

ACTA GENETICAE MEDICAE ET GEMELLOLOGIAE

VOLUMEN VI

N. 2 - APRILIS 1957

Istituto di Genetica Medica e Gemellologia "Gregorio Mendel" (Roma)

Il «metodo clinico-gemellare» nel rilievo del sintomo radiologico della stasi cerebrale e dell'influsso negativo delle cardiopatie sullo sviluppo corporeo (3 coppie MZ cardiopatiche discordanti)

del

Prof. Luigi Gedda

Direttore dell'Istituto G. Mendel

Incaricato di Genetica Medica nell'Università di Roma

I. INTRODUZIONE

Che il metodo dei gemelli sia attuale e valido nelle ricerche della moderna genetica, non è il caso di fermarsi a dimostrarlo, tanto ne sono perspicue le ragioni ed evidente la realtà, a cominciare dalle nutrite e interessanti relazioni che sull'argomento dei gemelli si ebbero nel recente Congresso di Genetica Umana a Copenaghen (1956).

Piuttosto è meno noto il fatto che il metodo dei gemelli, oltre ad essere parte integrante della metodologia genetica in genere e di quella umana in specie, può anche rappresentare un metodo per accertare fenomeni morbosi particolari e individuali che non hanno attinenza con la genetica, ma con la medicina semeiotica e clinica. In tali occasioni, la condizione gemellare rappresenta un mezzo d'indagine a servizio della patologia individuale ed offre delle possibilità caratteristiche e nuove.

Questo particolare significato dello studio dei gemelli veniva da noi identificato fin dal 1951 e per tale impiego a servizio della medicina tradizionale, che in termini di specialità genetica avrebbe ragione di chiamarsi « medicina fenotipica », veniva proposto l'appellativo di « metodo clinico-gemellare ».

Anche per questo motivo, sebbene non solo per esso, fondando nel 1952 questa Rivista, fu prescelto il titolo di « Acta Geneticae Medicae et Gemellologiae », come per dire che la Gemellologia abbraccia delle possibilità che oltrepassano il settore genetico e riguardano, per esempio, il settore clinico *sensu strictiori*.

Prima di confermare quanto sopra a proposito del quadro radiologico della stasi cerebrale e dell'influenza auxologica negativa esercitata dalle cardiopatie, riteniamo opportuno di consegnare agli atti che il « Dizionario Enciclopedico Italiano » nel suo V. Volume, edito nel 1956, accetta la voce « Gemellologia » precisando che essa è composta di *gemello* e *-logia* e che essa corrisponde a una « Disciplina biologica e medica che studia i problemi della gemellarità ». È il primo riconoscimento linguistico di questa parola già ampiamente adottata in sede scientifica.

2. CASISTICA

1° CASO GEMELLARE: ROSSANA E LUCIA N., GEMELLE MZ DI ANNI 11

Anamnesi

Nate il 16 giugno 1943 a Cervara di Roma da parto fisiologico al IX mese + 15 gg. di gravidanza. Prima nata: Rossana; seconda nata: Lucia.

Peso alla nascita: Rossana Kg. 2; Lucia Kg. 1.900

I. Dentizione: Rossana all'8° mese; Lucia al 9° mese

II. Dentizione: Rossana a 7 anni; Lucia a 7 anni + 3 mesi.

Malattie esantematiche e pertosse concordanti nell'infanzia. Solo Rossana, a 4 anni, si ammala di melitense sierologicamente accertata.

A 6 anni entrambe iniziano la scuola elementare con rendimento soddisfacente, migliore in Rossana.

Nel luglio 1953, solo Rossana si ammala di « febbre reumatica » curata specificamente e apparentemente risolta in 15 giorni; ma nel settembre successivo un medico constatò che il cuore è ammalato. Nel gennaio 1954 si notano segni di scompenso come edemi agli arti inferiori e dispnea da sforzo, per cui Rossana viene curata con « Scillaren » e diuretici.

Nel marzo 1954 Rossana e Lucia si presentano all'Istituto Mendel dove vengono ricoverate il 26 aprile successivo.

Reperto obiettivo (29 aprile 1954, cfr. fig. 1)

ROSSANA:

Altezza cm. 134,5; Peso Kg. 30.

Respiro: 22. Polso 130, filiforme, ipoteso.

Pressione arteriosa: Mx 90, Mn 60. Temperatura: 36°,6.

Decubito ortopnoico. Evidentissima cianosi alle labbra ed agli zigomi. Cuore: all'ispezione, bozza precordiale con evidenza di pulsazione in regione epigastrica. Alla palpazione, ictus scuotente a cupola nel 6° spazio intercostale un cm. a S della mammillare; l'impulso si difonde a tutto l'emitorace. Alla percussione, aia cardiaca aumentata *in toto*: il margine destro è a 3 cm. dalla parasternale D; il margine sinistro, sul 2° spazio intercostale, cade a ½ cm. dalla parasternale S e di qui si porta obliquamente in basso sino al 6° spazio, circa 1 cm. dalla mammillare. All'ascoltazione, doppio soffio (sistolico e diastolico) intenso ma dolce su ogni focolaio, più manifesto sul focolaio mitralico.

Addome globoso per la presenza di un cospicuo ingrandimento del fegato il cui mar-



Fig. 1 - Rossana e Lucia N.

gine inferiore raggiunge la paraombelicale trasversa (cfr. fig. 1). Leggeri edemi agli arti inferiori. La diuresi è deficiente; in condizioni quasi normali di assunzione di liquidi (circa un litro *pro die*) emette cmc. 820 di urine (densità 1024, albumina: gr. 0,40‰).

LUCIA:

Altezza cm. 141. Peso Kg. 32.200.

Respiro 14. Polso 94.

Pressione arteriosa: Mx 105, Mn 70.

Decubito indifferente. Iperemia delle tonsille di grado non cospicuo. Rinforzo del secondo tono sulla polmonare. Reperto bronchitico. Diuresi normale.

Esame emocromocitometrico

ROSSANA:

Hb. 98%, G.R. 4.340.000. V.G. 1,1

G.B. 11.400: Neutr. 63%, Eos. 7% Linf. 18%, Mon. 12%

Formula di Arneht: I 0%, II 5%, III 49%, IV 43%, V 3%, VI 0%

Velocità di sed.: Indice d. Katz: 17,2

LUCIA:

Hb. 80%, G.R. 5.210.000, V.G. 0,8

G.B. 5.200: Neutr. 74%, Eos. 2%, Linf. 21%, Mon. 3%

Formula di Arneht: I 1%, II 8%, III 36%, IV 48%, V 5%, VI 2%

Velocità di sed.: Indice d. Katz: 16,5

Dosaggio del Glutatione ematico

ROSSANA:

G.T. = mmgr. 40,95%

G.R. = » 35,00%

G.O. = » 5,95%

LUCIA:

G.T. = mmgr. 25,94%

G.R. = » 25,50%

G.O. = » 0,44%

Ricerche Gruppo-specifiche

ROSSANA:

B,M,Cc D E

LUCIA:

B,M,Cc D E

Esame oculistico

ROSSANA:

Visus $\frac{10}{10}$ in OO e I car.

Fundus ben pigmentato in OO.

Papilla normale in OO.

Non segni di ipertensione endocranica, non papilla da stasi.

Vasi arteriosi e venosi normali in OO.

Macula normale in OO. Campo visivo normale per il bianco e i colori.

LUCIA:

Visus $\frac{10}{10}$ in OO e I car.

Fundus ben pigmentato in OO.

Papilla normale in OO.

Vasi arteriosi e venosi normali in OO.

Macula normale in OO.



