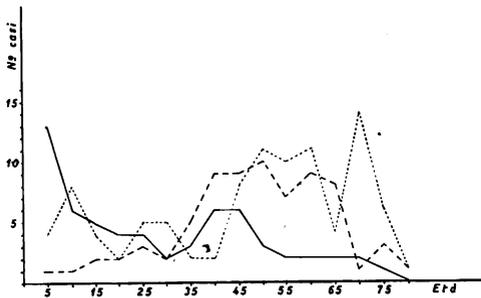


Fig. 7. Comportamento delle diverse varietà di leucemia rispetto all'età (—: leucemie acute; - - - - -: leucemia mieloide cronica;: leucemia linfatica cronica).

sul più ampio materiale che abbiamo in elaborazione, tenendo particolarmente presenti i rilievi in merito recentemente riferiti da Dausset e Schwarzman (1951).

L'età di insorgenza delle differenti varietà è riferita nella tabella n. 6 e risulta pure dal grafico della fig. 7. Si osserva che le leucemie acute presentano una frequenza massima nei primi anni di vita, che poi diminuisce notevolmente, risalendo ancora, ma solo di poco, tra il quarto e il quinto decennio. La leucemia linfatica cronica raggiunge i valori più elevati in età molto avanzata (50-70 anni). La leucemia mieloide cronica, la

cui frequenza sale pressochè regolarmente dai primi anni di vita, raggiunge un massimo verso i 40-50 anni.

Tabella 10

Varietà della leucemia	su 252 probandi		
	numero dei casi	età di massima incidenza	età media
leucemie acute	61	0 — 4	27.3
leucemia mieloide cronica	73	45 — 49	45.2
leucemia linfatica cronica	97	65 — 69	45.5

Anche tali osservazioni sono in accordo con quei dati della letteratura che per i rigorosi criteri di raccolta e di documentazione si prestano ad un adeguato confronto.

Sul materiale costituito dai 252 probandi è stato eseguito il calcolo dell'età media. I valori per le diverse varietà, assieme alle rispettive età di massima incidenza, sono riportati nella tabella 10.

Si osserva che l'età media è di 27.3, 45.2 e 45.5 anni per le acute, la mieloide cronica e la linfatica cronica, contro i valori di 31.6, 55.1 e 45.3 trovati da Videbaek.

L'età di massima insorgenza risulta rispettivamente tra 0-4, 45-49, 65-69 anni.

Tabella 11

Categorie delle famiglie	famiglie dei controlli (252)	famiglie dei probandi (252)
senza casi di neoplasia	186	201
con 1 caso di neoplasia	37	34
con 2 casi di neoplasia	19	9
con 3 casi di neoplasia	7	5
con 4 e più casi di neoplasia	3	3
totali	252	252

Tabella 12

Categorie di familiari	famiglie dei probandi			famiglie dei controlli		
	n. dei parenti	n. dei casi di neoplasia	incidenza %	n. dei parenti	n. dei casi di neoplasia	incidenza %
padri	238	9	3.7	236	7	2.9
nonni paterni	168	3	1.7	137	1	0.7
nonni materni	137	6	4.3	109	6	5.5
zii paterni	268	3	1.1	243	9	3.7
zii materni	231	17	7.3	192	6	3.1
fratelli	377	6	1.5	407	3	0.7
figli	208	0	0.0	193	0	0.0
totale maschi	1627	44	2.7	1517	32	2.1
madri	214	13	6.0	235	6	2.5
nonne paterne	137	7	5.1	125	5	4.0
nonne materne	127	9	7.0	118	4	3.3
zie paterne	209	9	4.3	217	12	5.5
zie materne	250	5	2.0	219	9	4.1
sorelle	322	17	5.2	365	8	2.1
figlie	182	2	1.0	153	1	0.0
totale femmine	1441	62	4.3	1432	45	3.1
<i>totale generale</i>	3068	106	3.4	2949	77	2.6

Considerazioni genetico-statistiche

Nel complesso delle famiglie dei 252 probandi vennero riscontrati solo 3 casi di leucemia nei familiari: tuttavia non fu possibile per nessuno di essi ottenere una documentazione sufficiente. Nell'insieme delle 252 famiglie dei soggetti di controllo ne vennero osservati 2, dei quali si potè ottenere documentazione. Si può pertanto concludere che, anche ove si accettino come esatti i 3 casi nel materiale dei leucemici, la frequenza delle leucemie tra i familiari dei soggetti affetti da leucemia non è significativamente maggiore di quella che si riscontra nella

popolazione in genere, rappresentata dal materiale di controllo. I nostri dati attuali non sembrano quindi confermare l'alto valore della familiarità riscontrato dal Videbaek.

