

Ricerche genetiche sull'epitelioma adenoide cistico benigno (Morbo di Balzer e Ménétrier o di Brooke)

di

Angelo Serra, Maria Giulia Bernardi-Ronzoni, Rodolfo Paoletti

INTRODUZIONE

Balzer e Ménétrier (1885) per primi descrissero un'affezione produttiva del cuoio capelluto e della faccia, caratterizzata da neoformazioni cistiche multiple, localizzate prevalentemente nella regione delle pieghe naso-geniene e naso-labiali, disposte senza alcuna regolarità e di grandezza variabile da un uovo di piccione ad un pisello. I noduletti del cuoio capelluto, in genere più voluminosi, furono denominati « tumori multipli benigni del capillizio »; ed il quadro morboso, nel suo complesso ricollegato agli adenomi sebacei. Gli Autori sottolineavano pure la familiarità della malattia.

Un secondo caso analogo fu notificato da Balzer e Grandhomme (1886). Pochi anni dopo il Brooke (1892) dava notizia di neoformazioni molto simili alle precedenti, cistiche, di dimensioni più ridotte, — circa un grano di miglio — e situate, in maniera più simmetrica sulla faccia, più precisamente presso le ali del naso e nella regione retroauricolare. Confermava inoltre la familiarità di tale affezione, da lui definita « epitelioma adenoide cistico ».

Nel periodo successivo, raccoltasi una sicura quantunque poco numerosa casistica, legata — secondo la rigorosa scelta di Summerill e Hutton (1932) — ai nomi di Fordyce (1892), Fox (1897), Wolters (1901), Csillage (1906), Winkler (1907), Schopper (1909), Sutton (1911), McDonagh (1912), Paul (1917), Ormsby (1918), seguirono studi sistematici macroscopici e microscopici, particolarmente del Martinotti (1919), del Pasini (1920), del Savatard (1922), il quale contribuì a definire la forma morbosa, classificandola più genericamente tra i « nevi », ed infine del Crosti (1928) che, aggiungendo un significativo caso personale a quelli già noti e sottoposte a seria critica le opinioni dei vari studiosi su queste ed altre forme similari, giunse alla conclusione di una identità morfologica del tipo Balzer con il tipo Brooke, costituenti un'unità patologica ben distinguibile da ogni altra con cui era stata talvolta confusa.

Esse, così scriveva, « devono essere considerate la stessa forma morbosa estrinsecantesi sia con sintomatologia multipla disseminata simmetrica sia con poche e solitarie manifestazioni, perchè la frequente ereditarietà di queste lesioni fa rilevare, in membri



Fig. 1 - III, 41

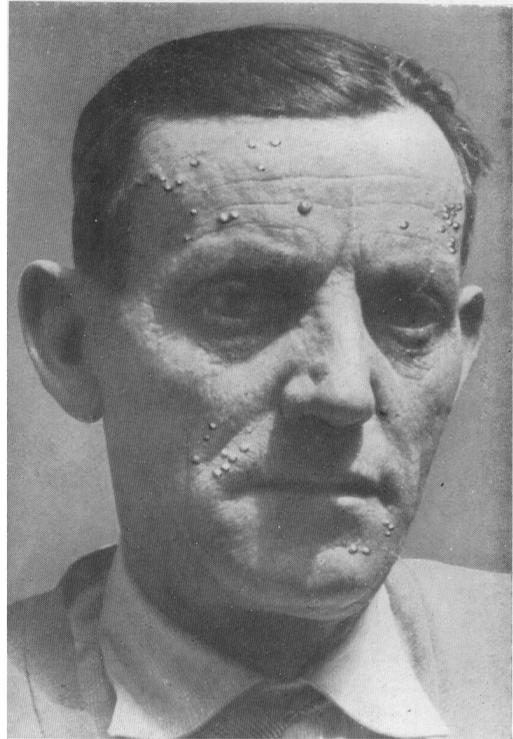


Fig. 2 - III, 47

della stessa famiglia, ora l'una ora l'altra sintomatologia, e perchè i casi descritti sotto le due differenti denominazioni hanno caratteri clinici ed anatomici del tutto eguali » (p. 1163).

In breve il quadro morboso Balzer-Brooke, cui sono attribuite oggi generalmente le dizioni di « nevo epiteliosomatoso adenoidico cistico » o « epiteliosoma adenoidico cistico », o « epiteliosoma cistico benigno multiplo », è caratterizzato da neoformazioni epiteliosomatose in cui la cute, sebbene diminuita di spessore, conserva generalmente il suo colore normale, e che, pur prediligendo la disposizione simmetrica ai versanti del naso, alle pieghe naso-geniene e naso-labiali, alla zona auricolare e alle parti alte della faccia, invadono non raramente il cuoio capelluto e, a volte, anche il tronco e gli arti (fig. 1-4). In tutte queste sedi, dopo uno stadio proliferativo dell'epitelio,

che inizia dalle cellule basali dell'epidermide e della guaina follicolare, le neofor-
mazioni si evolvono comunemente in cisti a contenuto colloide, ialino, ricco di ele-
menti cellulari colliquati. Sono stati però osservati anche rari casi di degenerazione

