

Ricerche genetiche sulla predisposizione all'artrosi « dolorosa » e sui suoi rapporti con i reumatismi primari

di

G. G. Neri Serneri e V. Bartoli

Nello studio del momento etiopatogenetico dell'artrosi, il fattore ereditario viene da tutti gli AA. ritenuto di notevole importanza. È infatti opinione comune, seppure vagamente espressa dai vari AA. che nella etiologia dell'artrosi abbiano importanza i fattori eredo-costituzionali.

Bourel conclude la sua analisi sui rapporti fra senescenza e artrosi affermando che le forme giovanili e le condizioni di insorgenza della malattia artrosica sollevano una serie di problemi che conducono alla « nozione di terreno ».

Tuttavia l'opinione che il fattore ereditario rappresenti un momento importante nel determinismo dell'artrosi, opinione più o meno esplicitamente accettata dalla grande maggioranza degli AA., riposa soprattutto su di una impressione clinica, che nel secolo scorso portò, specialmente da parte di alcuni clinici francesi (Bazin, Bouchard, Richardière, Rapin etc.) alla formulazione del concetto di artritismo. Invece le ricerche genetiche sull'artrosi sono scarse, talvolta confuse e spesso, per l'evolversi delle conoscenze, del tutto superate e prive ormai di alcun significato.

Condizione principale ed essenziale per una ricerca ereditaria è infatti una esatta diagnosi clinico-patogenetica, particolarmente in un campo come la reumatologia, ove, anche per la somiglianza clinica di forme profondamente diverse dal punto di vista etiopatogenetico, si è avuta per molti anni una notevole confusione nosologica, e solo in un'epoca relativamente recente si sono separate le forme flogistiche da quelle primitivamente degenerative.

Lo studio genetico dell'artrosi è reso difficile anche dal fatto che questa può essere la espressione clinica di momenti patogenetici diversi, e presentare una incidenza di età e di sesso diversa, in rapporto o meno a fattori traumatici localizzanti o a turbe anatomiche di sviluppo. È sufficiente considerare ad es. il problema della ereditarietà della coxoartrosi. La artrosi dell'articolazione dell'anca, può aversi sia per lesioni chiaramente acquisite (fratture, dislocazioni traumatiche, necrosi ossee asettiche etc.) sia per alterazioni anatomiche (displasia congenita dell'anca, coxa plana, m. di Perthes etc.) che spesso riconoscono un loro proprio fattore genetico determinante, il quale ha caratteristiche proprie nella distribuzione di sesso, nell'impegno articolare (mono o bilaterale) nel tempo e nella gravità della espressione clinica.

Si comprende in base a quanto abbiamo fino adesso accennato, come le vecchie ricerche genetiche sull'artrosi non rivestano che scarso valore, poichè sia per le ridotte conoscenze etiopatogenetiche, sia per i diversi criteri diagnostici e classificativi che a queste si ispiravano, spesso venivano riunite in una analisi genetica le più diverse forme morbose articolari, fossero queste flogistiche, degenerative o malformative. Ad accrescere la difficoltà di una indagine genetica sull'artrosi, contribuisce il fatto che questa ha alla sua base una condizione di invecchiamento che è presente nella quasi totalità degli uomini e che, progredendo con lo svolgersi della vita, è nel destino di tutti: la artrosi della senescenza. Non è pertanto l'artrosi della senescenza quella che interessa in una indagine genetica, ma la cosiddetta « artrosi malattia » che differisce dalla normale artrosi della senescenza per la intensità, la precocità, e spesso la sistematicità del processo (Lunedei). È in questa forma che i caratteri eredo-costituzionali possono rivestire un ruolo di primo piano.

* * *

Le prime ricerche sulla familiarità dell'artrosi possono ritenersi quelle di Herrmann (1936) che su 10 famiglie di 13 soggetti con artrosi delle grosse articolazioni osservò la presenza della malattia in numerosi parenti. L'A. sottolinea inoltre che spesso si trasmette anche la localizzazione del processo ad una determinata articolazione. Tuttavia già precedentemente in uno studio sulla ereditarietà del reumatismo cronico primario, Mayer (1930) aveva sostenuto la esistenza di una ereditarietà specifica per le forme degenerative, da distinguersi e da separarsi dai fattori ereditari predisponenti alle forme infiammatorie croniche.

Questo concetto è stato più tardi ripreso dal Weitz (1936) che in base alle ricerche del Mayer e a studi propri sostiene l'esistenza di un fattore genetico condizionante l'insorgenza di forme articolari degenerative. Sarebbe anche possibile spesso evidenziare una ereditarietà di localizzazione del processo artrosico.

La più ampia indagine nella predisposizione genetica alla artrosi è dovuta ad Hangarter (1939). Questo A. conduce uno studio sui famigliari di 20 probandi, undici dei quali soffrivano di reumatismo cronico e 9 di artrosi, allo scopo di accertare l'esistenza o meno di una predisposizione comune alle malattie reumatiche in genere, siano queste di natura infiammatoria che degenerativa. Torneremo più avanti sulle conclusioni dell'A., è sufficiente rilevare come venga chiaramente dimostrata l'esistenza di un fattore genetico condizionante l'insorgenza del processo artrosico. Dopo correzione per l'età Hangarter trova che il 48,3% dei parenti dei probandi con artrosi ha la probabilità di ammalarsi, mentre nella popolazione generale tale percentuale scende al 5,8%. Secondo l'A. la predisposizione alle manifestazioni reumatiche (artrosi e reumatismi prototipici) si trasmetterebbe come un carattere dominante a penetranza ridotta.

La forte tendenza ereditaria all'insorgenza dell'artrosi viene confermata da uno studio di Thiers e Berthier (1948). Gli AA. osservano assai frequentemente manifestazioni artrosiche negli ascendenti e nei discendenti di soggetti con artrosi delle piccole articolazioni delle mani, e inoltre rilevano nel 45,6% dei famigliari di soggetti sofferenti di « reumatismo degenerativo generalizzato » di Weissenbach e Françon, precedenti ereditari simili.

Anche le scarse ricerche gemellari dimostrano l'importanza del fattore costituzionale. Weitz (1936) in ricerche radiologiche su gemelli anziani (8 coppie DZ e 15 MZ) osserva

nei MZ una assai più frequente concordanza di malattia e una maggiore somiglianza del reperto radiologico che nei DZ.

Uno studio gemellare sull'artrosi vertebrale diffusa, condotto da Ostertag, Sander e Spaich (1938), ha messo in rilievo l'importanza del fattore genetico per l'insorgenza della malattia. Su 97 coppie gemellari sottoposte ad esame radiologico della colonna vertebrale viene osservata una concordanza di malattia nella metà circa di 57 coppie MZ, mentre in 40 coppie DZ la concordanza si aveva solamente in un terzo dei casi.

