

ACTA GENETICAE MEDICAE ET GEMELLOLOGIAE

Volumen XI

N. 2 - Aprilis 1962

Istituto di Genetica Medica e di Gemellologia «Gregorio Mendel» - Roma
Direttore: Prof. LUIGI GEDDA

Sindrome di Werdnig-Hoffmann familiare che include una coppia di gemelli MZ concordanti (un caso di Consulenza Eugenica)

L. Gedda, G. Del Porto, A. Del Porto-Mercuri

In una precedente pubblicazione, Gedda, Alfieri e Gentile (1959) segnalavano un caso familiare di Werdnig-Hoffmann. Il vivo interesse che ha suscitato quella pubblicazione per la relativa rarità della malattia, ci consiglia di descrivere un'altra famiglia giunta al nostro Consultorio Eugenico nella quale si notano tre casi di Werdnig-Hoffmann con la nota peculiare che due di questi appartengono ad una coppia di gemelli MZ.

Essendo i bambini deceduti, i genitori si rivolsero all'Istituto Mendel per il prognostico eugenico. Pertanto il nostro non è un caso clinico-familiare, ma tipicamente uno dei casi eugenico-familiari, che si presentano nella pratica corrente della Genetica Medica.

Questo caso fu oggetto di una Lezione al Corso Universitario della Cattedra di Genetica Medica.

Consultorio Eugenico: Caso matrimoniale N. 62/16 C

ANAMNESI

In data 14 maggio 1962 si presentano al Consultorio Eugenico dell'Istituto Mendel i coniugi Vittorio e Lucia S., cittadini italiani di razza bianca, non consanguinei, i quali espongono la seguente situazione relativa alla fertilità della loro famiglia, per cui ritengono urgente la consultazione del Direttore dell'Istituto Mendel.



Fig. 1

Coniugati il 30 dicembre 1957, Lucia ebbe una prima gravidanza che si espletò fisiologicamente il 13 ottobre 1958 con la nascita di un bambino di sesso maschile del peso di g. 3.300 al quale fu dato il nome di Giuseppe. (cfr. fig. 1). La gravidanza aveva presentato un decorso regolare, i movimenti attivi fetali, seppure non molto validi, erano stati avvertiti dal quinto mese.

Primi atti fisiologici normali, allattamento materno, dentizione iniziata al quinto mese. Il bambino è stato bene fino al terzo mese, allorchè la madre ha notato una netta riduzione della motilità agli arti inferiori e una diminuzione della temperatura cutanea al termotatto.

Al quinto mese l'ipomotilità si estese agli arti superiori ed al torace, particolarmente all'emitorace sinistro.

Al sesto mese di vita, il bambino ha presentato difficoltà nella deglutizione ed anoressia. Tale sintomatologia è andata sempre più aggravandosi, estendendosi la paralisi muscolare centrifugamente.

A sette mesi e cinque giorni, il bambino è deceduto in seguito ad un episodio di asfissia e di collasso.

Nel dicembre del 1960, dopo gravidanza decorsa regolarmente con percezione dei movimenti attivi fetali validi fino al quinto mese, sono nati due gemelli di sesso maschile del peso rispettivamente di 2.600 e 2.100 g. Al primo nato fu imposto il nome di Giuseppe come ricordo del fratello defunto, al secondo quello di Carmelo. (cfr. fig. 2).

La placenta era unica, duplice l'amnios. I gemelli hanno presentato alla nascita una normale motilità e normali sono stati i primi atti.

L'allattamento è stato artificiale, la dentizione è iniziata a sei mesi. I gemelli a detta dei genitori erano identici, in particolare era uguale il colore degli occhi e dei capelli. Identici erano i gruppi sanguigni. Sono stati sempre bene fino al 30° giorno di vita circa, allorchè la madre ha notato che i movimenti attivi a carico degli arti inferiori erano diminuiti.