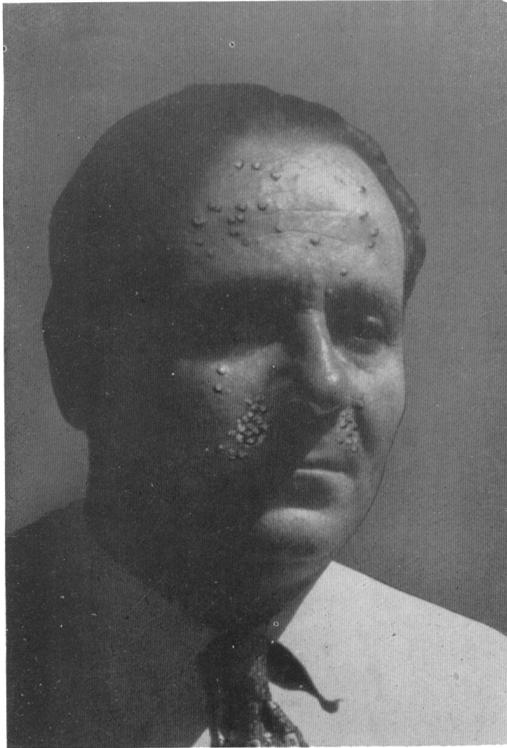


Fig. 3 - III, 28

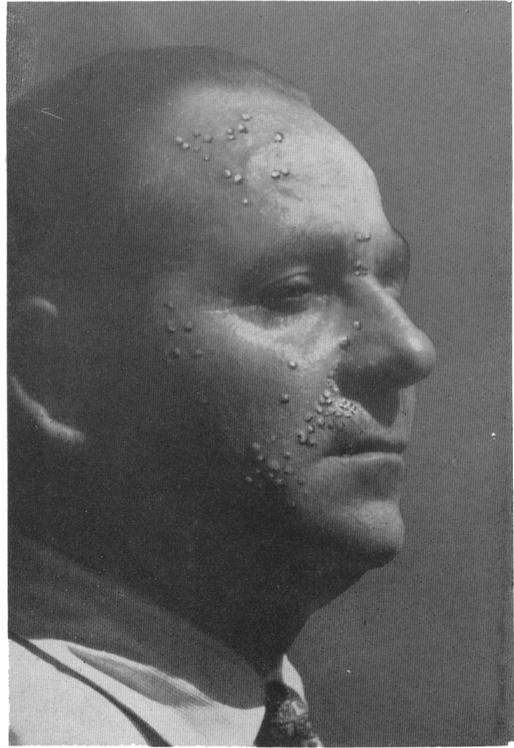


Fig. 4 - III, 28

dei tumori in forme maligne locali, per lo più, accompagnate da fatti erosivi, ma
talvolta diffuse con metastasi.

L'età di insorgenza sarebbe da porre, secondo il Beck (1933), alla pubertà o dopo;
ma parecchi casi ben documentati sembrano estendere tale età alla fanciullezza.
Così Fliegelman e Kruse (1948) su 7 membri affetti di una fratria ottennero un'età
media di 11,5 a.; il Crosti (1928) e Summerill e Hutton (1932) riferiscono due
casi originali in cui la manifestazione si ebbe a 6 a., il Goldman (1940) due casi su
dieci in cui i tumori apparvero a 4-5 a., e il Pasini (1920) quattro casi di cui uno
insorto a 10-11 a., due a 7 a. ed uno a 5 anni. Anzi i Sutton (1939) ne pongono
l'insorgenza durante la fanciullezza (childhood) come un elemento diagnostico.

Quantunque le fondamentali ricerche su riferite non si soffermassero sull'aspetto

genetico, meritano tuttavia menzione alcuni rilievi, in esse contenuti, che vi attirarono l'attenzione di altri ricercatori. Importanti sono: rarità della forma, elevata incidenza del morbo in un medesimo ceppo e prevalenza nelle femmine. In particolare il Savatard (1922) da casistica personale ed altrui, accertava 28 casi su 35 di epiteloma adenoide cistico multiplo in cui era evidente una concentrazione familiare della malattia; e in uno di questi, derivato da una revisione personale del ceppo identificato dal Brooke 31 anni avanti, riuscì a comprovare la trasmissione della forma ai discendenti per tre generazioni successive.

Fu finalmente il Cockayne (1928, 1933) a prendere, per primo, posizione in campo genetico. Pur lamentando la piccola estensione dei pochi gruppi familiari di cui poteva disporre per l'analisi e l'incompletezza della maggior parte delle fratrie, ritenne la forma come « dominante, ma limitata in modo nettamente definito, sebbene parziale, al sesso femminile » (p. 307).

Opinione che parrebbe confermata, solo per quanto riguarda la dominanza, dalle recenti ricerche, già menzionate, di Goldman (1940) e di Fliegelman e Kruse (1948) su due piccole genealogie estese a 4 generazioni e comprendenti ciascuna 10 casi del morbo. Mentre lo Scott (1953) asserisce che il fattore dell'epiteloma adenoide cistico è « probabilmente dominante autosomale » (p. 218).

Avendo avuto l'opportunità di raccogliere una sufficiente serie di casi in un'ampia genealogia di 290 individui, ci è sembrato un utile contributo alla conoscenza degli aspetti genetici ed etiologici di questa malattia integrare le precedenti affermazioni con un'analisi genetico-statistica applicata al nostro materiale ed intesa a chiarire e definire con maggiore esattezza — entro i limiti concessi dal numero delle fratrie interessate — il meccanismo di trasmissione ereditaria di questa forma, la cui elevata concentrazione familiare, che appare immediatamente dalla genealogia presentata (Fig. 5), trova una semplice e fondamentale spiegazione nell'esistenza di un fattore idiotipico responsabile della manifestazione.

RICERCHE PERSONALI

Indagine genealogica e raccolta dei dati

Il ceppo su cui sono state condotte le presenti ricerche è originario di Abbiategrasso (Milano) dove, ancora attualmente, ne esistono vari nuclei familiari, dediti all'agricoltura, mentre altre famiglie si trovano nella vicina città di Milano.

Il probando (III-41, fig. 1) ci fu gentilmente segnalato dalla Direzione del Reparto Chirurgico « A. Ponti » dell'Ospedale Maggiore di Milano, dove era stata accertata la diagnosi.

La raccolta dei dati è stata eseguita personalmente da uno di noi presso la famiglia del probando e quelle dei suoi ascendenti, discendenti e collaterali. Tutti i viventi sono stati direttamente visitati; per i defunti si è proceduto all'interrogatorio dei consanguinei più vicini ed al reciproco controllo delle diverse dichiarazioni. In parecchi casi la riproduzione fotografica del defunto ha permesso di confermare sicu-

EPITELIOMA ADENOIDE CISTICO
 MORBO DI BALZER E MÉNÉTRIÉR
 (MORBO DI BROOKE)