I dati della letteratura da noi riferiti sembrano concordemente indicare l'esistenza di fattori genetici predisponenti all'insorgenza dell'artrosi con ciò confermando la generale impressione clinica (Lunedei, Greppi, Lucherini etc.). Dobbiamo tuttavia rilevare che eccettuato lo studio di Hangarter tutte le altre ricerche si sono limitate ad evidenziare una generica familiarità di malattia, spesso non sottoponendo i dati ad una adeguata elaborazione statistica e talvolta trascurando di valutare tutti quei fattori (malformazioni scheletriche, in specie della colonna e dell'anca etc.) che come terreno e spesso come impronta ereditaria, hanno grande importanza, combinandosi con l'età e con l'usura funzionale, nel provocare la comparsa di un processo artrosico.

Per quanto sopra abbiamo ritenuto opportuno condurre alcune ricerche sulla eventuale esistenza di fattori genetici predisponenti all'artrosi e sui rapporti fra tale predisposizione e quella condizionante l'insorgenza dei reumatismi primari.

Raccolta dei dati

1. *Famiglie di probandi con artrosi.* La presente ricerca è stata condotta su 74 famiglie di soggetti con artrosi clinicamente manifesta, ricoverati negli Istituti di Patologia Medica e di Semeiotica Medica di Firenze. Queste famiglie sono state scelte da un gruppo di 142 soggetti con artrosi, perchè in esse la ricerca genealogica era più sicura.

In questo studio vengono esaminati il probando, i suoi fratelli, genitori, e nei limiti del possibile i fratelli dei genitori e i nonni, sia materni che paterni. Abbiamo escluso inoltre da questo studio tutte quelle famiglie nelle quali non potemmo accertare con sicurezza nei genitori e nei fratelli l'esistenza della malattia in esame, poichè il metodo impiegato nel calcolo genetico tiene conto esclusivamente dei genitori e dei fratelli del probando. Nei limiti del possibile i famigliari del probando venivano esaminati durante il periodo del ricovero del paziente stesso, altrimenti si procedeva ad una visita a domicilio, onde raccogliere una accurata anamnesi e procedere all'esame clinico dei famigliari presenti.

Per i parenti deceduti o per quelli che non fu possibile esaminare, la diagnosi veniva formulata sulla base di una sicura anamnesi. Se in alcuni casi, in special modo per i nonni o per i collaterali ascendenti non si poteva giungere ad una raccolta esauriente dei dati, il soggetto o i soggetti in esame non venivano considerati nell'elaborazione statistica. Nell'indagine famigliare anamnestica e nell'esame clinico veniva ricercata la presenza di forme artrosiche e di malattie reumatiche (reumatismo cro-

nico primario e reumatismo acuto primario). Una volta accertata l'esistenza anamnestica di una forma artropatica veniva presa accuratamente nota dell'età d'inizio, della durata e dell'andamento della malattia, del numero e della localizzazione delle articolazioni colpite e della capacità funzionale di queste. Nella nostra ricerca ci siamo tenuti aderenti all'inquadramento nosologico delle malattie reumatiche, quale è stato esposto da Lunedei al IV congresso (1950) e più recentemente al VIII Congresso (1954) della Soc. it. di Reumatologia. Tale inquadramento corrisponde nelle sue linee essenziali alla classificazione proposta dalla Organizzazione mondiale della Sanità (1953-1954).

Poiché l'artrosi tende a comparire e ad accentuarsi con il progredire dell'età, nella nostra indagine abbiamo scelto probandi di età inferiore ai 50 anni.

Riportiamo nella tabella seguente la distribuzione per età dei probandi.

Tabella 1 - Distribuzione per età dei 74 probandi con artrosi

	0-20	%	21-30	%	31-40	%	41-50	%	Totale
uomini	—	—	2	6,4	11	35,5	18	58,8	31
donne	—	—	3	6,9	17	39,5	23	53,4	43

2. *Famiglie di controllo.* Contemporaneamente veniva condotta una analoga indagine su 100 famiglie di controllo per un totale di 1133 soggetti (esclusi i probandi) ottenute partendo da 100 individui ricoverati negli Istituti di Patologia Medica e di Semeiotica Medica (50 uomini e 50 donne) per malattie infettive acute (principalmente salmonellosi, brucellosi, virosi, sepsi etc.) o croniche (malaria, lue) e per psiconevrosi. In particolare veniva posta attenzione che questi soggetti non presentassero nessuna manifestazione dello stato mesenchimosico (ernia, varici, epistassi ed ecchimosi spontanee). L'indagine è stata condotta seguendo gli stessi criteri che ci hanno guidato nella raccolta dei dati delle famiglie artrosiche.

Criteri diagnostici. Come abbiamo accennato precedentemente le vecchie ricerche sulla genetica dell'artrosi sono in parte infirmate dal fatto che spesso sotto la diagnosi di artrosi si comprendevano forme di artropatia ad andamento cronico ad etiopatogenesi spesso profondamente diverse.

Appare quindi di fondamentale importanza esporre i criteri ai quali ci siamo attenuti per formulare la diagnosi di artrosi.

È necessario premettere che per la impossibilità pratica di sottoporre ad esame radiologico tutti i soggetti interessati nella nostra indagine ci siamo limitati a prendere in considerazione solamente quei soggetti che presentavano l'artrosi con « esteriorizzazione clinica » o « artrosi clinicamente manifesta » (tenendo presente tuttavia che la nostra scuola respinge il concetto di coloro che parlano di malattia artrosica solamente quando in corso di artropatia deformante si ha la cosiddetta esteriorizzazione clinica e chia-

mano artrosi della senescenza ogni forma di artrosi deformante anatomo-radiologica. Abbiamo accennato precedentemente come l'artrosi malattia differisca dalla normale artrosi della senescenza per la intensità, la precocità e spesso la sistematicità del processo (Lunedei). Pertanto dopo una accurata diagnosi differenziale con le altre forme reumatiche¹ noi abbiamo considerato come artrosici quei soggetti che presentavano: *a*) scroscio articolare chiaramente dimostrabile; *b*) dolore con le peculiari caratteristiche del dolore per artrosi (comparsa al risveglio, senso di legatura, comparsa con il movimento ed attenuazione con il riposo etc.); *c*) riduzione funzionale, di entità variabile delle articolazioni colpite; *d*) impegno di almeno due articolazioni, e ciò allo scopo di escludere tutte quelle forme di «artrosi sintomatiche» che, il più spesso, sono monoarticolari.

Analisi statistica

Le 74 famiglie di probandi con artrosi davano un totale di 809 famigliari, esclusi i probandi. Nella tabella seguente viene riportata l'età dei probandi e dei loro fratelli al momento dell'indagine.

Tabella 2 - Distribuzione per età dei probandi e dei loro fratelli

	0-20	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70
probandi	—	5	28	41	—	—
fratelli	12	35	63	98	56	13
Totale	12	40	91	139	56	13

Oltre ai probandi si avevano 99 nonni, 173 collaterali ascendenti, 148 genitori, 277 fratelli e 112 figli.