Al 40° giorno ambedue i gemelli hanno presentato un episodio broncopneumonico curato con antibiotici; all'età di due mesi, paralisi completa degli arti inferiori e diminuzione della motilità a carico degli arti superiori. Per tale ragione venivano

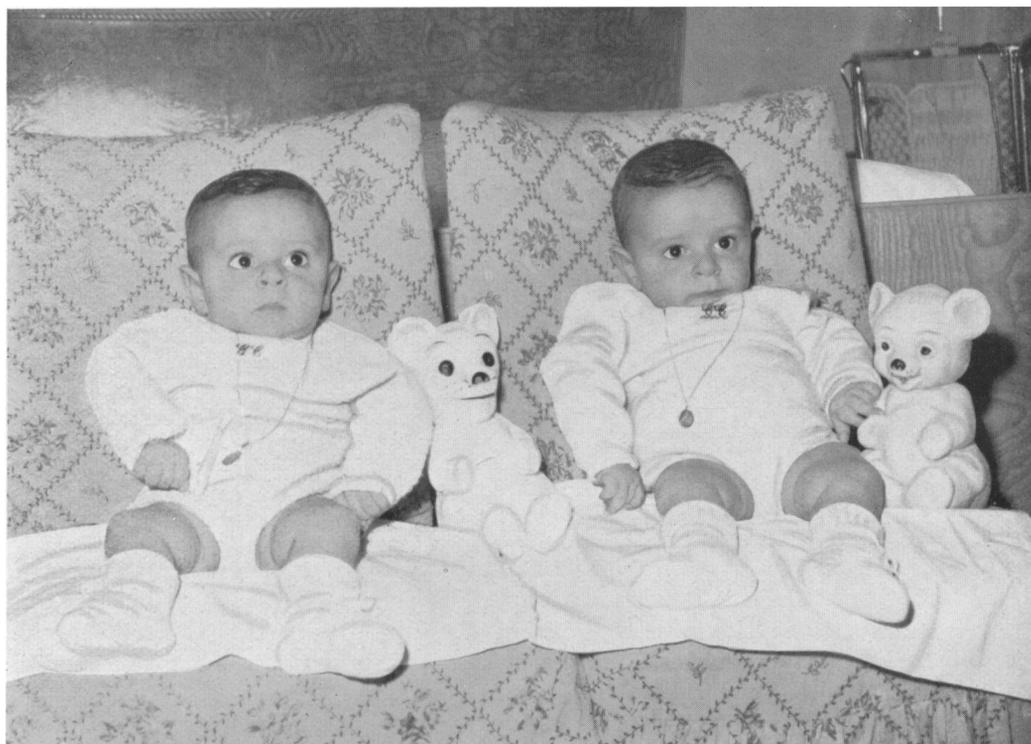


Fig. 2

portati al ricovero presso una Clinica Pediatrica. A quattro mesi e mezzo Giuseppe ha sofferto di un nuovo episodio broncopolmonare curato con antibiotici. Tale episodio si ripeteva successivamente alla età di sette mesi. Contemporaneamente, per il progredire della malattia, i gemelli hanno presentato completa paralisi dei muscoli degli arti ed incompleta dei muscoli del tronco.

Ad otto mesi Carmelo ha presentato un episodio febbrile durato 24 ore, in seguito al quale è venuto a morte per asfissia.

Giuseppe è morto con la stessa sintomatologia dopo 15 giorni.

Esami praticati ai gemelli Giuseppe e Carmelo S. in Clinica Pediatrica, in data 4 marzo 1961.

GIUSEPPE: Soggetto di sesso maschile in condizioni generali di nutrizione e sanguificazione discreta.

Cute e mucose visibili pallide. Cute degli arti inferiori leggermente edematosa. Dermografismo rosso. Pannicolo adiposo sottocutaneo abbondante e ben distribuito.

Apparato scheletrico di conformazione normale. Fontanella anteriore cm. 4 × 3.

Circonferenza cranica cm. 38. Circonferenza toracica cm. 36. Niente a carico delle articolazioni.

Apparato linfo-ghiandolare: indenne.

Apparato respiratorio: respiro aspro un po' diminuito su tutto l'ambito. Rantoli a medie bolle.

Apparato cardiocircolatorio: aia cardiaca apparentemente nei limiti. Toni cardiaci validi, ritmici, puri.

Apparato digerente: lingua umida e rossa. Addome trattabile apparentemente indolente alla palpazione superficiale e profonda. Margine epatico debordante 1 cm. dall'arco. Milza nei limiti.

Apparato neuromuscolare: all'ispezione si nota notevole diminuzione dei movimenti attivi degli arti superiori ed inferiori.

Gli arti superiori sono abdotti e extrarotati. La mobilizzazione passiva degli arti mette in rilievo uno stato di grave ipotonia muscolare specie a carico degli arti inferiori. Assenti i riflessi patellari. Pianto flebile.