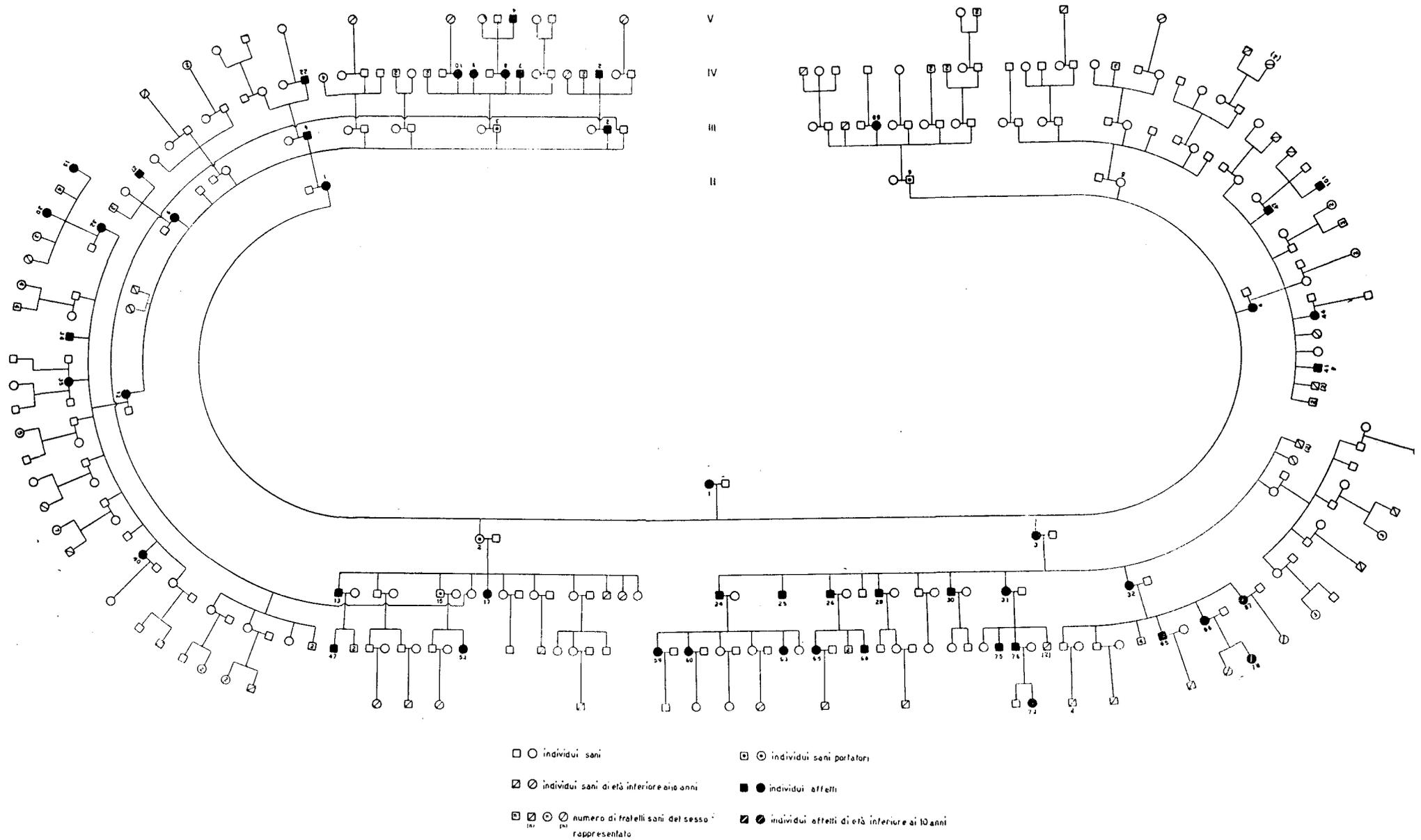


Fig. 5 - Albero genealogico

ramente la diagnosi anamnestica. Nella tabella 1 sono raccolti i dati, che maggiormente interessano la nostra ricerca, sugli individui colpiti dalla malattia.

Tab. 1 - Dati sugli individui affetti del ceppo

+ = sì; — = no; A = entro il 10° anno; B = oltre il 10° anno;
P = Probando ? = dato non precisato

Soggetto	Sesso	Tipo di accertamento			Età			Manifestazione clinica della forma
		Vista personale	Da fotografia	Notizie dei familiari	alla comparsa	all'accertamento	alla morte	
I - 2	F	—	—	+	?		75	Non specificata
							59	Piccole neoformazioni cistiche alla fronte e al cuoio capelluto
II - 1	F	—	+	—	?			
II - 3	F	—	—	+	?		60	Grosse cisti al cuoio capelluto
II - 4	F	—	—	+	?		70	Piccole cisti paranasali e alla fronte
								Neoformazioni simmetriche alla regione orbitale interna e nella regione sopracciliare mediana; cisti rare e voluminose al cuoio capelluto
III - 2	M	+	—	—	A	63		
III - 6	M	—	—	+	A		30	Grosse cisti al cuoio capelluto
							57	Forma miliare ai versanti nasali e alla regione retroauricolare
III - 9	F	—	—	+	?		70	Forma miliare alla regione frontale e ai versanti nasali
III - 12	F	—	+	+	?			
III - 13	M	+	—	—	A	71		Grosse neoformazioni al cuoio capelluto
III - 17	F	—	+	+	?		57	Neoformazioni isolate al cuoio capelluto
III - 24	M	—	—	+	?		65	Grosse neoformazioni al cuoio capelluto e miliari retroauricolari simmetriche
III - 25	M	+	—	—	A	70		Neoformazioni miliari alla regione frontale, paranasale e parabuccale
III - 26	M	—	—	+	?		62	Neoformazioni isolate al cuoio capelluto e miliari alla regione paranasale
III - 28	M	+	—	—	A	58		Neoformazioni miliari alla regione frontale, retroauricolare e ai versanti del naso
III - 30	M	+	—	—	B	53		Neoformazioni al cuoio capelluto
III - 31	F	+	—	—	A	51		Neoformazioni miliari alle regioni paranasale e parabuccale
III - 32	F	—	—	+	?		50	Neoformazioni isolate al cuoio capelluto
III - 41 (P)	M	+	—	—	?		53	Neoformazioni medie e grosse al cuoio capelluto e miliari alla regione paranasale
III - 44	F	—	—	+	?		47	Neoformazioni miliari alle regioni paranasale e retroauricolare

Continuazione Tab. I

Soggetto	Sesso	Tipo di accertamento			Età			Manifestazione clinica della forma
		Visita personale	Da fotografia	Notizie dei familiari	alla comparsa	all'accertamento	alla morte	
III - 47	M	+	—	—	A	47		Neoformazioni isolate al viso
III - 58	F	+	—	—	B	48		Neoformazioni isolate al cuoio capelluto e alla regione paranasale
IV - 2	M	+	—	—	A	31		Neoformazioni medie al cuoio capelluto, piccole alla regione frontale; neoformazioni simmetriche alla regione dorsale con localizzazione paravertebrale
IV - 7	M	+	—	—	A	36		Neoformazioni piccole e medie al viso localizzate specialmente alla regione paranasale
IV - 8	F	+	—	—	A	32		Neoformazioni miliari al viso e alla regione retroauricolare
IV - 9	F	+	—	—	A	28		Piccole neoformazioni retroauricolari e sulla fronte
IV - 10	F	+	—	—	A	25		Neoformazioni di media grandezza al cuoio capelluto e alla fronte
IV - 22	M	—	+	+	?		25	Neoformazioni alla fronte
IV - 27	M	+	—	—	A	32		Neoformazioni di media grandezza al cuoio capelluto ed in regione parauricolare
IV - 32	F	—	—	+	?		50	Neoformazioni di media grandezza al cuoio capelluto e miliari agli angoli della bocca
IV - 34	M	+	—	—	A	49		Neoformazioni di varia grandezza al viso
IV - 35	F	+	—	—	A	45		Piccole neoformazioni alla fronte
IV - 40	F	+	—	—	?	43		Neoformazioni di media grandezza diffuse al viso, alla fronte e confluenti all'attaccatura frontale del cuoio capelluto
IV - 47	M	+	—	—	A	45		Grosse neoformazioni al cuoio capelluto (zona parieto-occipitale). Neoformazioni più piccole alla regione interscapolare.
IV - 53	F	+	—	—	A	26		Neoformazioni miliari ai versanti del naso
IV - 59	F	+	—	—	A	40		Neoformazioni di media grandezza agli angoli della bocca e piccole alla regione sottorbitaria
IV - 60	F	+	—	—	A	35		Grosse neoformazioni sparse a tutto il cuoio capelluto e piccole alla regione retroauricolare