Nelle 74 famiglie furono osservati 169 casi di artrosi così suddivisi: 26 nei nonni (26,2%) di cui 14 donne e 12 uomini; 31 nei collaterali ascendenti (17,8%) di cui 22 femmine e 9 maschi; 51 nei genitori (34,4%) di cui 28 femmine e 23 maschi, 53 nei fratelli (19,1%) di cui 32 femmine e 21 maschi ed infine 8 casi fra i figli (7,1%) di cui 5 femmine e 3 maschi. Complessivamente quindi, eccettuati i probandi, si avevano 169 casi di artrosi su 809 famigliari per una incidenza del $20,8 \pm 1,42\%$.

La bassa percentuale di artrosi osservata nei figli è facilmente spiegabile tenendo presente la relativa giovane età di questi soggetti, la maggior parte dei quali si trova ancora in una età non colpita dalla malattia.

Il sesso femminile appare più frequentemente colpito dalla malattia: escludendo i probandi abbiamo 169 casi di artrosi di cui 101 femmine e 68 maschi, con un rap-

¹ Per i criteri seguiti nella diagnosi di reumatismo acuto primario e di reumatismo cronico primario rinviamo alle nostre precedenti ricerche sulla genetica dei reumatismi primari.

porto di malattia femmine: maschi di 1,4 : 1. La prevalenza di malattia nelle femmine è osservabile sia nel gruppo dei fratelli, ove abbiamo un rapporto femmine maschi di 1,3 : 1, che nel gruppo dei genitori ove tale rapporto è di 1,2 : 1.

Nelle famiglie di controllo furono osservati 63 casi di artrosi su 1133 famigliari per una incidenza del $5,5 \pm 0,67\%$. Le 100 famiglie comprendevano 108 nonni di cui 14 affetti (12,9%), 276 collaterali ascendenti di cui 19 artrosici (6,8%); 200 genitori di cui 11 malati (5,5%); 354 fratelli di cui 15 artrosici (4,2%) ed infine 195 figli di cui 4 affetti (2,0%).

Anche in questo gruppo il sesso femminile appariva il più colpito: complessivamente si avevano infatti 37 donne e 26 uomini con un rapporto di malattia 1,4 a 1. La tabella seguente illustra dettagliatamente l'incidenza dell'artrosi nei vari gradi di parentela nelle due serie di famiglie in esame.

Tabella 3 - Incidenza della artrosi clinicamente manifesta *

	Famiglie artrosiche			Famiglie controllo		
	Totale sogg.	artrosi	%	Totale sogg.	artrosi	%
genitori	148	51	34,4	200	11	5,5
fratelli	277	53	19,1	354	15	4,2
figli	112	8	7,1	195	4	2,0
nonni	99	26	26,2	108	14	12,9
coll. asc.	173	31	17,8	276	19	6,8
Totale	809	169	20,8	1133	63	5,5

* Corretta con esclusione dei probandi (74 artrosici e 100 controlli).

Per quanto riguarda l'età d'insorgenza della artrosi dolorosa, considerata nei probandi e nei loro fratelli, i nostri dati sono troppo scarsi per permettere qualche conclusione. Si può rilevare che nelle donne la manifestazione artrosica tende a manifestarsi più precocemente che negli uomini. In entrambi i sessi l'età della massima incidenza appare quella dal 4° al 5° decennio di vita. Tuttavia nel 44% dei casi i primi disturbi erano insorti prima del 40° anno di età. Riportiamo nella tabella seguente l'età d'insorgenza della artrosi dolorosa nei probandi e nei loro fratelli.

Tabella 4 - Età d'insorgenza dell'artrosi dolorosa nei probandi e nei loro fratelli

	fino a 20	21-25	26-30	31-35	36-40	41-45	46-50	51-55	56-60
uomini	—	—	3	10	13	13	11	2	—
donne	—	1	6	9	15	13	21	10	—
Totale	—	1	9	19	28	26	32	12	—

L'analisi delle due serie di famiglie in esame dimostra una netta concentrazione di artrosi clinicamente manifesta nelle famiglie di probandi artrosici: in queste infatti l'artrosi presenta una incidenza del $20,8 \pm 1,42\%$ statisticamente significativa in confronto alla incidenza del $5,5 \pm 0,67\%$ osservata nelle famiglie di controllo.

Analisi Genetica

L'osservazione della analisi statistica dei nostri dati depone chiaramente per una maggior concentrazione di casi di artrosi nelle famiglie di probandi artrosici in confronto con quelle di controllo. Sebbene una tale concentrazione non sia di per se necessariamente dimostrativa per l'intervento di un fattore genetico, potendosi talvolta avere una concentrazione familiare per cause ambientali, tuttavia è già sufficientemente indicativa per l'esistenza di fattori genetici predisponenti. Questo potrà essere affermato con sicurezza qualora il numero dei figli malati nelle varie famiglie si avvicini sensibilmente alla distribuzione mendeliana e sia possibile pertanto stabilire anche il meccanismo di trasmissione ereditaria del fattore genetico interessato. Abbiamo pertanto sottoposto i nostri dati ad una ulteriore elaborazione impiegando la formula di correzione di Lenz-Hogben per piccoli nuclei famigliari.

Analisi come dominante

Nel complesso dei 74 alberi genealogici si sono osservati 27 gruppi di fratelli nati da genitori sani, e 47 nati da uno o da entrambi i genitori malati (precisamente 43 gruppi di fratelli nati da un genitore malato e 4 da entrambi i genitori artrosici). Nella tabella seguente viene riportata la distribuzione dei vari gruppi di fratelli a seconda della presenza o meno di malattia nei genitori.

Tabella 5 - Distribuzione dei vari gruppi di fratelli malati a seconda della presenza o meno dei genitori malati

	N° famiglie	N° figli	figli malati	%
genitori sani	27	116	36	31,0
un genitore malato	43	216	78	36,1
entrambi i genitori malati	4	19	13	68,4
Totale	74	351	127	36,1

L'alta proporzione di figli artrosici nati da genitori sani tende ad escludere un gene autosomico dominante a completa penetranza. Tuttavia nelle 27 famiglie di probandi con genitori sani si poteva frequentemente osservare (23 volte pari all'85%) almeno un altro familiare sofferente di artrosi. Questo comportamento è piuttosto indicativo per un carattere dominante a penetranza ridotta.

Applicando ai nostri dati la formula di Lenz-Hogben dopo correzione per piccoli nuclei famigliari, sull'ipotesi di un meccanismo dominante si trovano 114 soggetti affetti invece dei 174,7 teoricamente attesi. Si ha pertanto una penetranza del 65,2%.