Fig. 2

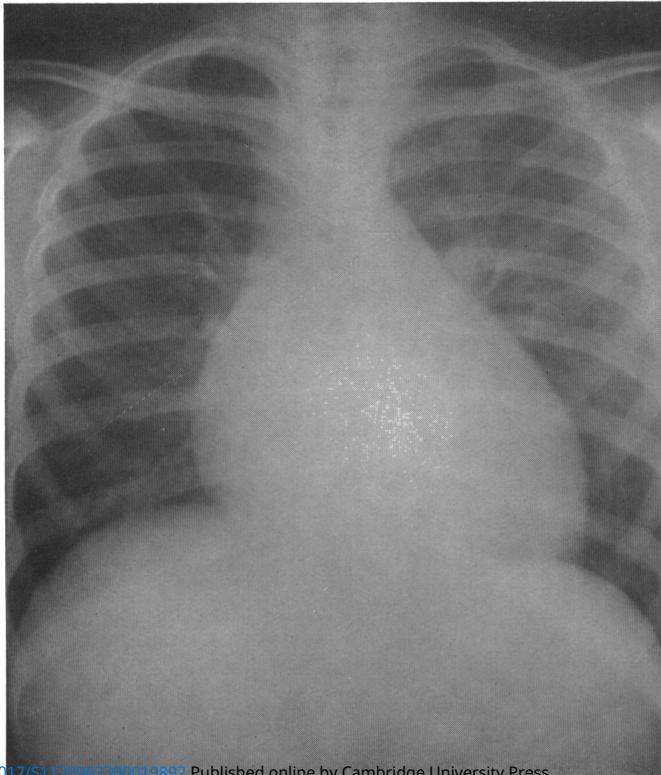


Fig. 3



Fig. 4

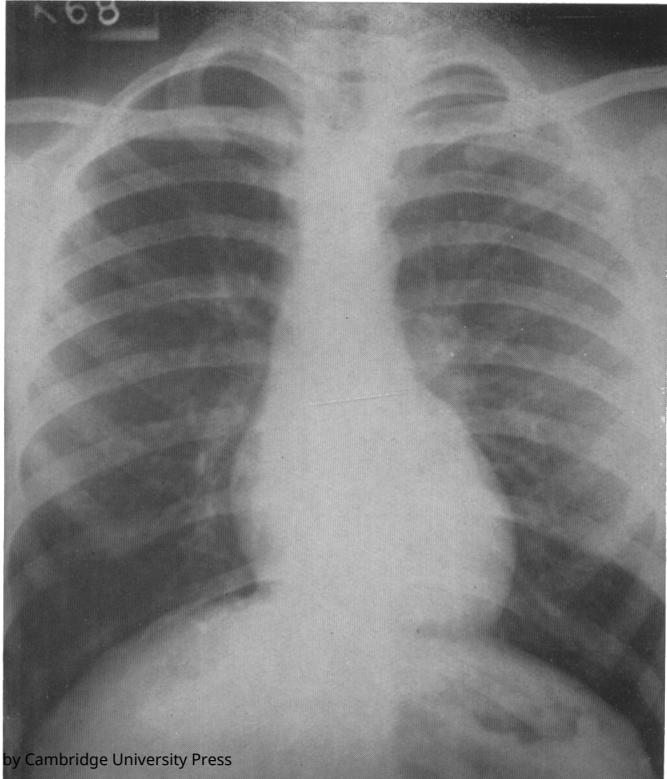


Fig. 5

Esame radiologico (26 aprile 1954)

Radiografia del cranio in proiezione latero-laterale

ROSSANA (cfr. fig. 2):

Profili della volta e della base cranica regolari; regolare la sella turcica con «dorsum sellae» normale; sutura coronaria in avanzata fase di saldatura; normale visibilità della sutura lambdoidea.

Scarsa evidenza del disegno della diploe, dei normali solchi vascolari e delle impressioni digitate, soprattutto in corrispondenza della fossa cranica media, per una estesa velatura con un diffuso aspetto «flou», che non permette il preciso riconoscimento degli stessi. In complesso però non segni di aumentata pressione endocranica.

Seni paranasali di normale sviluppo e trasparenza per l'età della paziente, almeno da quanto risulta dalla proiezione laterale.

LUCIA (cfr. fig. 4):

Profili della volta e della base cranica regolari; regolare la sella turcica con «dorsum sellae» normale; sutura coronaria in avanzata fase di saldatura, bene evidente la sutura lambdoidea.

Chiara e precisa evidenza del disegno della diploe, dei normali solchi vascolari e delle digitate. Non segni di aumentata pressione endocranica.

Seni paranasali di normale trasparenza; ipoplasia dei seni frontali.

Dal confronto intrageminale dei radiogrammi del cranio in proiezione laterale delle gemelle Rossana e Lucia si rileva una più accentuata bombatura della volta cranica in Lucia, per maggior sviluppo delle bozze frontali ed occipitali, mentre nello stesso soggetto appaiono ipoplasici i seni frontali. Ma soprattutto risulta evidente una estesa velatura della fossa cranica media in Rossana con un diffuso aspetto «flou», che non permette il preciso riconoscimento del fine disegno diploico ed offusca anche l'immagine della sutura coronaria, dei solchi vascolari e delle impressioni digitate.

Radiografia del torace

ROSSANA (cfr. fig. 3):

L'esame radiologico dell'apparato cardio-respiratorio pone in evidenza un'ombra cardio-vascolare notevolmente ampia con aumento di tutti i diametri ed alterazione dei contorni.

Marginale destra: il profilo superiore è costituito dalla vena cava discendente che appare debordare oltre la norma dall'ombra sterno-vertebrale; arco inferiore notevolmente espanso e più esteso della norma per spostamento verso l'alto del confine cardio-vascolare.

Marginale sinistra: non è più evidente una netta divisione in tre archi sovrapposti, ma si osserva un unico profilo continuo notevolmente espanso verso sinistra che parte dalla marginale sterno-vertebrale a 1½ cm. circa dall'articolazione sterno-claveare e si porta al diaframma con un lieve accenno a rientranza in corrispondenza dell'arco polmonare.

Nell'ombra mediana si intravede inscritto il tripode tracheo-bronchiale che presenta un deciso allargamento dell'angolo di biforcazione tracheale.

Ambiti polmonari di trasparenza normale; disegno polmonare regolare con immagini ilari in gran parte coperte dall'ombra mediana.

Profili diaframmatici regolari e seni liberi.

LUCIA (cfr. fig. 5):

L'esame radiologico dell'apparato cardio-respiratorio pone in rilievo un'ombra cardio-vascolare di forma, ampiezza e contorni regolari.

Marginale destra: il profilo superiore appare costituito dall'ombra della cava discendente, nella cui opacità appare inscritto il profilo dell'aorta ascendente, maggiormente opaca; l'arco inferiore appare pronunciato, ma nei limiti normali.

Marginale sinistra: arco aortico a cm. $1\frac{1}{2}$ circa dall'articolazione sterno-claveare; arco polmonare leggermente rientrante; arco inferiore ben pronunciato.

Ambiti polmonari di trasparenza normale; disegno polmonare regolare con evidenza di qualche immagine venosa in corrispondenza dell'arco inferiore del profilo cardiaco sinistro.

Profili diaframmatici regolari e seni liberi.

Reperto Elettrocardiografico

ROSSANA:

Ritmo sinusale; frequenza 95; onda P normale; P-R = 0,20 sec.; Complesso Rapido Ventricolare di basso voltaggio, durata e morfologia normali. Tratto S-T normale; onda T appiattita in tutte le derivazioni.

Asse elettrico semiverticale.

Conclusioni : probabile miocardite.

LUCIA:

Ritmo sinusale; frequenza 50; onda P normale; P-R = 0,17 sec.; Complesso Rapido Ventricolare normale per voltaggio, morfologia e durata; tratto S-T ed onda T normali. Asse elettrico semiorizzontale.

Conclusioni : E.C.G. normale.

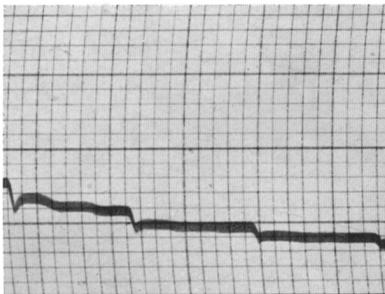


Fig. 6 - aVR Rossana

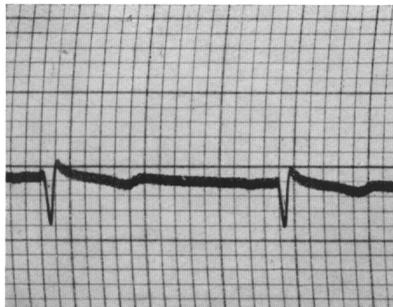


Fig. 7 - aVR Lucia

Il confronto intragemellare conferma il sospetto di miocardite reumatica a carico di Rossana. Infatti il P-R di Rossana è allungato rispetto a quello della cogenella MZ. Vengono riportati, ad illustrazione di quanto detto, i tracciati in aVR (cfr. figg. 6 e 7).

L'esame fonocardiografico mostra in Lucia due distinti toni con un lievissimo soffio sistolico; in Rossana si nota embriocardia essendo i toni uguali nel numero nell'ampiezza e voltaggio delle vibrazioni e separati da intervalli assolutamente uguali tra di loro, tanto

che il riconoscimento del 1° e 2° tono è consentito solamente dal confronto elettro-fono-cardiografico. La sistole e la diastole sono occupate da rumori di soffio di notevole intensità, con aumento di voltaggio delle vibrazioni in presistole (rullio presistolico).

Reperto familiare

Nell'ambito familiare (cfr. fig. 8) si nota anzitutto la presenza dell'avvenimento gemellare tanto nello stipite paterno, quanto nello stipite materno della candidata.

Dal punto di vista specifico e cioè della malattia reumatica, notasi presenza del reumatismo articolare che interessa quattro generazioni successive cioè, nello stipite materno della gemella ammalata a carico di una zia, di una pro-zia e della bisnonna.