Continuazione Tab. I

Soggetto	Sesso	Tipo di accertamento			Età			Manifestazione clinica della forma
		Visita personale	Da fotografia	Notizie dei familiari	alla comparsa	all'accertamento	alla morte	
IV - 63	F	+	—	—	A	23		Piccole neoformazioni pre- e retroauricolari e ai versanti del naso
IV - 65	F	+	—	—	A	46		Neoformazioni di media grandezza al cuoio capelluto e miliari agli angoli della bocca
IV - 68	M	—	—	+	?		40	Neoformazioni miliari alle regioni retroauricolare e parabucale
IV - 75	M	—	+	+	?		19	Neoformazioni di media grandezza al cuoio capelluto
IV - 76	M	+	—	—	A	42		Neoformazioni di media grandezza al cuoio capelluto e ai versanti del naso
IV - 85	M	+	—	—	A	32		Piccole neoformazioni agli angoli della bocca e alla regione interscapolare
IV - 86	F	+	—	—	B	29		Neoformazioni miliari alla fronte e retroauricolari
IV - 87	M	+	—	—	?	27		Medie neoformazioni al cuoio capelluto e piccole paranasali
IV - 101	M	+	—	—	A	16		Neoformazioni di media grandezza al cuoio capelluto
V - 4	M	+	—	—	A	11		Neoformazioni miliari paranasali e alla fronte
V - 15	F	+	—	—	A	27		Piccole neoformazioni paranasali e preauricolari
V - 26	F	+	—	—	B	25		Piccole e medie neoformazioni simmetriche alla fronte e paranasali
V - 72	F	+	—	—	A	11		Piccole e medie neoformazioni paranasali e alla fronte
V - 78	F	+	—	—	A	2		Neoformazioni di media grandezza al cuoio capelluto

Si può da questa rilevare immediatamente che l'età della massima frequenza di manifestazione della malattia coincide con la fanciullezza: dei 32 soggetti viventi, 26 ricordavano di aver notato i tumoretti prima del decimo anno, anzi parecchi prima dell'età della scuola, e 4 soltanto dopo il decimo anno.

Analisi genetico-statistica

I. Formulazione di un'ipotesi plausibile sulla modalità della trasmissione

Dalla tabella 2 in cui sono classificati i gruppi familiari della genealogia si rileva che sui 22 gruppi con figli affetti:

Tab. 2 - Classificazione dei gruppi familiari

Generazione	Gruppi familiari										
	con figli affetti				senza figli affetti				tutti i gruppi		
	M×S		S×S	Totale	M×S		S×S	Totale	M×S	S×S	Totale
	padre affetto	madre affetta			padre affetto	madre affetta					
II	—	1	—	1	—	—	—	—	1	—	1
III	—	3	2	5	—	—	1	1	3	3	6
IV	6	4	2	12	2	2	21	25	14	23	37
V	1	3	—	4	2	7	30	39	13	30	43
Totale	7	11	4	22	4	9	52	65	31	56	87

18 (81,8%) hanno un genitore affetto e l'altro sano (matrimonio discordante Malato×Sano: M×S);

4 (18,2%) hanno entrambi i genitori sani (matrimonio concordante negativo Sano×Sano: S×S).

La presenza di questi ultimi potrebbe suggerire l'ipotesi della recessività del supposto fattore idiotipico. Tuttavia essa è resa poco attendibile dalle seguenti considerazioni.

La trasmissione dell'epitelioma è frequentemente diretta, da un genitore malato ai figli, e continua per più generazioni successive: 4 volte per 5 generazioni, 13 volte per 4 generazioni, 6 volte per 3 generazioni e 2 volte per 2 generazioni.

Inoltre, accettata questa ipotesi, sarebbe necessario ammettere che un certo numero di soggetti della popolazione in cui gli individui del ceppo hanno scelto il coniuge sia eterozigote per lo stesso carattere. Ora, considerando tutti i matrimoni della genealogia — eccetto l'unico matrimonio consanguineo e quelli da cui hanno origine fratri dove nessun figlio ha raggiunto il decimo anno e nessuno è affetto, per i quali non si può quindi arguire il genotipo dei genitori — risulta che almeno

22 su 65 soggetti non appartenenti al ceppo dovrebbero essere degli eterozigoti, cioè il 33,8%. Non essendoci nessuna ragione che induca a pensare ad una sensibile deviazione della panmixia, sembra lecito considerare questi 65 soggetti come un campione rappresentativo della popolazione in cui sono stati scelti i coniugi. Il $33,8\% \pm 5,9\%$ sarebbe pertanto una stima della minima frequenza degli eterozigoti, rispetto al carattere in istudio in tale popolazione.

Si assuma questo valore come stima largamente approssimata della reale frequenza. È noto che la legge di distribuzione dei genotipi in una popolazione, nel caso di geni autosomici a due alleli ed in assenza di fattori devianti dalla panmixia, è esprimibile mediante l'equazione $r^2 + 2rd + d^2 = 1$ dove r indica la frequenza dell'allele recessivo e $d = 1-r$ quella dell'allele dominante.

Nella nostra ipotesi si ha allora: $2rd = 0,3384$ e la legge dà luogo all'equazione:

$$2r^2 - 2r + 0,3384 = 0; \text{ dalla quale si ottiene } r = \frac{1 \pm \sqrt{1 - 20,3384}}{2}$$

Le soluzioni $r_1 = 0,7842$ e $r_2 = 0,2157$ costituiscono dunque gli unici valori di r compatibili con la legge.

Se ne deduce che, per $r = 0,2157$ è $r^2 = 0,0466$; cioè pur attribuendo ad r la frequenza minore dovrebbero trovarsi nella popolazione, da cui gli individui del ceppo hanno scelto il coniuge, il 4,7% di omozigoti recessivi. Valore che si abbasserebbe a 1,6% quando si ponesse $2rd = 0,2210$, che rappresenta, in base alla stima desunta dal nostro materiale, la più bassa frequenza di eterozigoti possibile in qualsiasi campione della stessa popolazione, avente la stessa grandezza e per un livello di probabilità del 5%.