Come già abbiamo accennato, particolare attenzione è stata rivolta alla ricerca delle neoplasie, sia nelle famiglie dei leucemici, sia in quelle dei controlli.

Dalla tabella 11, in cui le famiglie vengono distinte, separatamente per i due gruppi, a seconda che in esse si siano verificati nessuno, uno o più casi di neoplasia, risulta una incidenza di famiglie senza casi di neoplasia discretamente maggiore nei controlli ed una corrispondente maggiore incidenza di famiglie con uno o più casi nei leucemici.

Nella tabella 12 viene considerata la frequenza di neoplasie nelle diverse categorie di familiari. Come risulta dalla tabella 13, esiste una apprezzabile significatività delle differenze di distribuzione, nel senso di una maggiore incidenza di forme neoplastiche in quelli dei leucemici, solo per i fratelli ($0.02 > P > 0.01$). Nel complesso dei familiari il valore della differenza è ai limiti della significatività ($0.10 > P > 0.05$).

Nell'insieme la frequenza delle neoplasie nei familiari dei leucemici è del 3.4%, in quelli dei controlli del 2.6%. I valori riportati da Videbaek sono notevolmente

Tabella 13

Categorie di familiari	significatività delle differenze di distribuzione delle neoplasie nelle varie categorie di familiari dei probandi e dei controlli
genitori	$0.10 > P > 0.05$
nonni	$0.50 > P > 0.30$
zii	$0.70 > P > 0.50$
fratelli	$0.02 > P > 0.01$
totale femmine	$0.10 > P > 0.05$
totale maschi	$0.30 > P > 0.20$
totale familiari	$0.10 > P > 0.05$

Tabella 14

Materiale	maschi			femmine			maschi + femmine		
	n. dei parenti	n. dei casi di neoplasia	incidenza %	n. dei parenti	n. dei casi di neoplasia	incidenza %	n. dei parenti	n. dei casi di neoplasia	incidenza %
totale dei casi	1627	44	2.7	1441	62	4.3	3068	106	3.4
leucemie acute	387	15	3.9	367	18	4.9	754	33	4.3
leucemia mieloide cronica	494	13	2.6	430	25	5.8	924	38	4.1
leucemia linfatica cronica	670	14	2.0	577	20	3.4	1247	34	2.7
controlli	1517	32	2.1	1432	45	3.1	2949	77	2.6

Tabella 15

Confronto	X ²	N	P
leucemie acute — controlli	6.491	1	0.02 > P > 0.01
leucemia mieloide cr. — controlli	5.501	1	0.02 > P > 0.01
leucemia linfatica cr. — controlli	0.045	1	0.90 > P > 0.80
totale dei casi — controlli	3.601	1	0.10 > P > 0.05
leucemie acute — leucemia mieloide cr. — leucemia linfatica cr.	4.671	2	0.10 > P > 0.05

Tabella 16

Sede delle neoplasie	famiglie dei probandi (252)				famiglie dei controlli (252)			
	maschi	femmine	totale	%	maschi	femmine	totale	%
apparato tegu- mentario	2	0	2	1.8	3	0	3	3.7
app. gastroente- rico e ghian- dole annesse	21	28	49	45.4	19	15	34	41.5
apparato respi- ratorio	6	1	7	6.5	1	1	2	2.4
apparato geni- to-mammario	1	28	29	26.8	0	21	21	25.6
app. uropoietico	2	2	4	3.7	3	1	4	4.9
app. di sostegno	2	0	2	1.9	0	0	0	0.0
altre sedi	11	4	15	13.9	9	9	18	21.9
totali	45	63	108	100.0	35	47	82	100.0

Tabella 17

Sede delle neoplasie	famiglie dei probandi (252)		famiglie dei controlli (252)		totali
app. gastroenterico e ghiandole annesse	49	47.17	34	35.83	83
apparato genito-mammario	29	28.42	21	21.58	50
altre sedi	30	32.41	27	24.59	57
totali	108		82		190

X² = 0.6069

N = (2-1) (3-1) = 2

0.80 > P > 0.70

più elevati, rispettivamente 7.9% e 6.0%, ciò che potrebbe essere messo in rapporto col fatto che la frequenza delle neoplasie risulterebbe notevolmente maggiore nell'Europa settentrionale che in Italia.