CARMELO: obiettività analoga al gemello per quanto si riferisce alle condizioni generali, agli apparati linfo-ghiandolare, respiratorio, cardiocircolatorio e neuromuscolare.

Apparato digerente: il margine epatico deborda tre dita dall'arco costale.

Apparato genito-urinario: testicoli al terzo superiore delle borse. Fimosi del prepuzio.

L'esame elettrico ha dato in entrambi i gemelli assenza di risposta allo stimolo faradico. Alla stimolazione galvanica contrazione vermicolare con alto dosaggio (oltre 10). Reazione degenerativa parziale.

Anche la radiografia dei muscoli ha fatto notare sia in Giuseppe che in Carmelo: scarso sviluppo delle masse muscolari in senso assoluto e relativamente allo spessore del sottocutaneo; il reperto può sostenere l'esistenza di una miopatia.

Normali risultati si sono riscontrati nell'esame delle urine e nell'emocromocitometrico. I valori della curva fosfoglicemica, dopo somministrazione di 2 U. di insulina, sono stati i seguenti:

Glicemia in g.

	di base	1/2 ora	1 ora	2 ore
Giuseppe	0,82‰	0,63‰	0,58‰	0,52‰
Carmelo	0,79‰	0,66‰	0,60‰	0,56‰

Fosforemia in mg.

	di base	1/2 ora	1 ora	2 ore
Giuseppe	568‰	528‰	480‰	528‰
Carmelo	578‰	568‰	528‰	532‰

L'aldolasi era di 8 U. in Giuseppe e di 10 U. in Carmelo.

La latticodeidrogenasi 99,70 U. in Giuseppe e 101,70 in Carmelo.

Negativa la reazione di Wassermann e la intradermoreazione alla tubercolina in entrambi i gemelli.

● WERNIG HOFFMAN
△ ABORTI
----- CONSANGUINEITÀ

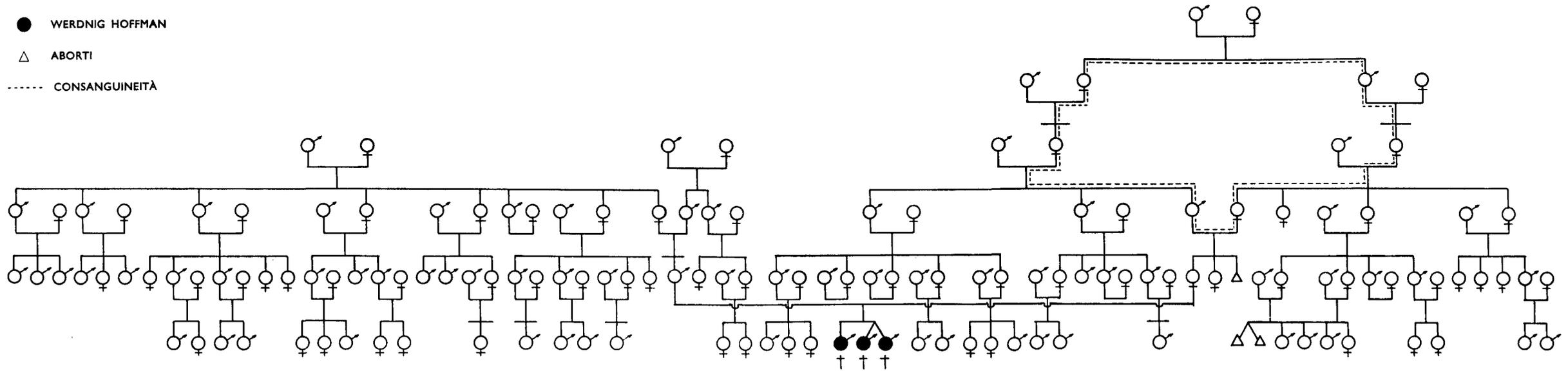


Fig. 3

Nel luglio successivo, e cioè pochi giorni prima della morte dei due gemelli, il controllo di alcuni esami di laboratorio ha confermato l'ulteriore aggravamento della malattia, infatti l'esame elettrico non ha dato alcuna risposta agli stimoli galvanici e faradici in entrambi. L'aldolasi era di 2,5 U. in Giuseppe e di 11,35 U. in Carmelo.

ESAME OBIETTIVO DEI CONIUGI VITTORIO E LUCIA

VITTORIO: Soggetto in condizioni generali discrete. Cute e mucose visibili rosee. Pannicolo adiposo uniformemente disposto. Apparato osteomuscolare apparentemente indenne. Capo e collo regolari.