Queste frequenze sono però in aperto contrasto con quanto si conosce circa l'incidenza della malattia. È vero che dalla casistica raccolta fino ad oggi non si può ancora ricavare un dato sicuro in proposito; tuttavia il piccolo numero di casi riportati nella letteratura clinica di 70 anni, tanto che lo Hoede (1940) ne parlava come di « seltenen Geschwulstarten » ancora nel 1940, ed il fatto che nella regione in cui è stata eseguita l'indagine non si ha indizio di altri casi fuori del ceppo studiato, lasciano pensare ad una estrema rarità, minimamente confrontabile con i valori sopra ottenuti nell'ipotesi della recessività.

In conclusione ci sembra quindi lecito accettare come plausibile l'ipotesi che l'epitelioma adenoide cistico benigno sia influenzato da un fattore idiotipico dominante monomero. Da questo segue che i matrimoni di tipo $S \times S$ con figli affetti sono da ritenere genotipicamente di tipo $DR \times RR$.

II. Controllo dell'ipotesi della dominanza monomera diallelica

Si può ragionevolmente ritenere che nella presente indagine — data la rarità della malattia — siano state raccolte tutte le famiglie della regione di Abbiategrosso in cui si sono manifestati dei casi nel periodo degli ultimi cent'anni. Si conoscono perciò anche le famiglie che solo casualmente non contano figli affetti ad eccezione

forse di qualcuna assai rara, e qui praticamente trascurabile, dove il genitore portatore, per difetto di penetranza, avrebbe potuto apparire clinicamente sano.

Non ci sembra quindi di vantaggiosa applicazione nessuno dei metodi di verifica dell'ipotesi formulata — recentemente estesi, discussi e precisati (Neel e Schull 1954, Kaelin 1955, Smith 1956) — che implichi la correzione degli effetti di selezione delle fratrie. Si presta invece bene il test del χ^2 trattandosi di fratrie provenienti tutte, con grande verosimiglianza, da un solo tipo di matrimonio: DR \times RR.

I gruppi familiari presi in esame sono i gruppi S \times S con figli affetti e quelli M \times S sia con figli affetti che senza, tenendo conto di tutti i fratelli ad eccezione dei 4 portatori fenotipicamente sani e di quelli che non hanno raggiunto il decimo anno di età.

Dalla tabella 3, dalla quale si ricava facilmente — essendo n il numero delle fratrie, s il numero dei componenti della fratria, a il numero dei soggetti affetti —

Tab. 3 - Distribuzione delle fratrie secondo la grandezza e il numero degli affetti

Numero di affetti (a)	Numero dei soggetti (s)										Totale
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
0	6	2	1	—	—	—	—	—	—	—	
1	—	4	2	1	2	—	—	—	—	—	
2		—	1	1	—	—	—	1	1	—	
3			—	1	—	1	—	—	2	—	
4				—	—	—	1	—	1	1	
5					—	—	—	—	—	—	
6						—	—	—	—	—	
7							—	—	—	1	
$\sum_a n_{.a}$	6	6	4	3	2	1	1	1	4	2	30
$\sum_a an_{sa}$	—	4	4	6	2	3	4	2	12	11	48
$\sum_a sn_{sa}$	6	12	12	12	10	6	7	8	36	20	129

il numero totale delle fratrie interessate nell'analisi ($\sum_{a,s} n_{sa}$), il numero totale degli individui affetti ($\sum_{a,s} an_{sa}$), ed il numero totale dei componenti ($\sum_{a,s} sn_{sa}$), e dalla tabella 4, in cui si stabilisce il confronto tra i valori osservati e quelli attesi nell'ipotesi della dominanza del supposto fattore,

Tab. 4 - Test dell'ipotesi del rapporto 1:1 tra affetti e sani nelle 30 fratrie

	Affetti	Sani	Totale
Osservato	48	81	129
Teorico	64,5	64,5	129

$\chi^2 = 8,442$ $N = 1$ $0,01 > P > 0,001$

risulta che il rapporto malati:sani devia significativamente dal teorico 1:1 ($\chi^2=8,442$; $N = 1$; $0,01 > P > 0,001$).

Non sembrerebbe quindi confermata l'ipotesi della dominanza monomera diallelica.

III. Frequenza della malattia nei due sessi e irregolarità di manifestazione

Ricercando una ragionevole spiegazione dello scostamento significativo della frequenza dei malati dall'atteso, in contraddizione — almeno apparente — con l'ipotesi più plausibile formulata, sono stati posti in evidenza da un'ulteriore analisi due fatti:

1) la sex-ratio per i soggetti delle fratrie analizzate, la cui distribuzione è data in tab. 5, non si discosta significativamente dal valore medio per la popolazione italiana, 105 maschi: 100 femmine (tabella 6).

Tab. 5 - Distribuzione dei soggetti delle fratrie analizzate per tipo di matrimonio, sesso e condizione clinica

Categoria		Discendenti da matrimoni									Totale dei discendenti		
		S×S con figli affetti			M×S con figli affetti			M×S senza figli affetti			padre affetto o por- tatore	madre affetta o por- tatrice	Totale
		padre porta- tore	madre porta- trice	Totale	padre affetto	madre affetta	Totale	padre affetto	madre affetta	Totale			
Maschi	M	1	1	2	5	15	20	—	—	—	6	16	22
	S	8	1	9	9	28	37	2	5	7	19	34	53
Totale		9	2	11	14	43	57	2	5	7	25	50	75
Femmine	M	5	1	6	5	15	20	—	—	—	10	16	26
	S	—	5	5	4	13	17	3	3	6	7	21	28
Totale		5	6	11	9	28	37	3	3	6	17	37	54

Tab. 6 - Confronto tra la sex-ratio osservata e attesa

	Maschi	Femmine	Totale
Osservato	75	54	129
Atteso	66,2	62,8	129

$\chi^2 = 2,425$ $N = 1$ $0,20 > P > 0,10$

La distribuzione dei sessi, quantunque ci sia una predominanza di maschi (58,1%) sulle femmine (41,9%) non differisce, quindi, in modo significativo da quella attesa.

2) l'incidenza della malattia invece è significativamente diversa nei due sessi (tabella 7). In particolare è il gruppo dei maschi che devia maggiormente dal rapporto atteso 1 : 1; su un totale infatti di 75 maschi soltanto 22 (29,3%) sono affetti ($\chi^2 = 12,814$; $N = 1$; $P < 0,001$), mentre su un totale di 54 femmine 26 (48,1%) sono affette ($\chi^2 = 0,074$; $N = 1$; $0,80 > P > 0,70$).