Tabella 6 - Correzione per piccoli nuclei famigliari. Confronto fra il numero osservato di fratelli malati e quello atteso. Ipotesi di un meccanismo dominante

grandezza famigliare	N° famiglie	N° fratelli	fratelli malati	Dominante 1 : 1	
				fattore di correzione	malati attesi
1	1	1	1	1,000	1,000
2	4	8	4	1,333	5,332
3	11	33	16	1,714	18,854
4	21	84	27	2,134	44,814
5	14	70	21	2,581	36,134
6	7	42	13	3,048	21,336
7	6	42	13	3,532	21,192
8	3	24	7	4,016	12,048
9	2	18	7	4,509	9,018
10	1	10	5	5,005	5,005
Totale	70	332	114	—	174,743

Penetranza 65,2 %

Nessuno dei due genitori risultava malato in 27 famiglie, ma postulando un meccanismo ereditario dominante almeno uno dei due genitori dovrebbe essere genotipicamente malato, attendendosi quindi, sulla base di un rapporto 1 : 1,61, 9 affetti invece dei 36 osservati, avendosi in tal caso una penetranza del 58,1%.

In 43 famiglie uno dei due genitori risultava sofferente di artrosi: dopo corre-

zione per piccoli nuclei famigliari, sempre sulla base di un rapporto 1 : 1, si osservano 78 fratelli malati contro 112,7 attesi con una penetranza quindi del 69,2%.

Infine in quattro famiglie entrambi i genitori risultavano malati: sebbene si tratti di un carattere abbastanza diffuso, tuttavia la quasi totalità dei matrimoni possono essere postulati come avvenuti fra soggetti eterozigoti (DR × DR)² per cui solo il 75% dei figli dovrebbe risultare malato. Su di un totale di 19 figli, 13 risultano malati (68,4%) verificandosi in tal caso una penetranza del 91,2%.

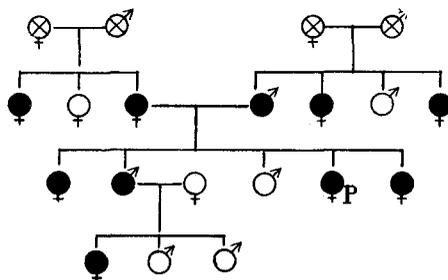


Fig. 1 - Albero n. 6. Famiglia B. Probando Ida B. di a. 40

I dati sopra esposti si dimostrano in accordo con l'ipotesi di un meccanismo dominante a penetranza ridotta, variabile dal 58,1% al 91,2% a seconda della presenza o meno dei genitori malati, essendo più bassa quando i genitori sono fenotipicamente sani, che quando uno, od, ancor più, entrambi, sono malati.

Analisi come recessivo

L'osservare nel nostro materiale molti casi di artrosi in soggetti nati da genitori sani potrebbe far sospettare l'esistenza di un meccanismo ereditario a carattere recessivo. Fra i nati dai 27 matrimoni con genitori sani si osserva una incidenza di 36 figli malati invece dei 61,9 attesi. Si ha in tal caso una penetranza dell'87,3%.

² L'esame della diffusione del gene della popolazione può darci un'idea sufficientemente esatta sul modo di combinazione del matrimonio M × M. Su 1133 soggetti derivanti dalla serie di famiglie di controllo abbiamo osservato 63 soggetti sofferenti di artrosi. Ammettendo una trasmissione genetica dominante con una penetranza del 65,2%, la frequenza degli individui con una costituzione genetica per l'artrosi è 0,084. Sulla base dell'equazione $d^2 + 2dr^2 + r^2 = 1$, si ricava che la frequenza di d è 0,042 e quella di r = 0,958. La frequenza degli omozigoti per il fattore dominante è 0,00176 e quella degli eterozigoti 0,08. In base a queste frequenze si può ricavare il modo di combinazione dei matrimoni M × M, che sta nell'ordine:

- DR × DR = 0,064 (75% dei figli malati)
- DR × DD = 0,00028 (100% dei figli malati)
- DD × DD = 0,0000031 (100% dei figli malati)

In base a quanto sopra risulta che il 94% dei matrimoni M × M è del tipo DR × DR. Pertanto nel nostro materiale si può ritenere che tutti i matrimoni siano del tipo DR × DR (teoricamente 3,76 matrimoni su 4 sarebbero del tipo DR × DR).

Nel gruppo dei fratelli nati da 43 matrimoni con un genitore artrosico si osservano 78 figli malati invece dei teorici 112,7 avendosi in tal caso una penetranza del 69,2%.

Tabella 7 - Correzione per piccoli nuclei famigliari. Confronto fra il numero osservato dei fratelli malati e quello atteso. Ipotesi di un gene recessivo

grandezza famigliare	Matrimoni S × S (3 : 1)					matrimoni M × S (1 : 1)				
	N° famiglie	N° fratelli	fratelli malati	fatt. corr.	attesi	N° famiglie	N° fratelli	fratelli malati	fatt. corr.	attesi
1	1	1	1	1,000	1,000	—	—	—	1,000	—
2	2	4	2	1,142	2,284	2	4	2	1,333	2,666
3	4	12	6	1,297	5,188	7	21	10	1,714	11,998
4	10	40	12	1,462	14,620	11	44	15	2,134	23,474
5	6	30	8	1,638	9,828	8	40	13	2,581	20,648
6	1	6	2	1,824	1,824	6	36	11	3,048	18,288
7	2	14	3	2,019	4,038	4	28	10	3,532	14,128
8	—	—	—	2,222	—	3	24	7	4,016	12,048
9	1	9	2	2,432	2,432	1	9	5	4,509	4,509
10	—	—	—	—	—	1	10	5	5,005	5,005
Totale	27	116	36	—	41,214	43	216	78	—	112,764
	Penetranza 87,3%					Penetranza 69,2%				

Matrimoni M × M

grandezza famigliare	N° famiglie	N° figli	figli malati	attesi
3	1	3	2	3
4	1	4	2	4
5	1	5	4	5
7	1	7	5	7
Totale	4	19	13	19

Penetranza 68,4%

Nei nati da matrimoni con entrambi i genitori malati tutti i figli dovrebbero risultare colpiti dalla malattia. Nei nostri casi invece si osservano 13 figli malati su 19, il che dimostrerebbe una penetranza del fattore genetico del 68,4%.

È da notare che 17 figli su 19 avevano superato il 40° anno di età. Questo risultato non si accorda con l'ipotesi di un meccanismo ereditario recessivo. Contro l'ipotesi di un meccanismo ereditario recessivo sta il comportamento della penetranza che risulterebbe maggiore nei nati da genitori sani (87,3%) rispetto a quella osservata fra i nati da un genitore malato (69,2%) ed a quella fra i nati da entrambi i genitori malati (68,4%).

Eredità legata al sesso

Abbiamo già visto precedentemente come nel nostro materiale la diffusione dell'artrosi clinicamente manifesta non mostri significative differenze nei due sessi, sebbene il sesso femminile appaia più frequentemente colpito.

Già di per se una tale distribuzione di malattia depone contro l'ipotesi di un gene legato al cromosoma sessuale. Postulando in tal caso un meccanismo ereditario dominante il padre dovrebbe trasmettere il carattere esclusivamente alle figlie, mentre nel caso di una eredità recessiva nessuna figlia dovrebbe ammalare, risultando colpiti invece dalla malattia il 50% dei maschi.