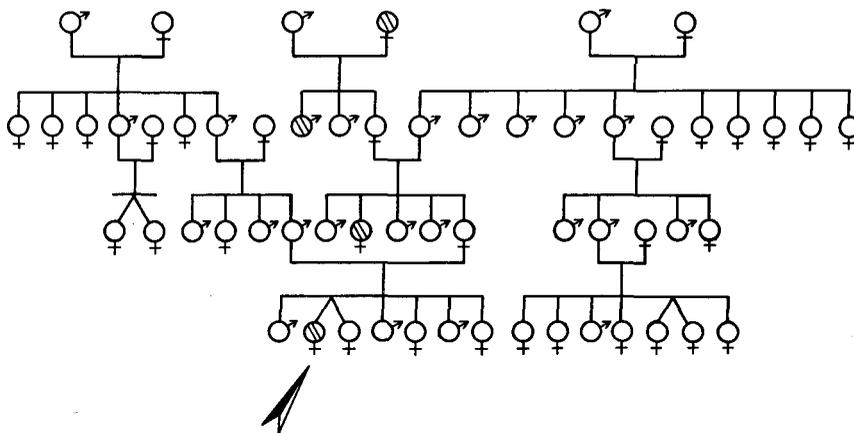


Fig. 8 - Albero genealogico della famiglia N.
(⊗ = reumatismo articolare)

Decorso

Durante la degenza in Istituto, che si protrasse fino al 9 maggio 1954, le condizioni di Rossana apparvero stazionarie caratterizzate dalla sindrome cardiaca e dallo scompenso circolatorio. La pressione arteriosa migliorò alquanto raggiungendo i valori di Mx 108, Mn 85 (5 maggio); però in pari data il polso era 134-136.

Le gemelle tornarono a Cervara dove le condizioni dell'a. andarono aggravandosi cosicchè Rossana venne a morte l'8 settembre 1954.

Diagnosi

Pancardite reumatica discordante in gemella monozigotica con ipertrofia cardiaca, doppio vizio mitralico e scompenso del grande e del piccolo circolo. Reperto familiare specifico positivo.

2° CASO GEMELLARE: FRANCO E ROMANO B., GEMELLI MZ DI ANNI 19

Anamnesi

Nati l'8 luglio 1936 a Roma da parto fisiologico all' VIII mese di gravidanza. Primo nato: Franco; secondo nato: Romano.

Peso alla nascita: Franco Kg. 2.200; Romano Kg. 2.100.

Lunghezza alla nascita: Franco cm. 48; Romano cm. 48.

I Dentizione, deambulazione, linguaggio, controllo degli sfinteri come di norma e contemporanei in entrambi.

Rendimento scolastico buono in entrambi.

Franco fa l'elettricista, Romano il fattorino.

Franco ebbe nella prima infanzia parotite e morbillo. A 14 anni paresi del facciale *a frigore*, guarita. A 17 anni tonsillite acuta che si è poi ripetuta in forma più lieve altre volte. Alla visita medica per il servizio militare è stato riformato per «soffio cardiaco».

Romano ebbe parotite e morbillo come il fratello. A 12 anni rosolia, tonsillite e, mentre prestava la sua opera come attore a Cinecittà nelle riprese per un film dal «Cuore» di De Amicis, a quanto riferisce, prese freddo e si ammalò di reumatismo articolare acuto;



Fig. 9 - Franco e Romano B.

durante questa malattia gli fu riscontrato «soffio al cuore». A 14 anni polmonite e di nuovo reumatismo articolare acuto. Nell'ottobre 1954 il paziente fu colto da febbri alte e da dispnea per cui fu ricoverato nell'Ospedale S. Giovanni con diagnosi di endocardite.

Franco e Romano si presentano per la prima volta all'Ambulatorio del nostro Istituto il 4 dicembre 1954 e vengono ricoverati il 2 febbraio 1955.

Reperto obiettivo (23 febbraio 1955, cfr. fig. 9)

ROMANO:

Altezza cm. 173; Peso Kg. 57.

Respiro 24. Polso 120 molle, pendolare.

Pressione arteriosa: Mx 140, Mn 70. Temperatura: 36°

Decubito ortopnoico. Condizioni generali scadute. Lievi cianosi delle labbra e dei pomelli. Tonsille piccole, intraveliche, con spremitura intensamente positiva. Al torace respiro aspro su ambedue le basi.

Cuore: alla percussione, margine D un dito all'esterno della margino-sternale, punta al 6° spazio un dito all'esterno dell'emoclaveare. Itto cupoliforme, lieve fremito presistolico incostante. Il margine S disegna sulla terza costa una leggera gobba mitralica. All'ascoltazione ritmo pendolare, primo tono conservato preceduto talora da un rullio presistolico e seguito da uno sistolico; al «centrum cordis» si avverte un rumore protodiastolico lieve, alitante; il secondo aortico sul focolaio omonimo è conservato, ovattato. Sulla polmonare, il secondo tono è conservato e lievemente rinforzato. Addome, trattabile; fegato a tre dita dall'arco, modicamente duro e dolente; non segni di versamento libero. Non edemi agli arti inferiori. La diuresi è molto deficiente rispetto ai liquidi ingeriti; emette cmc. 250-350 di urine (densità 1033, albumina gr. 1^o/₁₀₀).

FRANCO:

Altezza 175; Peso Kg. 58,500.

Respiro 21, Polso 77, ritmico, di media ampiezza.

Pressione arteriosa: Mx 130, Mn 70. Temperatura afebrile.

Decubito indifferente. Condizioni generali discrete. Tonsille piccole intraveliche con spremitura intensamente positiva. Cuore in limiti; all'ascoltazione soffio sistolico alla punta irradiantesi su tutti i focolai. Nulla ai polmoni. Addome trattabile; il fegato deborda di due dita dall'arco ed è un po' dolente.

Esami di laboratorio

Azotemia:

ROMANO: gr. 0,30^o/₁₀₀

FRANCO: gr. 0,24^o/₁₀₀

Velocità di sedimentazione

ROMANO: Indice d. Katz: = 20

FRANCO: Indice d. Katz: = 4

Ricerche Gruppo-specifiche

ROMANO: O, MN, P, Cc D E

FRANCO: O, MN, P, Cc D E

Esame Radiologico (6 marzo 1955)

Radiografia del cranio in proiezione latero-laterale

ROMANO (cfr. fig. 10):

Profili della volta e della base cranica regolari; sella turcica piccola con dorso sellare tozzo e formazione di ponti ossei tra i processi clinoidi anteriori e i processi clinoidi posteriori. Sutura coronaria non evidente; discreta visibilità della sutura lambdoidea.

Diffusa velatura della fossa cranica media, per cui il disegno della diploe e le immagini dei solchi vascolari e delle impressioni digitate appaiono imprecisi e notevolmente sfumati con un diffuso aspetto "flou", che tende a cancellarle. Non segni di aumentata pressione endocranica.

Seni paranasali di normale sviluppo e trasparenza, per quanto risulta dalla proiezione laterale.

FRANCO (cfr. fig. 12):

Profili della volta e della base cranica regolari; sella turcica piccola, con dorso sellare tozzo ed accentuata formazione di ponti ossei tra i processi clinoidi anteriori e i processi clinoidi posteriori. Sutura coronaria appena apprezzabile per una lieve sclerosi perisuturale; normale visibilità della sutura lambdoidea.

Chiara e precisa evidenza del disegno della diploe, dei normali solchi vascolari e delle impronte digitate. Non segni di aumentata pressione endocranica.

Seni paranasali di normale sviluppo e trasparenza.

Dal confronto intrageminale dei radiogrammi del cranio in proiezione laterale dei gemelli Romano e Franco si rileva una conformazione generale del cranio dei due gemelli praticamente sovrapponibile; per quanto in Franco sia più accentuata la formazione di ponti ossei tra i processi clinoidi anteriori e posteriori. Ad un esame più particolareggiato risalta evidente in Romano una estesa velatura della fossa cranica media ed una marcata sfumatura del disegno diploico delle immagini dei solchi vascolari e delle impressioni digitate, con un diffuso aspetto "flou".

Radiografia del torace

ROMANO (cfr. fig. 11):

L'esame radiologico dell'apparato cardio-respiratorio pone in rilievo un'ombra cardio-vascolare notevolmente ampia, soprattutto per aumento della sua porzione sinistra, notevolmente deformata.

Marginale destra: l'arco superiore appare sovrapposto all'opacità sterno-vertebrale con cui si confonde; l'arco inferiore presenta una normale espansione verso destra ed una normale estensione.

Marginale sinistra: parte in apparenza dall'articolazione sterno-claveare e si porta al diaframma che raggiunge in prossimità del seno costo-diaframmatico omonimo. Essa conserva la sua comune suddivisione in tre archi sovrapposti; il superiore, aortico, appare invertito, formando un profilo leggermente concavo; l'arco medio, polmonare, è ben pronunciato con un'accentuata convessità; l'arco inferiore, ventricolare, risulta notevolmente espanso verso sinistra e molto più esteso della norma.

Ambiti polmonari di trasparenza normale; disegno polmonare regolare; immagine ilare sinistra in gran parte coperta dall'ombra cardio-vascolare.