Torace normale. Nulla alla palpazione, percussione, auscultazione. Basi polmonari in sede, mobili. Cuore regolare: toni netti su tutti i focolai; P.A. 142/80.

Addome ben conformato trattabile in tutti i suoi quadranti. Organi ipocondriaci nei limiti. Nulla agli arti.

Esame neurologico: Aumento dei riflessi rotulei ed achillei. Riflessi addominali vivaci a sinistra, assenti a destra. Lieve incertezza nella deambulazione ad occhi chiusi.

Esame del «fundus oculi»: normale.

Esame immunoematologico: gruppi sanguigni AB N Rh₃ rh.

Reazione di Wassermann, Reazione di Kahn, Reazione «Citochol»: negative.

Aldolasi: 1,80 U.

LUCIA: Soggetto in condizioni generali buone. Cute e mucose visibili rosee.

Pannicolo adiposo uniformemente disposto. Apparato osteomuscolare apparentemente indenne.

Capo e collo regolari, ben conformati.

Torace normale. Nulla alla palpazione, percussione, auscultazione. Basi polmonari in sede, mobili. Cuore regolare: toni netti su tutti i focolai; P.A. 128/76.

Addome trattabile in tutti i suoi quadranti. Organi ipocondriaci nei limiti. Nulla agli arti.

Esame neurologico: normale.

Esame del «fundus oculi»: normale.

Esame immunoematologico: gruppi sanguigni B N Rh_z Rh₀.

Reazione di Wassermann, Reazione di Kahn, Reazione «Citochol»: negative.

Aldolasi: 10 U.

Esame cariotipico:

Benchè i dati della letteratura ed anche quelli forniti dal caso familiare in oggetto non depongano per una malattia da aberrazione cromosomica, e per quanto i coniugi appaiano fenotipicamente esenti da caratteri ricollegabili ai casi di W. H. dei loro figli, per compiutezza, Vittorio e Lucia furono sottoposti ad esame cariotipico nel Laboratorio di istogenetica del nostro Istituto. Il reperto dimostra la normalità qualitativa e quantitativa dei cromosomi di Vittorio e Lucia.

REPERTO FAMILIARE

L'albero genealogico della famiglia costituitasi con il matrimonio di Vittorio e Lucia si estende attraverso 5 generazioni ed è assai ricco di persone (cfr. fig. 3). Un'attenta inchiesta ha permesso di ricostruirne le varie diramazioni, ma non ha fornito notizie che potessero indicare con sicurezza la presenza di macroforme o di microforme della malattia in oggetto nè nello stipite di Vittorio, nè nello stipite di Lucia.

Non essendo i due coniugi consanguinei, esaminando separatamente i due stipiti, in quello di Vittorio l'unica peculiarità da rilevarsi consiste nel matrimonio di uno zio materno (sestogenito) risultato infertile. Nello stipite di Lucia si nota anzitutto la presenza di altra coppia gemellare che fa pensare ad una derivazione materna dell'eredità gemellogenetica nella fratria allo studio.

Per altro, nella stessa coppia gemellare e poi anche nella fratria della madre, si notano complessivamente tre evenienze abortive. Ancora nello stipite materno, a livello della II Generazione, si nota la presenza di un matrimonio consanguineo. Non potendosi esaminare direttamente i tre casi dei figli deceduti, ci siamo preoccupati di rintracciarne le fotografie che abbiamo pubblicato (cfr. figg. 1 e 2).

Discussione

La preoccupazione dei coniugi che si presentavano al Consultorio Eugenio dell'Istituto Mendel era quella dei tre figli morti nei primi anni di vita e della probabilità che il fatto si ripetesse nella prole futura. Perciò è anzitutto necessaria una precisa formulazione della diagnosi.