Considerando l'incidenza di discendenza, da padre o da madre malata rispettivamente, si osserva che da 23 padri artrosici nacquero 12 maschi e 19 femmine che a loro volta si ammalarono di artrosi, mentre fra i nati da madre malata e da padre sano 26 su 40 figlie, cioè il 39,3%, e 21 su 55 figli, cioè il 38,1%, soffrirono di artrosi dolorosa.

Questi risultati escludono una eredità legata al sesso.

Tabella 8 - Incidenza dell'artrosi nei due sessi, relativamente ai nati da genitore malato

	sex	artrosici	sani	totale	% artrosici
padre malato	maschi	12	30	42	28,5
	femmine	19	34	53	35,8
totale		31	64	95	32,6
madre malata	maschi	21	34	55	38,1
	femmine	26	40	66	39,3
totale		47	74	121	38,8

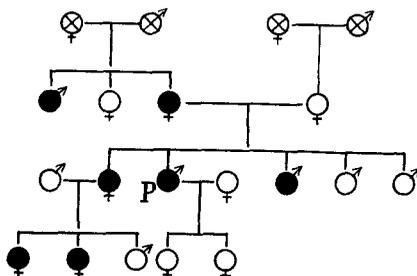


Fig. 2 - Albero n. 28. Famiglia M. Probando Mario M. di a. 49

Rapporti genetici fra artrosi e reumatismi primari

Il problema dell'esistenza di una comune predisposizione genetica alle malattie reumatiche in genere — e l'artrosi in quanto dolorosa fa parte delle malattie reumatiche — può dirsi nato con la formulazione del concetto di artrismo e di diatesi artritica. Con tale concetto si voleva intendere da parte di alcuni clinici francesi del secolo scorso (Bazin, Bouchard etc.) la possibilità di osservare frequentemente in alcune famiglie, in funzione di un comune terreno predisponente, forme dolorose ad andamento subacuto o cronico delle articolazioni e dei tessuti periarticolari, dei muscoli e dei tendini. Vi si veniva a comprendere pertanto sia il reumatismo che l'artrosi e le forme dolorose ad essa collegate (artrosi dolorosa e manifestazioni fibrositiche).

Una tale concezione poteva trovare giustificazione nelle scarse conoscenze etiopatogenetiche sulle malattie reumatiche. Con l'accrescersi delle conoscenze in campo reumatologico e con la separazione delle forme flogistiche dalle degenerative veniva a porsi il problema della unicità o meno della predisposizione genetica alle forme articolari flogistiche o degenerative.

Contro l'unicità della predisposizione genetica, comune alle artrosi e ai reumatismi, si è pronunciato Mayer (1928) che in uno studio su 30 famiglie con forme articolari croniche, prevalentemente degenerative, mette in rilievo come in quelle famiglie ove compaiono forme degenerative non si notino forme infiammatorie. Più tardi Weitz (1936) affermava, in base alle ricerche del Mayer e a studi propri, la diversa predisposizione genetica alle artrosi e ai reumatismi. L'A. tuttavia fa notare, come già von Neergaard alcuni anni prima (1933) la frequente comparsa, nelle famiglie di artrosici, di fibrositi, periartriti, peritendiniti etc. ma non di reumatismo acuto o cronico.

Sostenitore della unicità genetica della predisposizione alle diverse forme articolari, siano esse chiaramente flogistiche o degenerative, è Hangarter, in base ai risultati ottenuti in una ricerca condotta sulle famiglie di 11 probandi con reumatismo cronico primario (RCP) e 9 con artrosi per un totale di 927 soggetti. In queste famiglie si osserva una forte incidenza tanto di reumatismi primari che di artrosi, e non si mettono in evidenza gruppi famigliari nei quali la manifestazione articolare sia unicamente rappresentata dall'una o dall'altra forma. In base a quanto sopra Hangarter ritiene che non esista una eredità specifica per le diverse forme, ma solamente una eredità generica sia per le forme infiammatorie, acute o croniche, primarie o secondarie, sia per le forme puramente degenerative. Un fattore genetico a carattere dominante con penetranza incompleta condizionerebbe una « tendenza artropatica generica ».

Lo studio di Hangarter, molto citato, ha assai contribuito al diffondersi della opinione dell'esistenza di un solo fattore principale ereditario per tutte le fondamentali malattie reumatiche, concetto accettato da Hanhart nel suo capitolo del trattato di Just e riportato anche nella più recente sintesi sull'eredità in reumatologia dovuta al Piguët (1952).

Non sono mancati tuttavia dubbi espressi da autorevoli studiosi come Stecher (1953).

Per gli scarsi e discordi dati della letteratura e per lo scarso numero di famiglie sul quale sono fondati, ci siamo proposti di condurre nuove ricerche allo scopo di contribuire al chiarimento dei rapporti genetici fra artrosi e reumatismi primari.

Questo argomento era già stato parzialmente affrontato in alcune nostre ricerche sulla ereditarietà del reumatismo acuto primario (RAP) e del reumatismo cro-

nico primario (RCP).³ In queste indagini noi avevamo ricercato l'incidenza di alcune manifestazioni mesenchimotiche, fra le quali l'artrosi, nelle famiglie dei probandi con RAP e con RCP, confrontandola con l'incidenza rilevabile in 300 famiglie di controllo.

Nel presente studio abbiamo invece proceduto a ricercare l'incidenza dei due reumatismi primari nelle famiglie di artrosici, confrontandola con quella osservabile in 100 famiglie di controllo.

Riportiamo nelle tabelle seguenti la distribuzione dell'artrosi dolorosa e dei due reumatismi primari nei vari gradi di parentela delle diverse serie di famiglie in esame.

Tabella 9 - Incidenza dell'artrosi dolorosa nelle famiglie dei probandi con reumatismo acuto e cronico primario e nelle famiglie di controllo

	Reumatismo ac. primario (287 famiglie)			Reumatismo cr. primario (192 famiglie)			Famiglie controllo (300 famiglie)		
	N° soggetti	artrosici	%	N° sogg.	artrosici	%	N° sogg.	artrosici	%
genitori	574	28	4,8	384	25	6,5	600	21	3,5
fratelli	871	9	1,0	614	20	3,2	849	24	2,8
figli	102	—	—	165	4	2,4	246	2	0,8
nonni	337	25	7,4	215	8	3,7	382	20	5,2
coll. asc.	591	27	4,5	366	13	3,5	780	25	3,2
Totale	2475	89	3,5 ± 0,36	1744	70	4,0 ± 0,44	2857	92	3,2 ± 0,31

Come risulta dalla tabella precedente non esistono significative differenze fra l'incidenza dell'artrosi dolorosa nelle famiglie con reumatismo acuto primario (3,5 ± 0,36%) e con reumatismo cronico (4,0 ± 0,44%) e quella nelle famiglie di controllo (3,2 ± 0,31%).