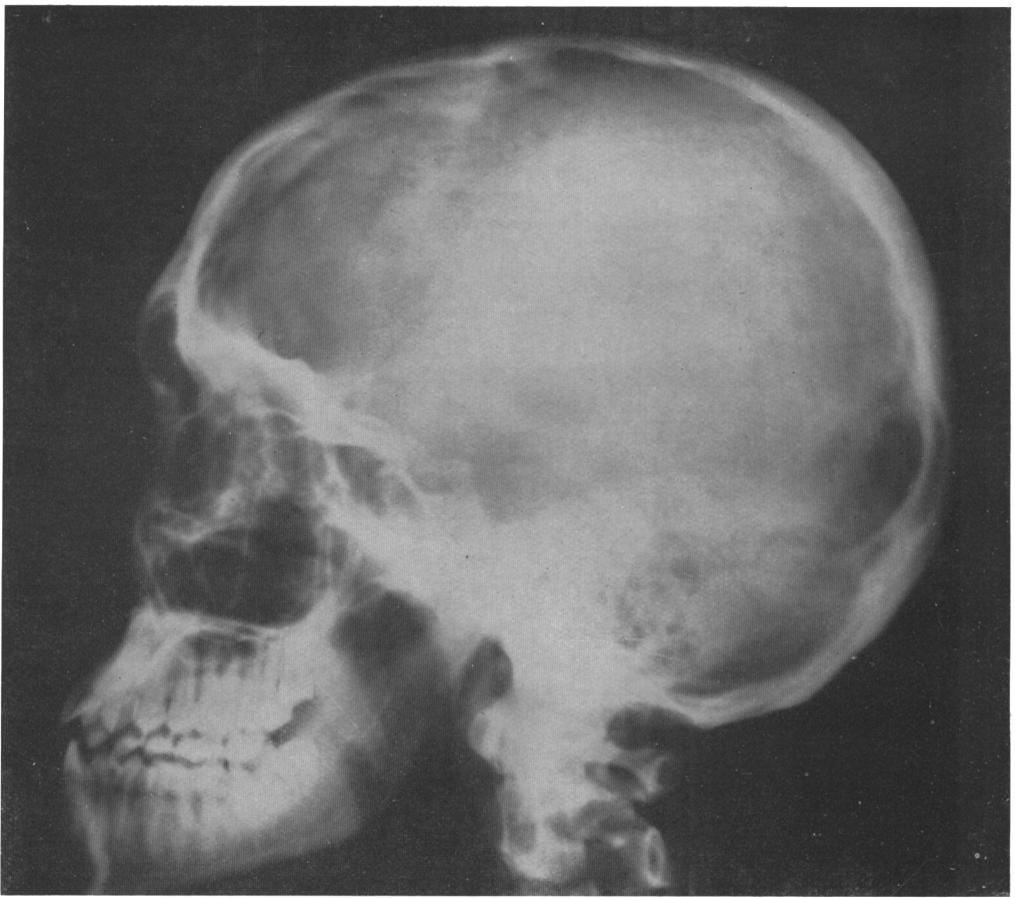


Fig. 10

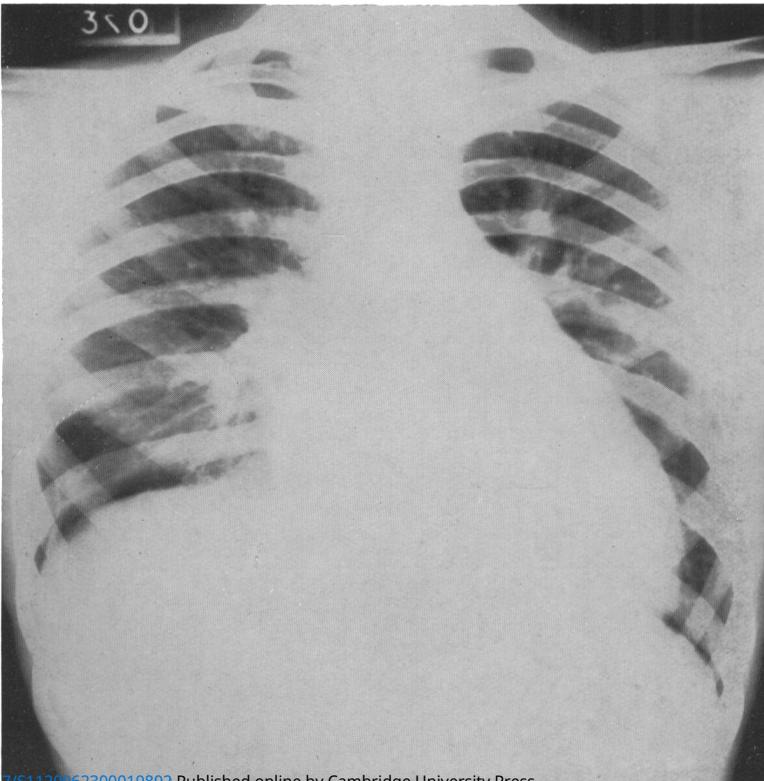


Fig. 11

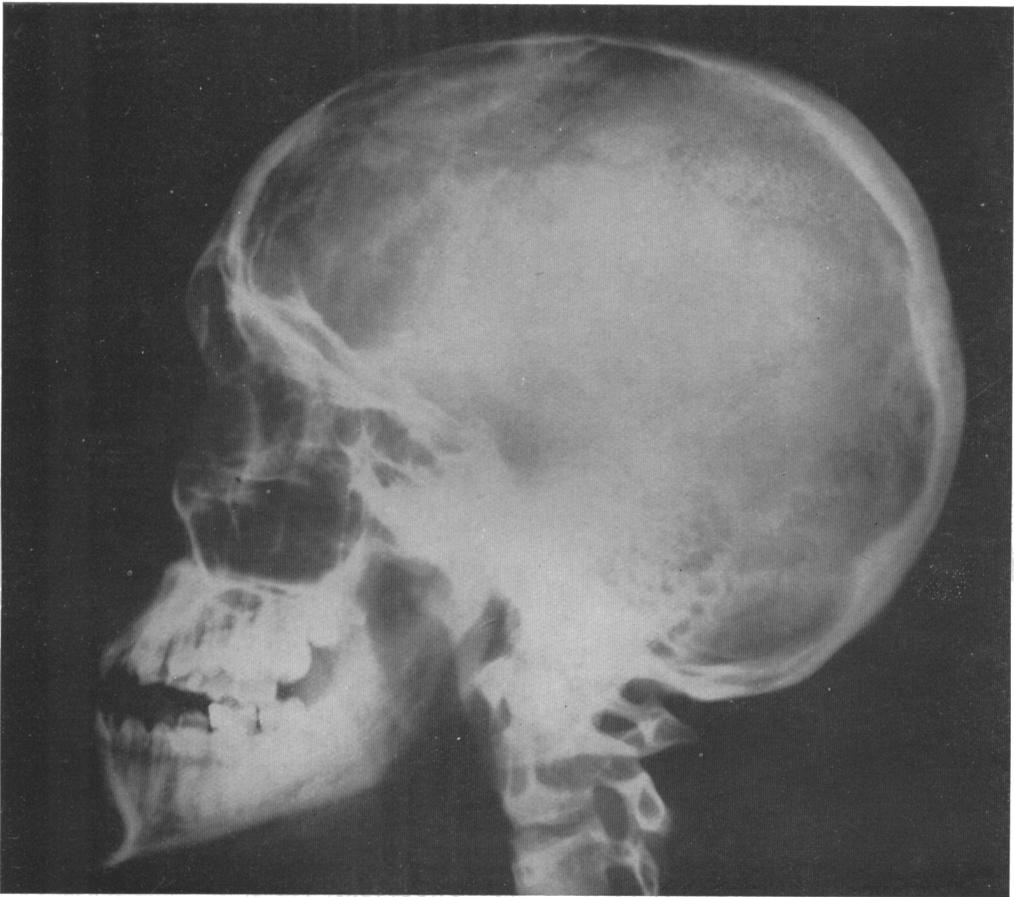


Fig. 12

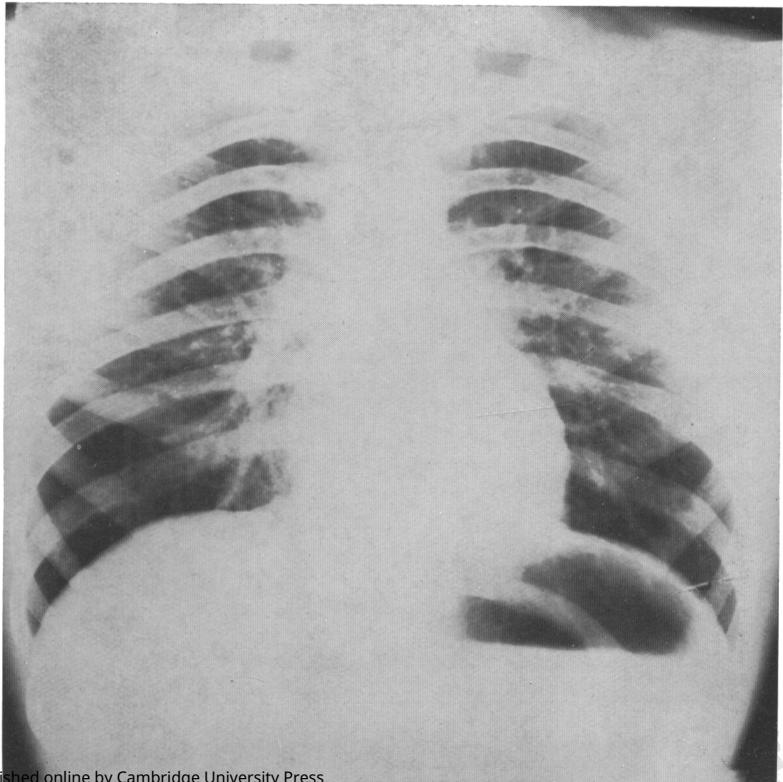


Fig. 13

Profili diaframmatici regolari: il destro risulta alquanto più in alto del sinistro; seni costo-diaframmatici liberi.