Tanto nel mononato primogenito Giuseppe I, quanto nei gemelli Giuseppe II e Carmelo, il processo morboso, che appare sostanzialmente identico, insorge dopo la nascita e precisamente nel terzo mese di età per Giuseppe I, nel secondo mese di età per Giuseppe II e Carmelo. Si tratta di una progressiva paralisi dei muscoli degli arti inferiori, degli arti superiori e del tronco di origine spinale, la quale corrisponde al quadro della mioatrofia infantile ereditaria spinale descritta da Werdnig nel 1891 e da Hoffmann nel 1893. La comparsa della malattia a distanza dalla nascita dovrebbe differenziare, come è noto, la malattia di W.-H. dalla mioatonia congenita di Oppenheim. Ma la tendenza dimostrata da molti AA. porta ormai a considerare unitaria la malattia che potrebbe presentare le due varianti tipo Werdnig-Hoffmann e tipo Oppenheim, secondo l'epoca di insorgenza. Così Rodier, Ceskovic, Bibergall, Sheldon, Rothmann, Greenfield, Wimmer, Cl. Vogt, Kemp, Cavengt. Anche Gedda, Alfieri e Gentile (1959) hanno offerto un appoggio genetistico per l'unicità della malattia con la segnalazione di un caso familiare in cui 5 su 6 figli di genitori consanguinei probabilmente morirono per un processo di atrofia muscolare di origine spinale di cui soffrirono 3 maschi in utero (tipo Oppenheim) e 2 femmine poco dopo la nascita, al 15° e al 25° giorno rispettivamente (tipo Werdnig-Hoffmann).

Nel caso in discussione non esistono nel parentado altri casi denunciati o inter-

pretabili come sindrome di Werdnig-Hoffman, oppure come sindrome di Oppenheim. Però qualche sospetto può essere elevato per i tre aborti che appartengono allo stipite materno, due dei quali corrispondono ad una gemellanza. Infatti in letteratura (Turaine) viene affacciata l'ipotesi di geni letali o subletali per queste sindromi di atrofia muscolare progressiva infantile.

Sulla base di queste considerazioni, la diagnosi retrospettiva della causa di morte dei tre figli nati dalla coppia Vittorio e Lucia S. ha potuto essere così precisata: *Amiotrofia spinale ereditaria tipo Werdnig-Hoffmann in fratelli maschi di cui due gemelli.*

Si tratta ora di sapere come debbano essere calcolati i due gemelli dal punto di vista della frequenza, cioè se come due casi oppure se come un caso solo. In altri termini, deve essere impostato il problema della diagnosi di zigotismo della coppia gemellare presente nella fratria e deceduta in prima infanzia. Non avendo potuto, a causa della morte, raccogliere personalmente i dati necessari, dobbiamo riferirci ai dati anamnestici ed alla fotografia che abbiamo potuto avere dalla famiglia, nonché ai dati raccolti dai sanitari curanti (gruppi sanguigni di Giuseppe: *B, Rh+*; gruppi sanguigni di Carmelo: *B, Rh+*) ed ancora al criterio clinico-gemellare della concordanza morbosa per concludere che, con ogni probabilità, si trattava di una coppia MZ. La estremamente probabile diagnosi di monozigotismo ai fini dei calcoli di probabilità, ci conduce a considerare i due ammalati come derivati da un'unica evenienza del genotipo responsabile, come se non si trattasse di tre casi, ma di due casi soltanto. Che a questa unica evenienza abbiano poi corrisposto due evenienze cliniche, dipende dal processo misterioso della gemellazione monozigotica, la quale consiste in un processo di duplicazione di un unico genotipo impostato dal sorteggio mendeliano.

Quanto all'incidenza della mioatrofia spinale precoce in soggetti gemelli, possono essere ricordati i casi di sindrome di Werdnig-Hoffmann descritti da Hardwick (1937) in coppia discordante, da Poirier e altri (1951) in coppia MZ femminile concordante, da Leyrer (1954) in coppia DZ concordante. Volendo tener conto anche della frequenza presso i gemelli della sindrome di Oppenheim, bisogna citare Forbus e Woll (1930) per una coppia MZ femminile concordante, Thums (1938) per una coppia MZ concordante. Converrà inoltre tener conto del caso descritto da André-Thomas, Paiseau, Sorrel e Sorrel-Dejérine (1937) che riguardava una malattia miopatica concordante in una coppia di gemelle MZ; non si potè fare una esatta diagnosi differenziale fra miatonìa di Oppenheim, distrofia muscolare progressiva e miopatia primitiva, ma gli AA. propendono per la prima diagnosi.

Pesata la diagnosi ed il valore statistico della coppia gemellare, la discussione del caso familiare richiede di essere riferita al meccanismo di trasmissione della malattia.