Tabella 10 - Incidenza dei due reumatismi primari nelle 74 famiglie di probandi artrosici e nelle 100 famiglie di controllo

	Famiglie di probandi artrosici					Famiglie di controllo				
	N° sogg.	RAP	%	RCP	%	N° sogg.	RAP	%	RCP	%
genitori	148	3	2,0	1	0,67	200	4	2,0	1	0,50
fratelli	277	6	2,1	1	0,36	354	7	1,7	1	0,28
figli	112	2	1,7	—	—	195	4	2,0	—	—
nonni	99	1	1,0	—	—	108	2	1,8	1	0,92
coll. asc.	173	3	1,7	2	1,1	276	5	1,7	—	—
Totale	809	15	1,8	4	0,49	1133	22	1,9	3	0,35

³ Vedi NERI SERNERI G. G. e BARTOLI V.; Sulla ereditarietà delle mesenchimopatie reattive (cosidette malattie del collagene). I. Ricerche sui fattori ereditari del reumatismo acuto primario A.Ge.Me.Ge. V, 155, 1956 e II. Ricerche sui fattori ereditari del reumatismo cronico primario A.Ge.Me.Ge. V, 502, 1956.

La ricerca dell'incidenza dei due reumatismi primari nelle famiglie di probandi artrosici dimostra che le due affezioni compaiono in queste famiglie con la stessa incidenza con la quale si osservano nelle famiglie di controllo.

Le nostre ricerche pertanto sembrano escludere l'esistenza di uno stretto legame genetico fra reumatismi primari e artrosi dolorosa, dimostrando la assoluta indipendenza della predisposizione genetica alle artrosi dolorosa dalla predisposizione ai due reumatismi primari.

Si può invece affermare come risulta da alcune nostre ricerche, che saranno sviluppate in un apposito studio⁴ che l'artrosi dimostra stretti rapporti di associazione sia individuale che familiare con alcuni quadri anatomo-clinici quali le varici, le ernie le manifestazioni da angiopsatirosi venulare, con o senza angiectasia (epistassi giovanile recidivante e ecchimosi spontanee). Queste varie manifestazioni compaiono infatti nelle famiglie di artrosici con una frequenza di gran lunga maggiore di quella osservabile nelle famiglie di controllo e, reciprocamente, l'artrosi compare con altissima incidenza nei famigliari di probandi con varici, con ernia o con angiopsatirosi. In queste stesse famiglie l'incidenza dei due reumatismi primari non supera quella osservabile nella popolazione di controllo.

Discussione

L'esame di 74 famiglie di probandi sofferenti di artrosi e di 100 famiglie di controllo ha messo in rilievo una notevole incidenza di artrosi dolorosa nelle prime in confronto alle seconde.

Su di un totale di 809 membri delle 74 famiglie artrosiche, esclusi i probandi, si osserva una incidenza di artrosi clinicamente manifesta pari al $20,8 \pm 1,42\%$, mentre nelle 100 famiglie di controllo tale incidenza scende al $5,5 \pm 0,67\%$. Considerando l'incidenza dell'artrosi nel gruppo dei fratelli (esclusi i probandi) delle due serie di famiglie in esame sia osserva una incidenza del $19,1 \pm 2,36\%$ nelle famiglie artrosiche e del $4,2 \pm 1,06$ nelle famiglie di controllo. I valori da noi osservati sono assai più bassi di quelli presentati da alcuni AA. (Thiers e Berthier: $45,6\%$): questo può essere in parte dovuto al fatto che noi abbiamo esaminato soggetti relativamente giovani allo scopo di evitare quei casi nei quali l'artrosi poteva essere solo espressione di un fisiologico invecchiamento delle strutture articolari (artrosi della senescenza).

L'analisi genetica condotta impiegando la formula di Lenz-Hogben per piccoli nuclei famigliari offre dei risultati concordanti con l'ipotesi di un meccanismo dominante non legato al sesso con penetranza incompleta (media del $65,2\%$) e variabile a seconda che si tratti di omozigoti o di eterozigoti. La penetranza giunge infatti al $91,2\%$ in caso di figli nati da entrambi i genitori malati, si abbassa al $58,1\%$ in caso di nati da genitori sani, mentre è del $69,2\%$ in caso di nati da un genitore malato.

Contro l'ipotesi di un meccanismo recessivo, sia pure a penetranza ridotta, stanno la scarsa incidenza di figli malati osservata fra i nati da genitori entrambi malati ($68,4\%$ contro il teorico 100%), le variazioni della penetranza del gene, che avrebbe

⁴ NERI SERNERI G. G. e BARTOLI V.; Fondamenti genetici della diatesi mesenchimosica. In corso di stampa su A.Ge.Me.Ge. 1958.

una penetranza maggiore nei nati da genitori sani, cioè entrambi eterozigoti (87,3%) rispetto a quella osservata nei nati da un genitore sano e uno malato, cioè da uno omozigote e da un eterozigote (69,2%) e a quella osservata nei figli nati da genitori entrambi malati, cioè omozigoti (68,4%).

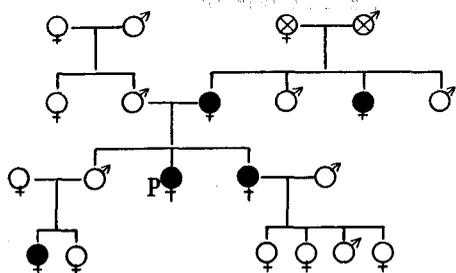


Fig. 3 - Albero n. 58
Famiglia C. Probando Isolina C. di a. 46

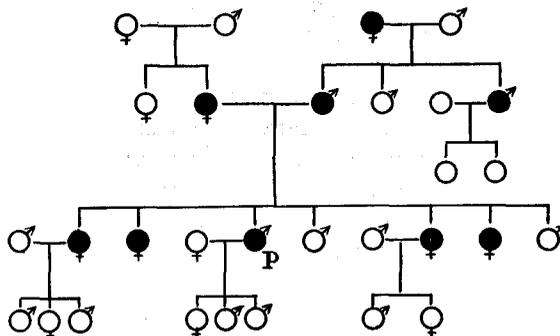


Fig. 4 - Albero n. 35 famiglia G.
Probando Paolo C. di a. 43

Considerando inoltre le varie famiglie e la distribuzione della malattia nei differenti membri e nelle varie generazioni, oltre ai dati derivanti dalla elaborazione statistica, il comportamento del carattere appare suggestivo per una dominanza con penetranza incompleta.

I seguenti dati parlano per la dominanza:

1. la trasmissione ereditaria unilaterale è molto più frequente della bilaterale: si osserva infatti la prima in 63 famiglie, mentre la seconda appare solo in sei famiglie.
2. In 18 famiglie l'artrosi compare in tre generazioni in linea diretta e in 5 famiglie per tre generazioni, senza interruzione, ma non in linea diretta.
3. In 4 famiglie la malattia compare in due generazioni con il salto della generazione intermedia.
4. La malattia si presenta nel genitore ed almeno in un figlio in 34 famiglie oltre quelle riportate sopra (2 e 3).
5. Sebbene di scarso significato per una malattia piuttosto frequente come l'artrosi dolorosa, tuttavia va segnalato che nessuno dei 74 matrimoni era avvenuto fra consanguinei.