FRANCO (cfr. fig. 13):

L'esame radiologico dell'apparato cardio-respiratorio pone in rilievo un'ombra cardio-vascolare di forma, ampiezza e contorni regolari.

Marginale destra: l'arco superiore appare sovrapposto all'opacità sterno-vertebrale e con essa confuso; l'arco inferiore si presenta ben delineato, modicamente debordante dall'ombra vertebrale, di normale ampiezza ed estensione.

Marginale sinistra: appaiono ben delineati tutti e tre gli archi, aortico, polmonare e ventricolare, che presentano un normale sviluppo, con inizio dell'arco aortico a 1 cm. circa dall'articolazione sterno-claveare.

Ambiti polmonari di trasparenza normale; disegno polmonare regolare, profili diaframmatici regolari e seni liberi.

Reperto Elettrocardiografico

FRANCO:

Ritmo sinusale, frequenza 75; onda P normale; P-R = 0,10 sec.; Complesso Rapido Ventricolare normale per voltaggio, durata e morfologia. Tratto S-T ed onda T normali.

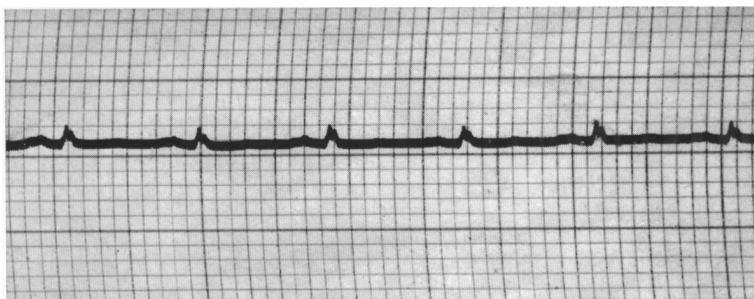


Fig. 14 - D₁ Romano

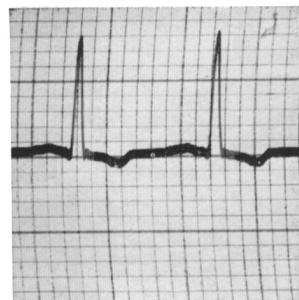


Fig. 15 - V₆ Romano

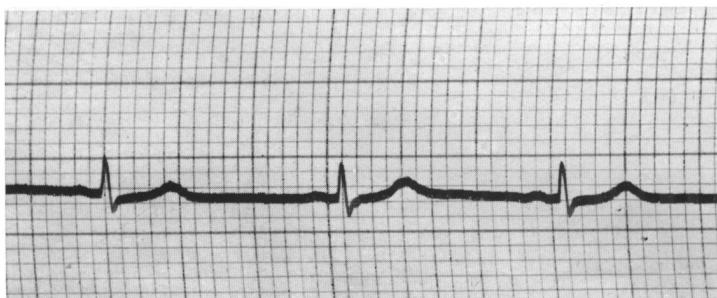


Fig. 16 - D₁ Franco

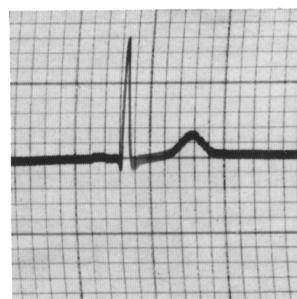


Fig. 17 - V₆ Franco

Asse elettrico indeterminato.

Conclusioni: E.C.G. normale.

ROMANO:

Ritmo sinusale, frequenza 140; onda P normale; tratto P-R = 0,19 sec.; Complesso Rapido Ventricolare di basso voltaggio nelle derivazioni periferiche, di durata normale con uncinate particolarmente evidenti in D_1 e nelle precordiali destre. Tratto S-T slivellato in alto nelle precordiali destre ed in basso nelle precordiali sinistre. L'onda T, appiattita in tutte le derivazioni, è negativa in V_5 - V_6 .

Asse elettrico indeterminato.

Conclusioni: Tachicardia sinusale semplice e segni di prevalenza ventricolare sinistra.

Il confronto intrageminale permette di arricchire la diagnosi di Romano. Infatti la diversa lunghezza del tratto P-R (misurato in D_2) consente, dato il monozigotismo dei gemelli e dato il suddetto chiaro reperto di disturbi della conduzione in Romano, di porre, per il gemello Romano, anche diagnosi di blocco A-V semplice. Si riportano, come più indicativi, i tracciati dei gemelli in D_1 e V_6 (cfr. figg. 14, 16, 15, 17).

Reperto familiare

Nell'ambito familiare (cfr. fig. 18), il padre è morto di tumore polmonare. La madre, sana, ebbe due gravidanze; il primo figlio morì a 2 mesi di broncopolmonite. Nello stipite materno una prozia soffrì di reumatismo articolare.

Decorso

B. Romano fece il suo ingresso nella degenza dell'Istituto il 21 febbraio e ne uscì l'8 marzo 1955. Le sue condizioni, durante questo periodo, subirono delle oscillazioni. Il polso diminuì un po' di frequenza e divenne più valido ma si rivelò un versamento incipiente nel cavo pleurico D e lieve edema malleolare. Successivamente fu ricoverato a due riprese nel Policlinico. Le sue condizioni andarono progressivamente aggravandosi cosicchè egli venne a morte in corsia ospedaliera il 22 ottobre 1956.

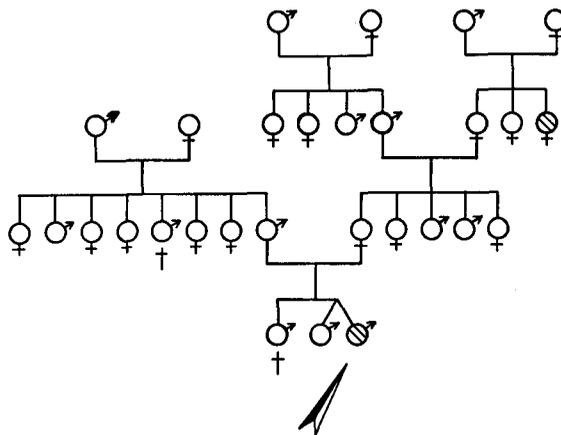


Fig. 18 - Albero genealogico della famiglia B.

Diagnosi

Pancardite reumatica in gemelli monozigotici con ipertrofia cardiaca, doppio vizio mitralico, blocco atrio-ventricolare semplice e scompenso del grande e del piccolo circolo. Esiti di endocardite probabilmente reumatica nel cogenello. Reumatismo articolare in ascendente.

3° CASO GEMELLARE: AMEDEA E GEMMA P., GEMELLE MZ DI ANNI 10

Anamnesi

Nate il 4 ottobre 1933 a Livorno da parto fisiologico al IX mese.

Prima nata: Amedea; seconda nata: Gemma.

Peso alla nascita: Amedea Kg. 3.200; Gemma Kg. 3.

A 4 anni, abitando in una casa di recente costruzione e perciò molto umida, si manifestò in entrambe contemporaneamente un quadro di reumatismo articolare che, risolvendosi, residuò in Gemma una sindrome coreica durata per circa un mese. A 7 anni, Gemma ripresentò la corea e, 15 giorni dopo, Amedea presentò, pare per la prima volta, la corea; dopo 3 mesi la sindrome coreica scomparve in entrambe. A 9 anni soltanto Amedea riebbe la corea per circa 3 mesi.

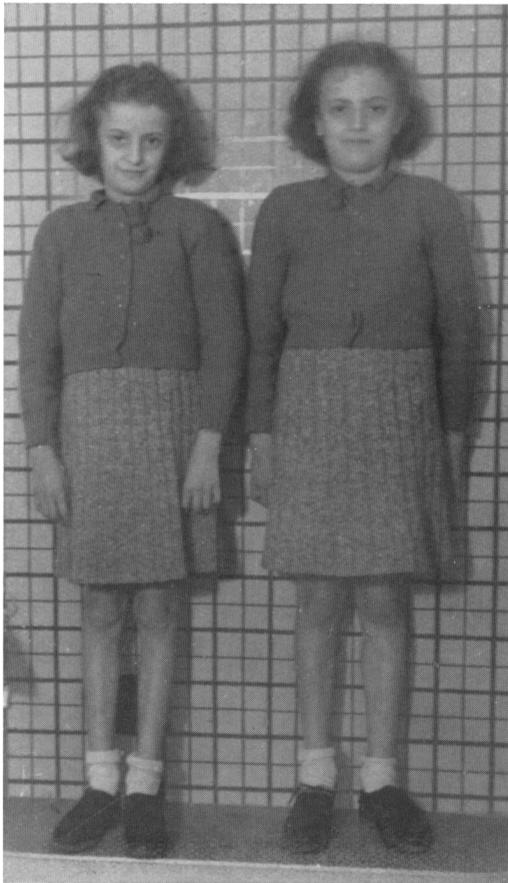


Fig. 18 - Gemma e Amedea P.