I dati che si possono ricavare dalla bibliografia più antica e recente depongono per un meccanismo recessivo semplice della sindrome di Werdnig-Hoffmann; così Boeters (1939) in base ai casi di Werdnig, Hoffmann, Bruns, Senator, Lange, Cohn, Gatz-Emanuel, Schick, Lüttge, Recktenwald, Wallgreen, Antonio, Lyon, Fürst, Stern, e analogamente Hanhart (1945, 1954), Brandt (1949).

Qualche A. ha affacciato l'ipotesi di un meccanismo recessivo legato al sesso.

Alcuni, e specialmente Brandt, sottolineano la relativa caratterizzazione familiare della malattia e la notevole variabilità interfamiliare, tantochè l'A. pensa che l'atrofia muscolare infantile progressiva tipo W.-H. in qualche famiglia si trasmetta con il meccanismo della dominanza incompleta. Per quanto riguarda la sindrome di Oppenheim che, secondo molti e anche per noi, è tutt'uno con la sindrome di Werdnig-Hoffmann, anche per questa il meccanismo segnalato dalla letteratura è quello di un'eredità recessiva monomera.

Nel caso familiare in questione depongono per il meccanismo ereditario recessivo l'assenza di macro o microforme della sindrome nei coniugi che si sono presentati al nostro consultorio. Quand'anche gli aborti segnalati potessero assumere il significato di equivalenti, collocati come sono in posizione di zio e di cugini gemelli dei tre bambini affetti e deceduti, corrisponderebbero bene alla distribuzione di un carattere recessivo semplice. Quanto al problema che il carattere sia legato al sesso, si può appena osservare che, nel nostro caso, i tre soggetti colpiti sono maschi, benchè essi corrispondano solo a due concepimenti e non ci siano finora delle femmine indenni in fratria.

Sembra quindi che il prognostico eugenico abbia sufficienti motivi di partire dalla diagnosi clinica di sindrome di Werdnig-Hoffmann e dalla diagnosi genetica di malattia a trasmissione recessiva semplice.

Data l'assenza della sindrome nei coniugi Vittorio e Lucia, che pure ebbero tre figli colpiti dalla mioatonia precoce tipo Werdnig-Hoffmann, equivalenti al prodotto di due concepimenti, l'ipotesi più probabile da affacciarsi nei casi in oggetto è quella che si tratti di omozigotia recessiva. Fra Vittorio e Lucia non corrono vincoli di consanguineità; essi però appartengono entrambi, da un numero non precisabile di generazioni, al medesimo isolato nel quale, per altro, non è nota la frequenza del gene in questione. Essendo suggerito, tanto dalla letteratura come dalle caratteristiche familiari dei casi in questione, il meccanismo recessivo monomero, si può ipotizzare che entrambi i genitori siano portatori eterozigoti della tara recessiva. Su questa ipotesi, del resto probabile, viene costruito il prognostico eugenico, nel caso speciale il calcolo del rischio di malattia relativo ad un terzo concepimento, ossia ad un eventuale quarto figlio.

Su queste basi diagnostiche e genetiche sono possibili tre calcoli. Anzitutto un calcolo che potremmo chiamare di *frequenza relativa* ai casi di Werdnig-Hoffmann nelle fratrie consegnate alla letteratura.

Un calcolo di questo genere, a prescindere dal fatto che difficilmente può essere corretto in ordine al numero dei figli e all'ordine di genitura, risulta a priori poco utile ai nostri fini perchè esso risulterebbe basato soltanto sui casi manifesti, i quali (secondo Li) si ripartono in teoria nel modo seguente: con 1 figlio affetto 56,25%; con 2 figli affetti 37,50%; con 3 figli affetti 6,25%.

Perchè il calcolo della frequenza possa abbracciare la *frequenza reale* del fenomeno ereditario in questione occorre che esso tenga conto anche dei casi con nessun figlio affetto.

Ora, sempre nell'ipotesi di fratrie derivanti da genitori eterozigotici per un carat-

tere recessivo semplice, la distribuzione totale degli affetti avverrebbe nel modo seguente: con nessun figlio affetto 42,19%; con 1 figlio affetto 42,19%; con 2 figli affetti 14,06%; con 3 figli affetti 1,56%.

Il prognostico eugenico, per altro, non è basato sopra un calcolo di frequenza, sia essa relativa o reale, ma sopra un calcolo di probabilità.