Si è voluto indagare anche se la maggior frequenza di forme neoplastiche nei familiari fosse legata particolarmente all'una piuttosto che all'altra varietà di leucemia. La tabella 14 riporta la frequenza delle neoplasie rispetto al sesso ed alla varietà di leucemia. Il confronto con i controlli (tabella 15), dimostra che, mentre per il totale dei casi la differenza, come già detto, è ai limiti della significatività, essa è invece nettissima per le leucemie acute e la mieloidi cronica ($0.02 > P > 0.01$) ed insignificante per la linfatica cronica ($0.90 > P > 0.80$). Ciò non può essere ascritto a differenze di età dei familiari, in quanto l'incidenza maggiore di forme neoplastiche si ha tra i familiari dei leucemici acuti e mieloidi cronici i quali, avendo un'età di massima insorgenza inferiore a quella dei linfatici cronici, hanno pure in linea generale familiari di età più giovane, particolarmente per la categoria dei fratelli in cui l'incidenza di neoplasie è risultata relativamente maggiore.

Si rileva inoltre (tabella 15) che con notevole probabilità non esiste omogeneità, sotto l'aspetto della incidenza di neoplasie nei familiari, fra le tre varietà di leucemia da noi partitamente considerate.

Possiamo infine rilevare una maggiore incidenza di neoplasie nelle femmine che nei maschi, sia tra i familiari dei leucemici sia tra i controlli, con differenze per le diverse varietà di leucemia il cui valore ed il cui significato ci riserbiamo di approfondire a ricerca ultimata.

La tabella 16 considera la distribuzione per sedi delle neoplasie, rispettivamente nel gruppo dei probandi ed in quello dei controlli. Come risulta dalla tabella 17, non esiste una differenza statisticamente significativa tra le due distribuzioni.

Conclusioni

Il mancato rilievo di familiarità ci permette di concludere che per la realizzazione delle leucemie la componente idiopatica ha minore valore di quella ambientale, mentre la constatata maggiore incidenza di neoplasie nei familiari dei leucemici acuti e mieloidi cronici, specialmente evidente nei fratelli, ci consente di affermare l'esistenza di una componente comune alla realizzazione dei due gruppi nosologici.