Tutte le combinazioni ricordate sopra parlano per una dominanza e per una penetranza ridotta della manifestazione artrosica.

La dimostrazione dell'esistenza di una predisposizione all'artrosi dolorosa assume particolare importanza perchè da un lato conferma l'eredità dell'aspetto degenerativo, comune a tutte le forme di artrosi e necessaria componente di quella dolorosa, dall'altro ci autorizza a ritenere verosimile l'esistenza di una ereditarietà di quei peculiari fattori che ne condizionano l'aspetto flogistico istoreattivo, responsabile della esteriorizzazione clinica del fenomeno degenerativo. D'altra parte, dati gli stretti

rapporti esistenti fra artrosi e fibrositi idiopatiche (reumatismo essenziale non articolare) che con estrema frequenza si associano in uno stesso soggetto — come già von Neergaard nel 1935 aveva rilevato affermando che nell'anamnesi degli artrosici si trova frequentemente torcicollo, periartrite scapolo-omerale, lombaggini, sciatica etc. — è lecito prospettare l'esistenza di un fondamento genetico di tutto il complesso dei rumatismi distrofici.

L'osservazione clinica d'altro canto appare confortare una tale opinione, sebbene questa possa essere affermata e sostenuta con sicurezza solo dopo una apposita indagine, che non è stata da noi condotta, poichè preventivamente non ci è apparsa molto dimostrativa sia per la grande diffusione di tutte le forme dei rumatismi distrofici⁵ sia per le innumerevoli sfumature cliniche che ne rendono incerta la diagnosi retrospettiva. Il fatto che nella grande maggioranza dei casi la manifestazione clinica dell'artrosi sia dovuta alla sovrapposizione di un processo flogistico di tipo reumatico

a quello degenerativo preesistente, pone in discussione il problema dei rapporti fra predisposizione all'artrosi dolorosa e predisposizione ai due reumatismi prototipici.

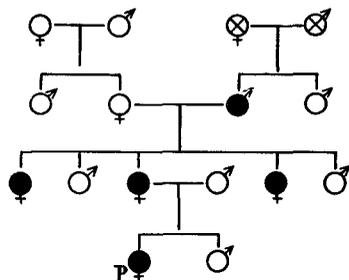


Fig. 5 - Albero n. 61. [Famiglia L.
Probando Anna L. di a. 30

Le nostre indagini, condotte sia sulle famiglie di artrosici, che sulle famiglie di probandi con reumatismo acuto o cronico, dimostrano che nessun legame esiste fra le due predisposizioni, aparendo chiaramente l'una indipendente dall'altra. Nè ci sembra obiezione valida il fatto che nelle nostre indagini siano stati presi in esame solamente i soggetti con artrosi clinicamente manifesta, cioè solo una parte di tutti gli artrosici, chè se un qualche rapporto esistesse fra predisposizione all'artrosi e predisposizione ai reumatismi primari esso

sarebbe più evidente nelle famiglie di soggetti con artrosi "dolorosa" cioè con sovrapposizione "reumatica" piuttosto che nelle famiglie di soggetti con artrosi asintomatica.

Pertanto in base alle nostre ricerche ci sembra lecito affermare che da un lato non esiste un evidente rapporto genetico fra disposizione ai reumatismi prototipici e predisposizione ai fenomeni degenerativi articolari (che, ricordiamo, sono la componente necessaria e comune a tutte le artrosi) nè, dall'altro, fra predisposizione ai reumatismi primari e quel complesso di fattori responsabili dello stato di disreattività tissulare che condiziona, nella grande maggioranza dei casi, l'esteriorizzazione clinica dell'artrosi. Si può quindi verosimilmente ritenere che non esiste un rapporto

⁵ Questo concetto veniva espresso già da Weitz e Herrmann e viene ripetuto da Hanhart per il « reumatismo muscolare ». Per dare un'idea della sua diffusione Hanhart riporta una statistica di Gudzent del 1924 relativa ai casi di inabilità al lavoro per malattie reumatiche nei minatori della Ruhr; su 30372 casi di inabili per malattie reumatiche, ben 24495 cioè l'80% erano dovuti al reumatismo muscolare, di fronte a circa il 15% per il reumatismo acuto primario e circa il 3% per il reumatismo cronico.

genetico fra predisposizione ai reumatismi primari e la sicura tendenza ereditaria a quel complesso di manifestazioni (inquadabili nei cosiddetti reumatismi distrofici) che costituiscono assai più dei reumatismi prototipici il vero fondamento dell'artrite.

È invece da mettere in rilievo, come indicano alcune nostre ricerche tuttora in corso, che l'artrosi dolorosa dimostra stretti rapporti sia sul piano individuale che familiare con alcune entità anatomico-cliniche, quali le varici, le ernie, le manifestazioni di fragilità venulare, suggerendo in tal modo l'inquadramento dell'artrosi, per la sua componente degenerativa, in quel complesso sindromico delle mesenchimosi eredo-costituzionali (Lunedei) alla cui base sta una labilità dei tessuti di origine mesenchimale esprimendosi con un deficit della loro funzione di sostegno.

Concludendo pertanto ci sembra di poter affermare che esiste una predisposizione genetica all'artrosi dolorosa, e, più generalmente, a tutto quel complesso di manifestazioni, inquadrate da Lunedei nei reumatismi distrofici, che costituiscono il fondamento dell'artrite dei Clinici francesi del secolo scorso.

Tale predisposizione da un lato appare del tutto indipendente, sul piano genetico, dalla predisposizione ai reumatismi primari, dall'altro, per la componente degenerativa dell'artrosi, mostra stretti legami con le più note manifestazioni di labilità connettivale.

Riassunto

Dall'esame di 74 famiglie con probando affetto da artrosi clinicamente manifesta e di 100 famiglie di controllo gli AA. concludono per la esistenza di una predisposizione genetica all'artrosi. Su di un totale di 809 membri delle famiglie artrosiche, esclusi i probandi, si osserva una incidenza di artrosi dolorosa pari al 20,8%, mentre nelle 100 famiglie di controllo tale incidenza scende al 5,5%. La predisposizione genetica all'artrosi dolorosa si trasmette come un carattere dominante a penetranza ridotta (media 65,2%), variabile a seconda della presenza o meno di malattia nei genitori.

Gli AA. hanno ricercato se esista o meno una comune base genetica fra predisposizione all'artrosi dolorosa e predisposizione ai due reumatismi primari (reumatismo acuto primario e reumatismo cronico primario). Secondo i dati statistici raccolti tale comune fondamento non risulta dimostrato.