Reperto obiettivo

(5 settembre 1943, cfr. fig. 18)

GEMMA:

Altezza cm. 131;

Peso Kg. 24.500;

Polso 92;

Pressione Mx 130, Mn 80;

Temperatura 36.5;

Gruppo Sanguigno=O.

All'esame del cuore, la percussione mette in rilievo un'aia cardiaca aumentata; su di essa la palpazione apprezza un leggero fremito e l'ascoltazione un soffio sistolico che nasconde il primo tono, particolarmente accentuato sui focolai della mitrale. Non vi sono segni di scompenso. Segni di irrequietezza psicofisica che provoca movimenti non necessari.

AMEDEA:

Altezza cm. 134;

Peso Kg. 29;

Polso 96;

Pressione: Mx 120, Mn 80;

Temperatura, 36.5.

Gruppo Sanguigno=O.

Non si rilevano caratteri patologici se non un certo grado di irrequietezza psico-fisica che provoca dei movimenti non necessari.

Dosaggio del Glutazione ematico

GEMMA:

G.T. = mmgr. 36,22%

G.R. = » 29,47%

G.O. = » 6,7%

AMEDEA:

G.T. = mmgr. 36,22%

G.R. = » 30,08%

G.O. = » 6,14%

Diagnosi

Insufficienza mitralica di natura reumatica in gemella monozigotica discordante; sindrome coreica frustanea concordante.

3. IL SINTOMO RADIOLOGICO DELLA STASI CEREBRALE

Il primo e il secondo caso gemellare che, a distanza di circa un anno, furono presi in esame dai servizi dell'Istituto Mendel e che fecero oggetto di lezione nel nostro Corso di Genetica Medica, presentano delle innegabili rassomiglianze.

Si tratta di due coppie certamente monozigotiche, in giovane età (11 e 18 anni rispettivamente), nelle quali la malattia reumatica ha gravemente inciso sulle condizioni del cuore sopra un solo membro della coppia. Nei due casi, a motivo della malattia reumatica, si nota nel probando acquisizione di doppio vizio valvolare mitralico e di miocardite; inoltre si rilevano dei fenomeni gravi di scompenso circolatorio che solo in parte e temporaneamente poterono essere dominati, ma che poi volsero rapidamente verso un esito fatale il quale avvenne a quattro mesi di distanza nel primo caso e a diciassette mesi nel secondo, dopo il congedo dei gemelli aa. dall'Istituto.

Le condizioni dei rispettivi cogemelli non sono del tutto sovrapponibili in quanto la cogemella di Rossana N. (Lucia) non ha presentato finora fenomeni morbosi che possano essere denunciati come di natura reumatica e, a distanza di tre anni, gode buona salute. Invece il cogemello di Romano B. (Franco) presenta un'anamnesi ed un reperto tonsillare, nonché un reperto obiettivo di vizio valvolare insorto nasco-stamente che possono essere rapportati a un'infezione reumatica, in se stessa e per le sue conseguenze, meno grave di quella sofferta dal cogemello.

La malattia reumatica si manifestò in Rossana N. all'età di 10 anni; in Romano B. ai 12 anni, mentre nel cogemello di questi la paralisi del facciale destro *a frigore* e la tonsillite di cui si è parlato, si svilupparono, rispettivamente, a 14 e a 17 anni.

Il reperto famigliare della malattia reumatica è positivo, per la coppia N., attraverso quattro generazioni; per la coppia B. è pure positivo essendo testimoniato dal cogemello e da una prozia dello stipite materno.

A questi dati e a queste considerazioni, suscitate dallo studio e dalla comparazione dei primi due casi in sede gemellologica e genetica, dobbiamo ora soggiungere una discussione clinica attinente all'obiettivo della diagnosi radiologica di stasi cerebrale.

Il gemello ammalato, tanto nella coppia femminile come in quella maschile,

presentava, con la pancardite e per effetto di essa, un grave stato di scompenso circolatorio. Lo scompenso era clinicamente documentato in Rossana N. dallo stato dispnoico, dal colore cianotico della faccia, delle mucose e delle estremità, dall'ingrandimento del fegato, dalla bronchite da stasi, dall'edema malleolare, dalla tachicardia, ecc.

In Romano B., l'iposistolia di alto grado era analogamente denunciata dallo stato dispnoico, dalla cianosi delle labbra, dal fegato da stasi, dal versamento pleurico, dall'edema malleolare e tibiale, dal ritmo pendolare del cuore e del polso, ecc.

Tanto in Rossana N. quanto in Romano B. non furono rilevati dei sintomi clinici atti a documentare che la stasi del letto circolatorio potesse riguardare anche il circolo cerebrale. L'esame oculistico, praticato in Lucia N., non mise in evidenza fenomeni di stasi.

Anzi, da un punto di vista generale, bisogna dire che il fenomeno della stasi circolatoria nel letto vasale del cervello è raramente ipotizzato in sede clinica. Più frequentemente esso viene descritto in sede anatomopatologica. Ed è peculiare il fatto che, al letto di un cardiopatico scompensato, raramente si pensi di riferire a fatti di stasi cerebrale l'irritabilità psichica e soprattutto i sogni angosciosi che turbano i sonni di questi ammalati e che tanto frequentemente vengono rilevati dall'interrogatorio anamnestico.

Tale scarsa considerazione della stasi cerebrale per sè, e come causa di altri sintomi, pensiamo che in parte si debba alla difficoltà del rilievo, fino ad oggi non praticato *intra vitam*.

Partendo da queste considerazioni abbiamo fatto ricorso al metodo clinico-gemellare che, nei due casi in questione, aveva una sua chiara possibilità di accertamento e dimostrazione.

È evidente infatti che se Lucia N. e Romano B. fossero stati dei soggetti mononati cardiopatici in stato di scompenso, il reperto offerto dalle radiografie del cranio non avrebbe suggerito nessuna conclusione intorno alle condizioni del circolo cerebrale. È soltanto la condizione gemellare che ha permesso di confrontare la radiografia del cranio del gemello monozigotico iposistolico con quella del cogemello in condizione di compenso, e che rappresentò la *conditio sine qua non* per rilevare e documentare la stasi cerebrale attraverso la presenza di una maggiore opacità ai raggi, *coeteris paribus*, cioè essendo uguali le condizioni del rilievo, ed essendo equivalenti le strutture anatomiche condizionate dalla eguale impostazione genotipica di gemelli che hanno una pari eredità. Il reperto radiografico ci ha messo di fronte, nei due casi, a delle coppie di radiogrammi cranici latero-laterali contestuali che depongono in senso uniforme mettendo in evidenza, alla comparazione, una maggiore opacità ai raggi a carico del gemello in condizione di scompenso circolatorio. Tale maggiore opacità viene denunciata nel radiogramma da un'accentuazione del "fou". Si noti che il rilievo radiografico comparativo venne ripetuto tre volte per Rossana e Lucia (26.4.54; 28.4.54; 3.5.54), tre volte per Romano e Bruno (23.2.55; 6.3.55; 6.3.55) e che il risultato fu costante nel senso anzidetto.

Noi stessi ci siamo posti l'obiezione che differenze tecniche anche lievi, per esempio

relative a piccole cadute di tensione, abbiano potuto simulare un diverso risultato nei radiogrammi paralleli, ma riteniamo di poter escludere questa causa di errore sulla base dell'accuratezza tecnica con cui i radiogrammi furono eseguiti e del risultato univoco raccolto in sei coppie di radiogrammi latero-laterali del cranio (sei radiogrammi delle gemelle N. e sei radiogrammi dei gemelli B.), nel senso che in ogni caso il caratteristico reperto del « flou » riguardava il gemello MZ iposistolico.

D'altra parte questo aspetto « flou » del radiogramma può essere riferito alla radiazione diffusa provocata da un aumento del sangue e dei liquidi interstiziali della massa cerebrale del gemello iposistolico, provocante un aumento proporzionale della radiazione diffusa che rende « grigia » la pellicola. Del resto è ben noto come l'immagine radiologica rifletta lo stato di replezione vasale; per esempio nelle cardiopatie inducenti rallentamento del piccolo circolo, l'accentuazione evidente del disegno polmonare costituisce uno dei segni diagnostici radiologici dell'affezione, così come le sue variazioni in periodo sistolico e diastolico sono uno dei segni dei vizi della polmonare (Gedda e Lupo).

In breve, l'immagine radiografica è ordinariamente sensibile alle variazioni qualitative del circolo e proprio nel senso delle modificazioni riscontrate nei radiogrammi cranici dei gemelli in scompenso cardiaco.

Da un punto di vista gemellologico il reperto che abbiamo descritto ricorda quello comunicato da Curtius e Korkhaus a proposito di due gemelle monozigotiche di 58 anni delle quali una sola (I) con doppio vizio mitralico e gravi condizioni di scompenso circolatorio. «... anche ora — scrivono gli AA. — le sorelle sono assai simili e in complesso sono invecchiate nello stesso modo (canizie, arcus senilis assolutamente eguale, menopausa) per altro quando sono insieme possono essere distinte per la forte cianosi della I; assai interessante la nostra osservazione che questa stasi venosa si nota anche nell'iride, che era completamente eguale nella forma e struttura e che nella I è chiaramente mutata. Non possiamo ricordare nessuna segnalazione di sintomo di stasi iridea a causa di una comune insufficienza di circolo; in effetti, sarebbe ardito asserirlo sull'impressione che si può ricavare da un paziente isolato. L'ideale confronto con un individuo equivalente offre però delle possibilità differenti e singolari. Noi sappiamo da centinaia di osservazioni che la struttura e il colore dell'iride dei gemelli MZ sono altamente rassomiglianti. Nè finora si ebbe notizia di struttura iridea cambiata in un solo gemello ed anche in altri casi non ci furono reperimenti del genere. Se però il gemello in questione presenta anche i segni di una cospicua stasi generale, allora la nostra conclusione appare giustificata ». Ci siamo soffermati a lungo su questa citazione perchè appoggia la nostra interpretazione con un dato clinico non identico, ma analogo.