Tab. 7 - Analisi del χ^2 sui dati osservati

Sesso	Soggetti			χ^2
	Affetti	Sani	Totale	
Maschi	22	53	75	12,814
Femmine	26	28	54	0,074
Totale	48	81	129	8,442

	χ^2	N	P
Totale	12,888	2	
Deviazione	8,442	1	0,01 > P > 0,001
Eterogeneità	4,446	1	0,05 > P > 0,02

La stessa analisi anzi indica che, essendo significativo anche il disaccordo tra i due gruppi (χ^2 per l'eterogeneità = 4,446; $N = 1$; $0,05 > P > 0,02$), non si può accogliere con piena fiducia la significatività della deviazione per il complesso dei dati quale risulta dalla tabella 4.

Ad ogni modo questi due fatti — dovendosi escludere, date le circostanze dell'inchiesta (tutti i viventi visitati; le notizie sui defunti, tanto malati che sani, ottenute da più fonti, confrontate fra di loro e frequentemente corredate da documentazioni fotografiche), l'influsso di fattori quale un più facile ricordo delle femmine affette o una vitalità differenziale per i soggetti dei due sessi — conducono alla conclusione che il supposto fattore idiotipico sia irregolare nella manifestazione.

IV. *Fattori di deviazione dei rapporti mendeliani*

Il nostro materiale ci ha suggerito due ipotesi sulle possibili cause di tale irregolarità, le quali meritano di essere sottoposte ad esame.

La prima è quella dell'esistenza di un *linkage* tra geni dell'epitelioma e del sesso: ipotesi suggerita dalla maggiore frequenza della malattia nel sesso femminile, come si attenderebbe nel caso di un carattere dominante localizzato nel cromosoma X.

Evidentemente però non è ammissibile, nel nostro caso, un *linkage* completo del carattere col sesso: poichè da padre affetto discendono tanto figlie che figli affetti (tabella 8), in contrasto con l'attesa che le sole figlie siano colpite, dovendo il fattore — nella ipotesi del *linkage* completo — essere localizzato nel segmento non omologo dell'eterosoma X.

Si potrebbe invece pensare ad un *linkage* incompleto del carattere col sesso. Secondo questo modello¹, proposto dall'Haldane nel 1936 « with considerable

Tab. 8 - Distribuzione dei discendenti da padri affetti o portatori

Padre	Figli		Figlie	
	affetti (a)	sani (b)	affette (c)	sane (d)
II, 6	—	4	1	—
III, 2	1	3	—	—
III, 3	1	3	3	—
III, 6	1	—	—	1
III, 13	1	2	—	—
III, 15	—	1	1	—
III, 25	—	—	3	3
III, 26	1	2	1	—
III, 28	—	1	—	1
III, 30	—	1	—	1
III, 46	1	1	—	—
IV, 27	—	—	—	1
IV, 76	—	1	1	—
Totale	6	19	10	7

$$k = \frac{a+d}{a+b+c+d} = \frac{13}{42} = 0,309$$

¹ Recentemente sono state espresse delle riserve intorno a questo modello su base citogenetica. Sachs (1954) avendo dimostrato attraverso l'esame di cellule seminali umane non esservi prova di formazione di chiasmi tra i cromosomi X e Y in nessuno stadio della meiosi conclude: « In the absence of chiasma formation during meiosis there can no be genetical crossing-over between the X and Y. The meiosis of X and Y thus presents no possibility for the existence of partial sex linkage due to crossing-over between genes located on the sex chromosomes » (p. 260). E Neel e Schull (1955) invitano a considerare « the very existence of a homologous portion of the X-and Y-chromosomes as not definitely proved » (p. 43-44).

misgiving » — come egli stesso si esprimeva più tardi (1948) — ed in seguito da lui confermato « with comparative confidence » essendo stato « generally accepted », un carattere trasmesso da padre affetto si dovrebbe manifestare solo nei figli di sesso uguale al genitore da cui lo ha ricevuto il padre, in assenza di crossing-over tra i segmenti omologhi dei cromosomi X e Y; oppure preferibilmente in essi per valori di crossing-over significativamente inferiori al 50%.

Nel nostro caso, dovendo essere — nell'ipotesi di linkage incompleto — la frequenza del crossing-over $k = 31,0\% \pm 7,1$ (tabella 8), ed essendo la malattia trasmessa a tutti i gruppi familiari con padre affetto dalla nonna, si attenderebbe un aumento sensibile di figlie colpite accompagnato da una corrispondente diminuzione di figli malati. In realtà tale scostamento nel senso sopra detto esiste. Tuttavia, ad una significativa deviazione dal rapporto 1 : 1 presso i maschi ($\chi^2 = 6,760$; $N = 1$; $P \approx 0,01$) non corrisponde un'analoga significativa deviazione tra le figlie ($\chi^2 = 0,529$; $N = 1$; $0,50 > P > 0,30$); e inoltre la probabilità di una tale distribuzione di malati e sani nei due sessi raggiunge il livello del 5% ($\chi^2 = 3,832$; $N = 1$; $P \approx 0,05$). Pertanto l'ipotesi dell'esistenza di un linkage non si può ritenere completamente convalidata.

D'altra parte il fatto che una situazione simile si verifica tra i discendenti da matrimoni con madre affetta (χ^2 per i figli = 6,480; $N = 1$; $P \approx 0,01$; χ^2 per le figlie = 0,676; $N = 1$; $0,50 > P > 0,30$) prova che qualche altra causa è responsabile dell'inatteso scostamento significativo dal rapporto 1 : 1 che si verifica tra i maschi.

La seconda ipotesi che si può prudentemente suggerire, con fondamento nei dati osservati, è quella della *penetranza incompleta* del fattore e, presumibilmente, diversa nei due sessi. Senza dubbio, una scarsa penetranza del fattore — qualunque possa esserne la causa immediata — sarebbe sufficiente a spiegare la tendenza al notevole scostamento dei valori osservati dai teorici, quale è stata rilevata dall'analisi dei rapporti mendeliani precedentemente eseguita; e valori diversi di penetranza nei due sessi potrebbero spiegare la diversa deviazione dal rapporto 1 : 1 fra sani e malati, tra gli uomini e le donne. Abbiamo perciò cercato di estrarne dai nostri dati una misura, valida però soltanto come prima approssimazione, e di ricontrollare — servendoci di tale misura come fattore di correzione — l'ipotesi della dominanza monomera diallelica.