Bibliografia

- BOUREL citato da Lunedei e coll., 1954.
- GREPPI E.: Dismetabolismi costituzionali come forme minori di malattia del ricambio. *Asclepico* I, 2, 1955.
- e coll. Dismetabolismi generali e locali nella malattia artrosica. Sintesi generale. Relazione al IX Congr. Soc. It. Reumatologia, 1955. *Reumatismo VIII suppl.* 1, 1956.
- HANGARTER W.: Das Erbbild der rheumatischen und chronischen Gelenkerkrankungen. *Der Rheumatismus* vol. 13 Th. Steinkopff Dresden, 1939.
- HANHART E.: in *Handbuch der Erbbiologie des Menschen*. IIb. J. Springer Berlin, 1939.
- HERRMANN R.: Ueber die Erblichkeit bei der Arthrosis degenerativa. *Z. menschl. Vererbungs-u. Konstit. lehre* 19, 707, 1931.
- HOBGEN L.: *Introduction to mathematical genetics*. Norton, New York, 1946.
- LUCHERINI T., CECCHI E.: *Trattato di reumatologia*. Ed. Vallardi, 1954. Milano.
- LUNEDEI A.: Concetti e limiti del reumatismo. Relazione al IV Congr. Soc. It. Reumatologia, 1950. *Reumatismo III*, 65, 1951.
- e Coll.: Aspetti del problema della localizzazione dei morbi. Relazione al 55° Congr. Soc. It. Medicina Interna 1954. Ed. Pozzi, Roma.
- e MORANDI G. A.: I reumatismi distrofici. Relazione al VIII Congr. Soc. It. Reumatologia, 1954. *Reumatismo*, VII suppl. 3, 1955.
- MAYER M.: Heredo Familiäres Auftreten chronischer Gelengerkrankungen. *Arch. inn. Med.*, 16, 97, 1928.
- v. NEERGAARD: Beiträge zur Klinik der Arthrosis deformans und der rheumatischen Wirbelsäulenerkrankungen. *Schw. Med. Wschr.*, 63, 1204, 1933.
- Ist die Auffassung von der nichtentzündlichen Entstehung der Arthrosis deformans noch berichtigt? *Helv. Med. Acta*, 2, 3, 1935.
- NERI SERNERI G. G. e BARTOLI V.: Sulla eredopatologia delle mesenchimopatie reattive. I. Ricerche sui fattori ereditari del reumatismo acuto primario. *A.Ge.Me.Ge.*, 5, 155, 1956.
- Sulla eredopatologia etc. II. Ricerche sui fattori ereditari del reumatismo cronico primario. *A.Ge.Me.Ge.*, 5, 502, 1956.
- Fondamenti genetici della diatesi mesenchimosa (in corso di stampa su *A.Ge.Me.Ge.*, 1957).
- OSTERTAG SANDER SPAICH: Ueber die erbliche Bedingtheit der Spondylarthrosis deformans. *Erbarzt*, 5, 39, 1938.
- PIGUET: *Revue du Rhumatisme* 1952.
- RUDOLF W.: Konstitutionelle Beiträge zur genuinen oder idiopathischen Arthritis deformans. *Z. menschl. Vererbungs-u. Konstit. lehre*, 17, 318, 1933.
- TEODORI U. e NERI SERNERI C. G.: Il problema della eredità nelle malattie reumatiche, Relazione al X Congr. Soc. It. Reumatologia Milano 1956, *Reumatismo IX Suppl.* 1, 1957.
- TEODORI U., BORGHI A. e NERI SERNERI G. G.: Eredità e localizzazioni morbose. Ed. *Omnia Medica*. Pisa, 1955.
- TIERS BERTHIER; in *Rhumatisme chronique dégénératif*. II Conf. Intern. d'Aix-les-Bains. Imprimeries Reunies. Chambéry, 1948.
- STECHE M., HERSH A. H., SOLOMON W. M., WOLPAW R.: The genetics of rheumatoid arthritis. Analysis of 224 families. *Am. J. Human genetics*, 5, 118, 1953.
- WEITZ W.: *Die Vererbung innerer Krankheiten*. F. E. Enke Stuttgart, 1936.

RÉSUMÉ

Après l'examen de 74 familles avec un sujet atteint de arthrose cliniquement reconnue et de 100 familles de contrôle, les AA. concluent pour l'existence d'une prédisposition héréditaire à l'arthrose.

Entre les 809 parents des sujets « arthrosiques » les AA. ont ob-

servé une incidence de l'arthrose de 20,8%, laquelle, au contraire, dans les 100 familles de contrôle est seulement de 5,5%.

La prédisposition héréditaire à l'arthrose se transmet comme un caractère dominant, non lié au sexe avec défaut de pénétrance qui est variable selon que la maladie est présent ou non chez les parents.

Les AA. ont aussi recherché s'il existait une prédisposition commune pour l'arthrose et pour les rhumatismes primaires (rhumatisme articulaire aigu et polyarthrite chronique évolutive). Après l'examen statistique du matériel recueilli les AA. concluent que cette prédisposition commune n'est pas démontrée.

SUMMARY

On the ground of an inquiry, carried out on pedigrees of 74 patients with arthrosis, clinically evident, the AA. found evidence of a genetic predisposition to arthrosis.

On a total number of 809 members, excluding the proband,

of these families, they found in 20,8% of them, painful arthrosis, while in 100 families, taken as control, this percentage is 5,5.

The genetic predisposition to « painful arthrosis » is transmitted as a dominant character with the parents condition of 65,2%, varying according

with reduced penetrance (averaging or not having this disease). There is no evidence, according with the statistical data obtained, of a common genetic ground of predisposition to painful arthrosis and to the two main Rheumatisms (Rheumatic Fever and Rheumatoid Arthritis).

ZUSAMMENFASSUNG

Die Verfasser schliessen auf das Vorhandensein einer genetischen Veranlagung nachdem-festgestellten Arthrosis und an 100 Kontrollfamilien vorgenommen haben. Auf eine Gesamtzahl von 809 Mitglieder der arthrosischen Familien, die Probanden ausgeschlossen, zeigt sich 20,8% schmerzhafter Arthrosis, während

in den 100 Kontrollfamilien dieser Prozentsatz auf 5,5 hinunter fällt. Die erbbedingten Prädisposition für die schmerzhaft Arthrosis überträgt sich als ein dominantes Merkmal mit verkleinerten Penetranz, was sich ändert wenn auch die Eltern Krankheitserscheinungen aufweisen.

Die Verfasser haben das Vorhandensein oder die Adwesenheit einer gemeinsamen geneti-

schen Grundlage zwischen der Prädisposition zum « schmerzhaften Arthrosis » und Prädisposition zu den beiden Formen des primären Rheumatismus (akuter primärer Gelenkrheumatismus und chronischer primärer Gelenkrheumatismus) nochforschen wollen.

Wie die statistischen Data zeigt haben sich diese gemeinsame Grundlage nicht beweisen.