Il sintomo della stasi cerebrale, come quello della stasi iridea, difficilmente avrebbe potuto essere evidenziato senza il vantaggio del confronto intrageminale monozigotico offerto dal metodo che amiamo chiamare « clinico-gemellare » per differenziarlo dal più noto significato genetistico del metodo gemellare. E, in effetti, questi due sintomi furono dimostrati in tal modo.

Per quanto riguarda il sintomo radiologico della stasi cerebrale, dobbiamo ancora



Figg. 19 e 20 - Lucia e Rossana (anni 8)



Fig. 21 - Rossana e Lucia (anni 11)

rilevare che se appare indubbio che il suo rilievo nel soggetto mononato è più difficile di quanto non sia stato per noi il rilievo in gemello monozigotico iposistolico discordante per il confronto offerto dal suo cogemello, pure si può pensare che ad un reperto analogo si possa giungere, ora che il problema è stato sollevato e inquadrato radiologicamente, attraverso un attento esame delle radiografie di soggetti cardiopatici mononati in condizioni successive di compenso e di scompenso, o di scompenso e di compenso, cioè con osservazioni del medesimo soggetto seriate nel tempo, essendo rigorosamente analoghe le condizioni tecniche del rilievo radiografico.

4. L'INFLUSSO NEGATIVO DELLE CARDIOPATIE SUL NORMALE SVILUPPO CORPOREO

Fra le notizie anamnestiche che riguardano la lunghezza delle gemelle N. alla nascita, le quali depongono per una maggiore lunghezza di Rossana, e quelle degli 11 anni riassunte, in forma così evidente, dalla fig. 22 dove Lucia è decisamente più alta di Rossana, possediamo una documentazione fotografica che ci dimostra il periodo in cui le gemelle avevano una eguale altezza (cfr. le figg. 19 e 20) e il successivo slivellamento con vantaggio di Lucia e con danno di Rossana (cfr. la fig. 21). Notevole è il fatto che la cardiopatia di Rossana si è instaurata proprio fra gli 8 e gli 11 anni.

Nè quello della statura è l'unico dato emerso dalla ricerca. Analogo il caso della maturazione puberale la quale, all'atto del ricovero (cfr. figg. 21 e 22), era nettamente accennata in Lucia e completamente assente in Rossana. Per chi sa quanto sia di solito isocronica la pubertà nelle gemelle monozigotiche, questo dato acquista un valore pari, e forse anche superiore, a quello

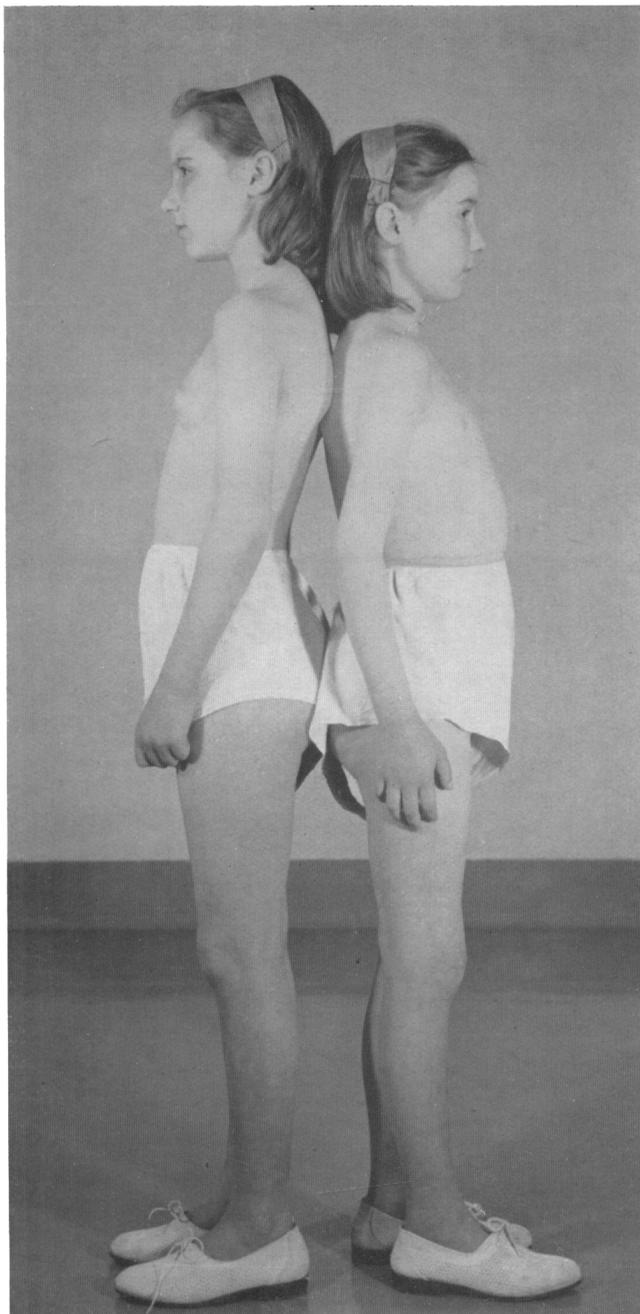


Fig. 22 - Lucia e Rossana (anni 11)

della statura, per suggerire l'ipotesi che il diverso sviluppo pubertario sia da attribuirsi all'influenza ritardatrice esercitata dalla cardiopatia sulle condizioni generali dell'organismo.

Attraverso quale meccanismo lo scompenso cardiaco abbia potuto esercitare il suo influsso negativo sullo sviluppo staturale e sulla maturazione pubertaria non è

possibile dimostrare, ma soltanto supporre.

Forse è possibile ricavare qualche orientamento dallo studio dei caratteri degli elementi formati del sangue (cfr. esame emocromocitometrico) e del sistema glutationico (cfr. dosaggio del glutatione ematico) i quali denunciano, al confronto e nella gemella cardiopatica, delle alterazioni significative della crasi ematica e dei processi ossidoriduttivi legati agli elementi della serie rossa.

Ad integrazione riportiamo qui il profilo comparativo delle curve di Price-Jones di Rossana e di Lucia (cfr. fig. 23) e richiamiamo l'attenzione sopra il risultato di questo risultato. Come è noto, le ricerche condotte nell'Istituto Mendel da Mario e Giuseppina Torrioli hanno dimostrato che le curve di Price-Jones dei gemelli monoziogotici presentano numerosi punti di contatti e sono spesso, o

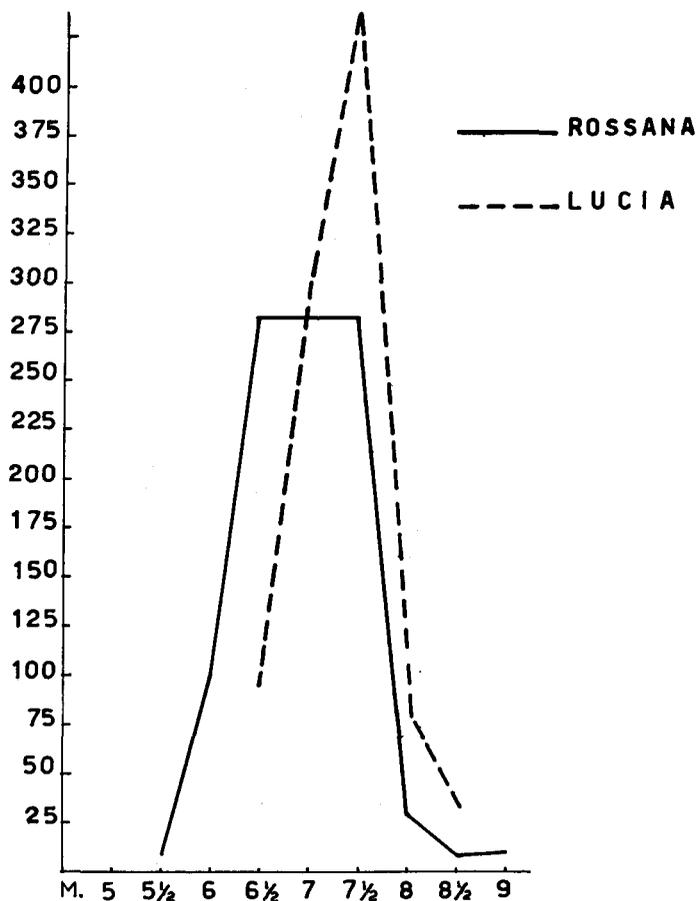


Fig. 23

quasi, sovrapponibili. Rossana invece presenta, rispetto a Lucia, un'evidente anisoplania con tendenza alla microplania (appiattimento e allargamento della curva con spostamento a sinistra).