Supposta la dominanza del fattore, esprimiamo il tasso di penetranza con i rapporti:

$$P_m = \frac{\text{padri affetti}}{\text{padri affetti} + \text{padri portatori}} \quad \text{per i maschi}$$

$$P_f = \frac{\text{matri affette}}{\text{matri affette} + \text{matri portatrici}} \quad \text{per le femmine}$$

$$P_t = \frac{\text{matri e padri affetti}}{\text{matri e padri affetti} + \text{matri e padri portatori}} \quad \text{per il totale}$$

Tenendo naturalmente conto solo dei gruppi familiari con figli affetti e supponendo che non siano avvenute delle neomutazioni, si ottiene:

$$P_m = \frac{7}{10} = 0,700 \quad P_f = \frac{11}{12} = 0,917 \quad P_t = \frac{18}{22} = 0,818$$

cioè:

$$P_m = 70,0\% \pm 14,5 \quad P_f = 91,7\% \pm 7,8 \quad P_t = 81,8\% \pm 8,2$$

Notiamo che le piccole dimensioni del campione non permettono di ottenere una statistica sufficientemente precisa della penetranza e, d'altra parte, non esiste una differenza significativa ($P = 0,23$) fra le distribuzioni osservate di padri affetti e portatori e madri affette e portatrici. Ciononostante bisogna riconoscere l'esistenza reale di un difetto di penetranza e una tendenza ad un diverso valore di penetranza nei due sessi. Assumiamo perciò ipoteticamente i valori trovati come valori medi approssimati della penetranza.

Supposto allora: 1) che si tratti di un fattore dominante raro e quindi trasmesso da un solo genitore in cui si trova, praticamente, sempre allo stato eterozigote;

2) che la penetranza abbia valore costante per tutte le famiglie, e diverso per i due sessi ma costante per tutti i soggetti che vi appartengono, e sia indipendente dal fenotipo dei genitori;

3) che non intervengano mutazioni
 è $p = \frac{1}{2}$ la probabilità che un individuo riceva il fattore dominante da genitore affetto; $P_m = 0,70$ la probabilità di penetranza del gene per i maschi; $P_f = 0,92$ la probabilità di penetranza del gene per le femmine.

Ne segue che, — essendo il nostro un campione non selezionato di famiglie — la probabilità che in un figlio o una figlia si manifesti la malattia sarebbe rispettivamente $\frac{1}{2} P_m$ o $\frac{1}{2} P_f$ da

$$E(a_m) = \frac{1}{2} P_m N_m$$

dove N_m è il numero totale dei maschi, sarebbe il numero atteso dei maschi affetti, mentre

$$E(a_f) = \frac{1}{2} P_f N_f$$

dove N_f è il numero totale delle femmine, sarebbe il numero atteso delle femmine affette.

stituito un confronto tra questi valori teorici e quelli osservati (tabelle 9 e 10) si trova un buon accordo anche per i figli.

Sembra perciò plausibile ammettere, almeno come ipotesi sufficientemente fondata, che lo spostamento notevole dal rapporto 1 : 1 per i maschi sia da attribuire ad un pronunciato difetto di penetranza del fattore in essi.

Che alla stessa causa sia da ascrivere la non conciliabilità apparente dei nostri dati con l'ipotesi della dominanza monomera diallelica regolare, ci sembra, infine,

Tab. 9 - Confronto tra le distribuzioni osservata e attesa con difetto di penetranza nei maschi

	Affetti	Sani	Totale
Osservato	22	53	75
Atteso	26,25	48,75	75

$\chi^2 = 1,059$ $N = 1$ $P \approx 0,30$

Tab. 10 - Confronto tra le distribuzioni osservata e attesa con difetto di penetranza nelle femmine

	Affette	Sane	Totale
Osservato	26	28	54
Atteso	24,84	29,16	54

$\chi^2 = 0,100$ $N = 1$ $P \approx 0,70$

confermato dall'analisi del χ^2 applicata ai valori reali che si sarebbe atteso di osservare nel nostro caso nella supposizione di una penetranza completa e calcolati dai dati osservati, considerati corrispondenti ad una penetranza media rispettivamente del 70,0% per i maschi e 92,0% per le femmine (tabella 11).

Tab. 11 - Analisi del χ^2 sui dati osservati corretti per il difetto di penetranza

Sesso	Soggetti			χ^2
	Affetti	Sani	Totale	
Maschi	31,43	43,57	75	1,965
Femmine	28,26	25,74	54	0,118
Totale	59,69	69,31	129	0,717

χ^2 N P

Totale	2,083	2	
Deviazione	0,717	1	0,50 > P > 0,30
Eterogeneità	1,366	1	0,30 > P > 0,20

Come lo mostrano i risultati, accettati questi due valori di penetranza, l'ipotesi della dominanza monomera diallelica resta sufficientemente accertata. Si ha infatti un buon accordo nei due gruppi e nel totale con il rapporto atteso di segregazione 1 : 1 e scompare ogni disaccordo tra i gruppi stessi.

Per confermare l'accordo complessivo dei dati con l'ipotesi della dominanza monomera diallelica, ammessa l'esistenza del difetto di penetranza del fattore, abbiamo applicato pure la correzione recentemente proposta da Turpin e Léjeune (1956),

Tab. 12 - Prova dell'ipotesi della dominanza monomera diallelica per una penetranza del fattore dell'81,82%

Grandezza della famiglia (<i>s</i>)	No. di famiglie di grandezza <i>s</i> (<i>n_s</i>)	Totale dei soggetti (<i>sn_s</i>)	<i>f_{st}</i>	Numero dei soggetti affetti		Osservato
				atteso per gruppo (<i>sf_{st}</i>)	atteso per i gruppi (<i>sn_sf_{st}</i>)	
2	3	6	0,629	1,258	3,774	3
3	3	9	0,515	1,545	4,635	4
4	3	12	0,466	1,864	5,592	6
5	1	5	0,441	2,205	2,205	1
6	1	6	0,427	2,562	2,562	3
9	4	36	0,413	3,717	14,868	12
10	2	20	0,411	4,110	8,220	11
Totale	17	94			41,856	40

che consiste nello stimare aprioristicamente le frequenze attese *f_{st}* dei tarati *t* per fratrie di grandezza *s* ed aventi almeno un figlio affetto, in funzione della penetranza *P* del gene, in base alla formula, dedotta dagli stessi AA.:

$$f_{st} = \frac{1-b}{1-b^s} \quad \text{dove } b = 1 - \frac{P}{2}.$$

Nella tabella 12 sono raccolti i risultati dell'elaborazione, eseguita — essendo queste le strette condizioni di applicabilità del metodo — sulla sola classe dei gruppi familiari aventi almeno un figlio affetto ed un genitore fenotipicamente malato e assumendo per ipotesi quale valore globale medio di penetranza *P_t* = 81,82%, ottenuto dal nostro materiale.

L'omogeneità delle due distribuzioni teorica ed osservata è evidente, e conferma le conclusioni raggiunte mediante la nostra analisi sul campione completo delle famiglie.