Il calcolo della frequenza si rivolge ad un fenomeno rilevato e cioè avvenuto, mentre il calcolo di probabilità si rivolge ad un fenomeno non ancora avvenuto. Ogni calcolo di probabilità, e perciò ogni concepimento, ripropone il problema nei suoi estremi causali che non vengono modificati dagli avvenimenti già verificatisi essendo da essi indipendenti. Per questi motivi non è alla frequenza relativa o bibliografica di fratrie con tre figli colpiti dalla sindrome di W.-H., nè alla frequenza reale o popolazionistica di fratrie con tre figli colpiti dalla sindrome di W.-H. che possiamo rivolgerci per il calcolo del rischio di malattia in un possibile terzo concepimento, bensì al calcolo della probabilità di un'omozigotia recessiva semplice nel caso di genitori eterozigoti per la coppia di geni in questione.

La probabilità che si verifichi un caso di omozigotia recessiva essendo di 1/4, il prognostico eugenico formulato dal Consultorio dell'Istituto Mendel per l'eventuale 4° figlio che potrebbe nascere da una terza gravidanza indicava un rischio di malattia corrispondente al 25%.

Riassunto

Viene illustrato il prognostico eugenico formulato per due coniugi che ebbero nel giro di tre anni tre figli (di cui due gemelli monozigotici) tutti morti con sindrome di Werdnig-Hoffmann. Siccome i due casi in coppia gemellare monozigotica equivalgono ad un'unica evenienza combinatoria concezionale e siccome i dati depongono per un genotipo monomero a meccanismo recessivo, il rischio morboso relativo ad un 4° figlio tarato viene calcolato nel 25%.

Si sottolinea il caso di sindrome di W.-H. concordante in coppia gemellare monozigotica concordante.

L'esame cariotipico dei genitori non ha messo in luce delle anomalie cromosomiche di sorta.

Bibliografia

- ANDRÉ-THOMAS, PAISSEAU, SORREL ET SORREL-DEJÉRINE: Amyotrophie vrai semblablement myopathique chez deux jumelles univitellines. *Rev. Neurol.*, 67, 567-574, 1937.
- BEKER P. E.: Neue Ergebnisse der Genetik der Muskeldystrophien. *Acta Genet.*, Basel, 7, 303, 1957.
- BOETERS H.: Geanologic study of hereditary neurospinal muscular atrophy. *Zschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych.*, 160, 455, 1938.
- BRANDT S.: Amyotonia congenita: 131 cases. *J. Child. Psychiatr.*, 1, 266, 1948.
- Hereditary factors in infantile progressive muscular atrophy. Study of 112 cases in 70 families. *Am. J. Dis. Children*, 78, 226-236, 1949.
- CAUSSADE L., NEIMANN N., ARNOULD P.: Sur l'étiologie de la myotonie congénitale. *Arch. Franç. Péd.*, 5, 642-646, 1948.
- CAVENGT SANTIAGO: Dystrophy or Oppenheim-Werdnig-Hoffmann disease. *Acta pediat. espan.*, 4, 759, 1946.
- DE CORDOVA A.: Atrofia muscular de Werdnig-Hoffmann (15 cases). *Riv. Cubana Ped.*, 29, 291, 1957.
- DE MEDEIROS J.: Amyotonic - amyotrophic spinal syndrome of Werdnig-Hoffmann-Oppenheim; 2 cases. *Pediatr. Prat.*, 27, 111, 1956.
- FRIEDERICH S. F., KÜNBERGER E. I.: Eredità delle atrofie muscolari progressive. *Münch. Med. Wschr.*, 33, 702, 1957.
- HANHART E.: Die infantile progressive spinale Muskelatrophie (Werdnig-Hoffmann) als einfach-rezessive, subletale Mutation auf Grund von 29 Fällen in 14 Sippen. *Helvetica Paediatrica Acta*, 1, 2, 110-113, 1945.
- Aspects génétiques des myopathies primitives, de l'atrophie spinale progressive infantile (Werdnig-Hoffmann) et de l'atrophie neurale (Charcot-Marie-Tooth). *Acta Neurol. et Psych. Belgica*, 2, 91-119, 1954.
- HARDWICK E.: Werdnig-Hoffmann paralysis in elder of twins. *Proc. Roy. Soc. Med.*, 30, 1071, 1937.
- HASOTTE A.: Syndrome myotonique grave de Werdnig-Hoffmann. *Presse Méd.*, 59, 1707, 1951.
- HEUYER J., LECONTE, LORSIGNOL S.: Amyotrophie familiale. *Rev. Neurol.*, 71, 431, 1939.
- e coll.: Werdnig-Hoffmann disease, case with anatomic findings. *Rev. Neurol.*, 76, 94, 1944.
- HEUYER G.: Werdnig-Hoffmann in 2 sisters. *Rev. Neurol.*, 78, 608, 1946.
- HOFFMANN J.: Amyotrophie spinale chronique d'origine familiale chez l'enfant. *Deutsche Zschr. Nervenh.*, 3, 427, 1893.
- LEVIS and BESANT: Muscular dystrophy in infancy. *The journal of pediatrics*, 376-384, 1962.
- LEYRER R. H.: Genetic study of progressive spinal muscular atrophy. *Am. J. Human Genetics*, 6, 387, 1954.
- Case reports of progressive infantile muscular atrophy (Werdnig-Hoffmann) in fraternal twins. *A.M.A. Am. J. Dis. Children*, 88, 604-606, 1954.
- OGGIONI G.: Mal di Werdnig-Hoffmann. Studio clinico-patologico. *Rassegna Studi Psich.*, 24, 403, 1945.
- PAISSEAU, SORREL A. T. e coll.: Amyotrophy in uniovular twins. *Rev. Neurol.*, 67, 567, 1937.
- POIRIER R. e coll.: Infantile spinal progressive atrophy in twins. *Canad. M.A.J.*, 65, 342, 1951.
- RADERMECKER J.: Amyotrophy. *Arch. Méd. Belges*, 89, 107, 1936.
- Spinal amyotrophy of childhood (Werdnig-Hoffmann) as heredodegeneration. *Rev. Neurol.*, 84, 14, 1951.
- RODIER P.: *Pédiatrie*, 9, 1, 41, 1954.
- STRAHM A.: *Zbl. Gyn.*, 75, 630, 1953.
- THIEFFRY S., ARTHUIS M., BARGETON E.: Werdnig-Hoffmann disease 40 cases with 11 autopsies. *Rev. Neurol.*, 93, 621-645, 1955.
- THUMS: Myatonia congenita (Oppenheim) bei eineiigen Zwillingen. *Z. Neur.*, 162, 233-251.
- WEILL, HALLE e coll.: Congenital myatonia of Werdnig-Hoffmann type. *Bull. Soc. Péd.*, Paris, 33, 661, 1935.