Bibliografia

- ARDASHNIKOV, S. N., *J. Hyg. Camb.*, 37, 286, 1937.
ARNSPERGER, L., *München. med. Wschr.*, 52, 9, 1905.
BALDUINI, M., *Recenti progressi in Medicina*, 8, 406, 1950.
BARRENSCHEEN, H. K., *Wien. klin. Wschr.*, 25, 293, 1912.
BENNET, J. H., *Edinburg Med. & Surg. J.*, 64, 314, 1845.
BETHELL, F. H., *Am. Int. Med.*, 18, 757, 1943.
BICHEL, J., *Acta med. Scandinav.*, 104, 578, 1940.
BIERMER, 1861 (cit. da: VIDEBAEK, 1947).
BOGGIAN, B., *Policlinico, Sez. prat.*, 15, 472, 1938.
BRANDENBERG, F., *Fortschr. Med.*, 27, n. 31, 1909.
BRAUN, E., *München. med. Wschr.*, 59, 1913, 1912.
BRÜGGER, 1927 (cit. da: VIDEBAEK, 1947).
CAMERON, I. C., *Am. J. Med. Sc.*, 85, 28, 1888.
CAMPBELL, 1912 (cit. da: VIDEBAEK, 1947).
CASATI, 1872 (cit. da: PETRI, 1933).
CICOVACKI, D., *Wien. klin. Wschr.*, 53, 623, 1940.
COTTI, D. L., *Haematologica*, 23, 1104, 1941.
CRAIGIE, D., *Edinburg Med. & Surg. J.*, 64, 400, 1845.
CROQ FILS, 1901 (cit. da: Petri, 1933).
CURSCHMANN, H., *Klin. Wschr.*, 15, 185, 1936.
DAMESHEK, W., SAVITZ, H. A. & ARBOR, B., *J. A. M. A.*, 92, 1348, 1929.
DAUSSET, J., & SCHWARZMAN, V., *Blood*, 6, 976, 1951.
DECAPITE, 1924 (cit. da: PETRI, 1933).
DECASTELLO, A., *Arch. inn. Med.*, 11, 217, 1925. *Med. Klin.*, 35, 1255, 1939.
EICHHORST, 1885 (cit. da: PETRI, 1933).
ENGELBRETH-HOLM, J., *Nord. med.*, 9, 791, 1941.
EPPINGER, 1911 (cit. da: VIDEBAEK, 1947).
GEDDA, L., *Studio dei Gemelli, Orizzonte medico*, Roma, 1951, p. 700.
GOTTLIBE, P., *München. med. Wschr.*, 85, 140, 1938.
GRAM, H. C. & NIELSEN, R., *Danmark. Ugeskr. Laeg.*, 94, 437, 1932.
GREENE, J. L., *N. Y. Med. J.*, 47, 144, 1888.
GÄNSSLEN, 1940 (cit. da: VIDEBAEK, 1947).
HADEN, 1944 (cit. da: VIDEBAEK, 1947).
HANZEL, F., *Wien. klin. Wschr.*, 21, 594, 1908.
HERING, 1935 (cit. da: VIDEBAEK, 1947).
HIRSCHFELD, H., in SCHITTENHELM, A.: *Hdb. d. Krankheiten d. Blutes u. d. blutbild. Org.*, Bd. I, Springer, Berlino, 1925, p. 431.
HOFMEIER, K., *Arch. f. Kinderh. (Beihefte)*, 14, 153, 1938.
HOGREFFE, G., *Act path. microbiol. Scandinav.*, 22, 89, 1945.
HORNBAKER, J. H., *J. A. M. A.*, 203, 332, 1942.
JACOBSEN, O., *Heredity in Breast Cancer*, Nyt Nordisk, Copenhagen/Lewis & Co., Londra, 1946, p. 306.
JELKE, H., *Acta paediat.*, 27, 599, 1939.
JEWETT, C. S., *Philadelphia Med. J.*, 7, 816, 1901.
KELLET, C. E., *Arch. Dis. Childh.*, 12, 239, 1937.
KEMP, T., *Hereditas*, 29, 76, 1943.
KIRSHBAUM, M. J. & PREUSS, F. S., *Arch. int. med.*, 71, 777, 1943.
KOEHLER, G. D., *Klin. Wschr.*, 7, 1186, 1928.
KORTEWEG, R., *Ned. Tijdschr. Geneesk.*, 63, 638, 1919.
KRAUPSE, 1939 (cit. da: VIDEBAEK, 1947).
-