Che tutto questo sia legato al disturbo di ossigenazione provocato dallo scompenso circolatorio appare intuitivo, come pure sembra fortemente probabile che tali disordini ematochimici si ripercuotano sull'accrescimento staturale e sulla maturazione

puberale prevista dal genotipo e denunciata dal normale procedere dello sviluppo nella cogenella non cardiopatica.

Analogo, benchè meno cospicuo, è il caso 3° di Amedea e Gemma P., di cui ci siamo occupati anche nel nostro trattato sui gemelli, ma che ora possiamo più adeguatamente citare sotto il profilo auxologico.

A prescindere dalle caratteristiche morbose che si riferiscono direttamente alla malattia reumatica ed alla corea di cui entrambe le gemelle hanno sofferto, vi è un rilievo di indole generale che avvicina questo caso delle gemelle P. a quello anzidetto delle gemelle N.

Noi non sappiamo se la gemella Gemma P. sia mai stata in condizioni di scompenso, nè siamo in grado di studiare l'eventuale scompenso del circolo sulle radiografie del cranio perchè durante l'accesso del reumatismo articolare da cui si sviluppò il vizio cardiaco le gemelle non erano sotto la nostra osservazione.

Però sappiamo che l'insulto reumatico al cuore vi fu e che esso si sia verificato in Gemma ne fa fede l'esito: vizio mitralico e cuore ingrandito. In Amedea, se pure vi fu, non lasciò tracce.

Sulla base di quanto rilevato presso la coppia precedente e considerando che anche nella coppia P, il processo reumatico e il vizio cardiaco discordante si instaurarono durante l'accrescimento, siamo invitati a chiederci se qualcosa di analogo non sia per avventura verificato anche in quest'ultima coppia sotto forma di un'influenza negativa ritardatrice del normale sviluppo.

La risposta che possiamo dare è duplice, cioè riguarda due distinti periodi della vita delle gemelle P. Ai 10 anni quando esse vennero per la prima volta sotto l'osservazione del Centro per lo Studio dei gemelli e ai 21 anni, età nella quale abbiamo potuto visitare nuovamente la coppia P. nell'Istituto Mendel.

La situazione auxologica dei 10 anni è rispecchiata nella fotografia (cfr. fig. 18) e viene commentata dalle seguenti cifre:

<i>1943</i> <i>(10 anni)</i>	<i>Statura</i>	<i>Peso</i>
Amedea	cm. 134	Kg. 29
Gemma	cm. 131	Kg. 24.500

La situazione auxologica dei 21 anni è rispecchiata dalle seguenti cifre:

<i>1954</i> <i>(21 anni)</i>	<i>Statura</i>	<i>Peso</i>
Amedea	cm. 171,8	Kg. 86
Gemma	cm. 170,3	Kg. 85.500

Il rilievo praticato ai 10 anni sembra accordarsi con quanto notato a proposito del caso N. prima discusso, che cioè la cardiopatia della gemella monozigotica ammalata si accompagni ad una minore statura e ad un minore peso. Il rilievo praticato poi ai 21 anni dimostra che nel periodo intercorso lo scarto intrageminale è

venuto colmandosi e che la gemella meno sviluppata ha potuto raggiungere, o quasi, il suo *plafond* genotipico, come è dimostrato dal confronto con la cogenella monozigotica.

Le differenze staturali e ponderali sono ora minime e non rappresentano che un ricordo di quello che fu, nel periodo della crescita, il danno auxologico esercitato dalla compromissione del circolo.

Pertanto la coppia P. acquista valore soltanto se messa in parallelo con gli avvenimenti più caratteristici che riguardano la coppia N. ma può, a sua volta, suggerire degli altri punti di vista, come quello illustrato da v. Verschuer che, anche in gemelli monozigotici normali, le *poussées* dell'accrescimento somatico possono essere asincrone. In senso molto lato anche qui si tratta di un fenomeno di asincronia che però oltrepassa i limiti delle varianti normali per assumere il profilo di uno *status* di scarto intrageminale che si è risolto dopo la pubertà.

In altri termini, il caso delle gemelle monozigotiche P., mentre incoraggia a considerare valido il principio che la cardiopatia determina un flusso negativo sul normale sviluppo della crescita, induce a pensare che, almeno in certi casi ad esito favorevole, più che di una limitazione dei valori assoluti della statura, si tratti di un rallentamento del normale sviluppo auxologico il quale, in seguito, e se le condizioni sanitarie generali lo consentono, può equilibrarsi sui valori normali previsti dal genotipo individuale.

5. CONCLUSIONI

Le conclusioni del nostro studio sono le seguenti:

1. Nello scompenso del grande circolo la stasi può coinvolgere anche il letto vasale del cervello per cui la massa cerebrale aumenta il suo contenuto liquido.
2. La documentazione clinica della stasi circolatoria cerebrale può essere offerta dal confronto intrageminale delle radiografie craniche latero-laterali di gemelli MZ dei quali uno solo sia affetto dalla sindrome di scompenso.
3. Le condizioni create da una grave cardiopatia e dai quadri clinici ipossiemici e dismetabolici che essa sostiene, quando questi incidono in un periodo particolarmente delicato dell'accrescimento, possono determinare dei ritardi morfologici e funzionali della normale auxologia: per esempio nell'accrescimento staturale e nella maturazione puberale dei soggetti colpiti.
4. La dimostrazione della stasi circolatoria cerebrale e dell'alterato accrescimento di giovanissimi soggetti gravemente cardiopatici, dimostra che i gemelli possono offrire, non solo alla genetica, ma anche alla clinica una preziosa metodologia e perciò conferma l'esistenza del *metodo clinico-gemellare*.

Riassunto

L'A. riferisce intorno a due coppie di gemelli MZ l'una femminile di anni 11 e l'altra maschile di anni 18 nelle quali solo un membro presentava una grave forma di scompenso cardiaco. In entrambi i casi la radiografia del cranio del gemello scompenso messa a confronto con quella del cogemello documentava l'esistenza di una stasi cerebrale. Inoltre, in due coppie di gemelle monozigotiche in età evolutiva e con cardiopatia in una sola gemella, l'A. notava un rallentamento dello sviluppo corporeo nella gemella ammalata ed anche, in una coppia ritardo, della maturazione puberale. L'A. mette in evidenza come i gemelli offrano un prezioso metodo d'indagine non solo alla genetica ma anche alla clinica e perciò conferma la validità del metodo clinico-gemellare.

Letteratura

- CURTIVS FRIEDRICH u. GUSTAV KORKHAUS: Klinische Zwillingsstudien. Zeitschrift für Konstitutionslehre B. 15, S. 229 (1931).
- GEDDA LUIGI e MASSIMO LUPO: Ricerche radiografiche sulle modificazioni cardio-polmonari che seguono lo svotamento dei serbatoi sanguigni. Minerva Medica, XXIV, II (1933).
- GEDDA LUIGI: Studio dei Gemelli, p. 687. Roma, Orizzonte Medico, 1951.
- TORRIOLI MARIO e GIUSEPPINA: La curva eritrocitometrica nei gemelli, A. Ge. Me. Ge., III, 3, p. 303 (Septembris 1954).

RÉSUMÉ

L'Auteur décrit deux couples de jumeaux MZ, dont l'un, de sexe féminin, âgé de 11 ans, et l'autre, de sexe masculin, âgé de 18 ans; un jumeau de chaque couple présente une forme sévère de décompensation cardiaque.

SUMMARY

The Author reports two MZ twin pairs, one of 11 years old females and one of 18 years old males, only one twin in each pair being affected by severe cardiac failure. In both cases the cranial radiograph

ZUSAMMENFASSUNG

Der Verfasser berichtet von zwei eineiigen Zwillingspaaren: einem weiblichen im Alter von 11 und einem männlichen im Alter von 18 Jahren. Bei beiden Zwillingspaaren wies nur je ein Paarling eine schwere Form von Herzdekomensation auf. In beiden Fällen zeigten Schädelauf-

nahmen des hyposistolischen Zwillingen beim Vergleich mit dem anderen Paarling das Vorhandensein einer Gehirnstauung.

Bei zwei weiblichen eineiigen Zwillingspaaren im Entwicklungsalter und mit Herzkrankheit bei nur einem Zwilling beobachtete der Verfasser bei dem kranken Zwilling eine Verzögerung der Körperentwicklung und bei einem Paar sogar auch in der Geschlechtsreife.

of the hyposystolic twin, compared with that of the co-twin, revealed the existence of cerebral stasis.

The Author also reports on two female MZ pairs of developmental age, each with one cardiopathic twin. In both cases the affected twin revealed a re-

tarded body development and, in one pair, also retarded puberty.

The Author stresses how the twin study method is helpful in clinical as well as genetical research, thus reasserting its validity.

der Körperentwicklung und bei einem Paar sogar auch in der Geschlechtsreife.

Der Verfasser bemerkt, dass Zwillinge nicht nur für die Erbforschung sondern auch für die Medizin eine wertvolle Untersuchungsmethode darstellen und bestätigt somit den Wert der klinischen Zwillingemethode.