RÉSUMÉ

Les Auteurs illustrent le pronostic eugénique formulé pour une famille dont les trois enfants (dont deux jumeaux univitellins) sont décédés affectés du syndrome de Werdnig-Hoffmann. Puisque les deux cas du couple de jumeaux univitellins représentent une seule conception, et puisque les données de la littérature et celles de la généalogie de la famille indiquent un génotype monomère à mécanisme récessif, le risque de maladie pour un quatrième enfant affecté a été calculé au 25%.

On souligne le cas de syndrome de W.-H. concordant dans un couple de jumeaux univitellins. L'examen du caryotype parental n'a relevé aucune anomalie.

SUMMARY

The Authors report the eugenic prediction formulated for a couple whose three babies (two of whom were monozygotic twins) had died as a consequence of the syndrome of Werdnig-Hoffmann. Since the two cases of the MZ twin pair represent a single chance combination at conception, and since the indications from the literature and from the family tree in this case indicate a monomeric genotype of a recessive type, the morbid risk for a fourth affected child has been estimated at 25%.

The occurrence of concordant W. H. syndrome in MZ cotwins is stressed.

No chromosome abnormalities have been revealed by karyotype examination of the parents.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Arbeit beschreibt die eugenische Prognose für ein Ehepaar, das im Laufe von drei Jahren drei Kinder (darunter zwei eineiige Zwillinge) hatte, welche alle an Werdnig-Hoffmann'schem Syndrom starben. Da die beiden in dem EZ—Paar vereinten Fälle als eine einzige Empfängniskombination anzusehen sind und da sowohl die Angaben aus der Literatur als der in Frage stehende Familienfall vermuten lassen, dass es sich hierbei um einen monomeren Ge-

notyp mit rezessivem Mechanismus handelt, so wird das Risiko, dass auch ein 4. Kind mit der Krankheit behaftet sein würde, mit 25% kalkuliert.

Es scheint, dass dies ein seltener Fall im Schrifttum von konkordantem W.-H. Syndrom in einem konkordantem eineiigen Zwillingspaar ist.

Eine karyotypische Analyse der Eltern ergab keinerlei Chromosomenanomalien.