- LAUB, R., Schweiz. med. Wschr., 69, 71, 1939.
LERI, 1937 (cit. da: GEDDA, 1951).
LOSSEN, J., Med. Welt., 16, 467, 1942.
MAACK, 1940 (cit. da: VIDEBAEK, 1947).
MACCIOTTA, G., Zbl. f. ges. Kinderh., 22, 429, 1929.
MANNABERG, 1917 (cit. da: PETRI, 1933).
MCGAVRAN, C. W., Am. J. Med. Sc., 164, 545, 1922.
MEIKLE, R. W., Brit. M. J., 99(ii), 468, 1944.
MOESCHLIN, S. & ROHR, K., Ergebn. inn. Med. Kinderh., 57, 723, 1939.
MOHR, W., Dtsch. med. Wschr., 64, 704, 1938.
MORAWITZ, P., München. med. Wschr., 80, 1201, 1933.
NAEGEL, O., *Blutkrankheiten und Blutdiagnostik*, Springer, Berlino, 1931, p. 447.
ORTNER, N., Jahrb. f. Kinderh., 32, 252, 1891.
PETRI, S., Acta microbiol. Scandinav., 10, 330, 1933.
PFISTER, 1937 (cit. da: GEDDA, 1951).
POSTEL, Z., Vererb. u. Konstitutionslehre, 25, 518, 1942.
RICCITELLI, L. & RAGNOTTI, E., Ann. Fas. Med. Perugia, 30, 25, 1927.
RICHARDS, C., Am. J. Roentgenol., 8, 514, 1921.
ROHR, K., Schweiz. med. Wschr., 75, 1042, 1945.
ROSENHAUPT, H., Zbl. f. Kinderh., 20, 208, 1915.
ROSENOW, G., *Blutkrankheiten*, Springer, Berlino, 1925, p. 124.
SCHERESCHESKY, E., Zbl. f. inn. Med., 47, 643, 1926.
SCHREINER, B. F. & WEHR, A. E., Am. J. Cancer, 21, 368, 1934.
SCHMORL, 1911 (cit. da: VIDEBAEK, 1947).
SCHNYDER, 1937 (cit. da: VIDEBAEK, 1947).
SEILER, J., Arch. f. klin. Med., 177, 170, 1935.
SENATOR, H., Berlin klin. Wschr., 35, 533, 1882.
SHIPTON, E. A., M. J. Australia, 25, 116, 1938.
SIEGEL, A. E., Atlantic Med. J., 31, 748, 1928.
STEINER, F., München. med. Wschr., 80, 1822, 1933.
TURPIN, R., Presse Méd., 52, 51, 1944.
VERCELLOTTI, G., Clin. med. ital., 57, 437, 1926.
VIDEBAEK, N., *Hereditiy in human leukemia*, Nyt Nordisk, Copenhagen/Lewis & Co., Londra, 1947, passim.
VIRCHOW, R., 1845 (cit. da: VIDEBAEK, 1947).
VOLLENWEIDER, 1914 (cit. da: VIDEBAEK, 1947).
WEISS, J., Wien. Arch. inn. Med., 14, 303, 1927.
WEITZ, W., in BAUER, FISCHER, LENZ: *Menschliche Erblehre u. Rassenhygiene*, Bd. I/2. Berlino, 1940, p. 256.
WILLI, 1936 (cit. da: GEDDA, 1951).
WHITBY L. E. H. & BRITTON, C. J. C., *Disorders of the Blood*, Blakiston, Filadelfia, 1946.
WÜLLENWEBER, G., Dtsch. med. Wschr., 63, 488, 1937.
ZADEK, I., Folia haematol., 154, 330, 1933.

RIASSUNTO

Dall'indagine genealogico-statistica condotta su di un gruppo di 252 leucemici venuti a ricovero in Lombardia negli anni 1945-1950, e dal confronto con adeguato materiale di controllo, gli AA. sono giunti alla conclusione che per la realizzazione delle leucemie la componente idiotipica ha minor valore di quella ambientale. Hanno inoltre constatato una maggiore incidenza di neoplasie nei familiari dei leucemici acuti e mieloidi cronici rispetto ai controlli.

RÉSUMÉ

De l'enquête généalogico-statistique faite sur un groupe de 252 leucémiques hospitalisés en Lombardie durant les années 1945-1950, et de la comparaison faite sur un matériel adéquat de contrôle, les Auteurs sont parvenus à la conclusion que pour la réalisation des leucémies la composition idiotypique a moins de valeur que celle de l'ambiance. Ils ont en outre constaté une plus grande incidence de néoplasies chez les familiers des leucémiques aigus et myéloïdes chroniques par rapport aux contrôles.

SUMMARY

From the genealogico-statistic inquiry made on a group of 252 leukemics hospitalised in Lombardy during the years 1945-1950, and from the comparison made on an adequate material of control; the Authors have come to the conclusion that for the realisation of the leukemia the idiotypic composition has less value than that of the surroundings. They have over more noticed a greater incidence of neoplasiae in the familiars of the acute leukemics and cronic myeloids in regard to the controls.

ZUSAMMENFASSUNG

Auf Grund genealogisch-statistischer Untersuchung einer Gruppe von 252 Leukämie-Kranker, die in den Jahren 1945-1950 in der Lombardie in Krankenbehandlung waren, sowie aus dem Vergleich mit adäquatem Kontroll-Material, sind die AA. zu dem Schluss gekommen, das für das Eintreten von Leukämie-Erkrankungen die idiotypische Komponente weniger Wert hat als die ambientale. Ausserdem machten sie die Feststellung eines erhöhten Vorkommens von Neoplasmen bei den Familienglieder akuter Leukämie-Erkrankter und chronischer Myeloid-Kranker, den Kontrollen gegenüber.