Ci sembra quindi che, nel caso che stiamo trattando, l'ipotesi della penetranza incompleta e differenziale del fattore, messa in luce dall'oggettivo esame dei dati, anche se non ancora rigorosamente confermata dal punto di vista statistico, può con fondatezza spiegare tanto la meno frequente manifestazione della malattia nei maschi quanto la deviazione notevole della segregazione osservata dalla teorica.

Conclusioni

L'epitelioma adenoide cistico benigno è ereditario, e dipende da un fattore dominante monomero autosomalo.

La manifestazione del carattere è però irregolare per la differente penetranza nei due sessi.

Bibliografia

PARTE CLINICA

- BALZER F., H. GRANDHOMME: Nouveau cas d'adénome sébacé de la face, *Arch. de Physiol. norm. et pathol.* 8, 1886, 93.
- BALZER F., MÉNÉTRIÉ P. E.: Etude sur un cas d'adénome sébacé de la face et cuir chevelu, *Arch. de Physiol. norm. et Pathol.* 6, 1885, 564.
- BECK S. C.: Epitheliome, in *Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten*, XII, 3, Springer, Berlin 1933, 446.
- BROOKE H. G.: Epithelioma adenoides cysticum, *Brit. Journ. of Dermat.* 4, 1892, 269.
- CEDERCREUTZ A.: Sur un cas d'epithelioma adenoides cysticum accompagné d'adénofibromes souscutanés, *Acta Dermato-venereol.* 17, 1936, 204.
- CROSTI A.: Epitelioma adenoide cistico benigno di Brooke (Adenoma sebaceo di Balzer). Sua trasformazione in epitelioma cilindromatoso ulcerato, *Giorn. italiano di dermatol. e sifilol.* 69, 1928, 1133.
- GOLDMAN H. G.: Multiple benign cystic epithelioma, *Journ. of Amer. Med. Ass.* 115, 1940, 2253.
- MARTINOTTI L.: Contribuzione allo studio dell'epitelioma adenoide cistico, *Tumori.* 11, 1919, 92.
- PASINI A.: Sul cosiddetto adenoma sebaceo del Balzer (Nevo-epitelioma cistico del volto), *Giorn. di malat. vener. e della pelle.* 61, 1920, 349.
- SAVATARD L.: Epithelioma adenoides cysticum, *Brit. Journ. of Dermat. and Syphilol.* 34, 1922, 381.
- SUMMERILL F., HUTTON J. G.: Multiple benign cystic epithelioma (epithelioma adenoides cysticum) with summary of the literature, *Arch. of Dermat. and Syphilol.* 26, 1932, 854.
- SUTTON R. L., SUTTON R. L. Jr.: Epithelioma adenoides cysticum, in *Diseases of the skin*, Mosby, St. Louis 1939, 673.

PARTE GENETICO-STATISTICA

- COCKAYNE E. A.: Heredity in relation to Cancer, in *Studies on the diagnosis and nature of cancer*, Wright and Sons, Bristol 1928, 83.
- Inherited abnormalities of the skin, *Univ. Press, London* 1933, 301.
- DAHLBERG G.: *Mathematical methods for population genetics*, Karger, Basel 1947.
- FISHER R. A.: *Metodi statistici ad uso dei ricercatori*, trad. ital. UTET, Torino 1948.
- FLIEGELMAN M. T., KRUSE W. T.: Hereditary multiple benign cystic epithelioma, *Journ. of Investigative Dermat.*, 11, 1948, 189.
- HALDANE J. B. S.: A search for incomplete sex-linkage in man, *Annals of Eugen.* 7, 1936, 28.
- The formal genetics of man, *Proceed. of the Royal Soc. of London*, ser B. 135, 1948, 147.
- HOEDE K.: Erbpathologie der menschlichen Haut, in *Handbuch der Erbbiologie des Menschen*, III/1, Springer, Berlin 1940, 493.

- KAELIN A.: Statistische Prüf- und Schätzverfahren für die relative Häufigkeit von Merkmalsträgern in Geschwisterreihen bei einem der Auslese unterworfenen Material, mit Anwendung auf das Retinagliom, Archiv der Julius Klaus-Stiftung. 30, 1955, 263.
- MATHER K.: Statistical analysis in Biology, Methuen, London 1951.
- NEEL J. V.: On some pitfalls in developing an adequate genetic hypothesis, Amer. Journ. of Hum. Genetics. 7, 1955, 1.
- NEEL J. V., SCHULL W. J.: Human heredity, Univ. of Chicago Press, Chicago 1954, 211.
- SACHS L.: Sex-linkage and the sex chromosomes in man, Ann. of Human Genetics. 18, 1954, 255.
- SCOTT O. L. S.: Diseases of the skin, in A. SORSBY, Clinical genetics, Butterworth, London 1953, 216.
- SMITH C. A. B.: A test for segregation ratios in family data, Ann. of Hum. Genetics. 20, 1956, 257.
- TURPIN R., LEJEUNE J.: Sur la notion de pénétrance en génétique généalogique (cas d'un gène dominant autosomique rare), in L. GEDDA, Novant'anni delle Leggi Mendeliane, Istituto Gregorio Mendel, Roma 1956, 192.

Riassunto

Gli AA., in base allo studio di 30 famiglie appartenenti ad un unico ceppo di 290 soggetti, sono giunti alle seguenti conclusioni:

- 1) È fuori dubbio l'azione di un fattore ereditario nella trasmissione dell'epitelioma adenoide cistico benigno.
- 2) Questo fattore è dominante autosomalo monomero.
- 3) La manifestazione del carattere è però irregolare a causa della diversa penetranza del fattore nei due sessi.

Summary

A study of 30 families, belonging to a 290 individuals pedigree, shows that the epithelioma adenoides cysticum is genetically influenced by an autosomal dominant factor. But, owing to penetrance differences between sexes, apparently the disease is irregularly transmitted.

RÉSUMÉ

L'examen de 30 familles, qui appartiennent à une même généalogie de 290 sujets, a permis aux Auteurs d'établir:

1 l'action certaine d'un facteur héréditaire dans la transmission de l'épithélioma adénoïdes cysticum.

2 que ce facteur doit être con-

sidéré comme dominant autosomal monomérique.

3 mais que la manifestation du caractère est irrégulière à cause d'une moindre pénétrance du gène chez les sujets mâles.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Autoren sind auf Grund von Untersuchungen von 30 Familien, die alle einer einzigen Sippe mit 290 Subjekten ange-

hören, zu folgenden Schlussfolgerungen gekommen:

1 Es ist bewiesen, dass bei dem epithelioma adenoides cysticum ein Erbfaktor tätig mitwirkend ist.

2 Dieser Faktor als autosomal dominant anzunehmen ist.

3 Das Merkmal tritt jedoch unregelmässig in Erscheinung in Folge der verschieden Penetranz in den beiden Geschlechtern.