

Sui Rapporti fra Vizi Cardiaci acquisiti e Gruppi Sanguigni del Sistema ABO

V. Gualandri, A. Ballabio

Introduzione

Il problema dei rapporti fra gruppi sanguigni e malattie, abbastanza recentemente impostato in genetica, è attualmente oggetto di numerose ricerche, che prendono in esame le più diverse entità nosologiche e vengono condotte secondo criteri rigorosamente scientifici e con una metodologia statistica ormai di uso generale e di provata sensibilità ed efficacia. Tale problema si presenta sotto due diversi aspetti, quello biometrico e quello biologico. Il primo si può ritenere sufficientemente chiarito, sia da un punto di vista generale di ordine metodologico concernente il riconoscimento e la valutazione delle associazioni stesse, sia più particolarmente per alcune singole malattie per le quali l'esistenza di una associazione con qualcuno dei fenotipi emogruppali è stata chiaramente dimostrata. Per contro, il significato di queste associazioni, o in altre parole l'aspetto biologico del problema, non è stato ancora chiarito, e quelle ipotesi avanzate per la sua soluzione che sono da un punto di vista teorico plausibilmente sostenibili, non hanno ancora avuto una verifica sperimentale definitiva. È opinione comune che l'indirizzo di studio più utile per questi problemi sia quello di proseguire con ripetute ricerche, in modo che stesse malattie siano studiate su materiali diversi e se ne possano confrontare i risultati (Serra A., 1958; Serra A., 1960; Cresseri A. e Cantone A., 1960).

La endocardite reumatica ed i suoi rapporti con i gruppi sanguigni è finora stata oggetto di poche ricerche apparse recentemente in letteratura, nelle quali, sostanzialmente, è stato riscontrato un eccesso di individui di gruppo A fra i malati ed evidenziata una associazione significativa della malattia con il gruppo A, specialmente nel confronto A : O. (Buckwalter J. A. et al., 1962; Haverkorn M. J. et al., 1963).

La presente ricerca, che è stata impostata anche con la fiducia che la notevole dimensione del campione di studio e le garanzie di precisione offerte dalle tecniche diagnostiche potessero avvalorarne le conclusioni, ha semplicemente lo scopo di fornire un diretto contributo alla definizione dei rapporti fra la malattia reumatica, e le sue complicazioni, ed i gruppi sanguigni e di costituire un ulteriore elemento utile nel problema più generale del significato biologico delle associazioni fenotipiche.

Materiale e metodi

Il campione di studio della presente ricerca è costituito dagli individui ricoverati presso la « Divisione Diagnostica Cardio-Chirurgica » dell'Ospedale Maggiore di Milano, nel periodo dal 1950 al 1963, per i quali fu posta la diagnosi di vizio cardiaco acquisito di origine reumatica. In una precedente ricerca di carattere clinico-statistico (Rovelli F., Gualandri V., Ballabio A., 1964) questo stesso materiale era stato descritto in generale e ne era stata particolarmente studiata la distribuzione di alcuni dati raccolti, quali l'età dei pazienti, la loro origine, il sesso ed i loro precedenti anamnestici in relazione alla malattia reumatica. Alcune di tali distribuzioni saranno riprese nel presente lavoro, degli altri dati, per i quali non sussiste motivo che vengano dettagliatamente riportati e che pure sono necessari per la caratterizzazione del campione stesso, diamo qui una descrizione riassuntiva:

1. Dal punto di vista delle modalità seguite per giungere alla diagnosi della sede valvolare del vizio cardiaco, i pazienti si possono suddividere in due classi, costituite, l'una, da quegli individui — circa il 70% di tutti i pazienti — per i quali la diagnosi, comunque posta in sede clinica, fu confermata in corso di intervento chirurgico; la seconda da quei malati — il 30% — per i quali la diagnosi fu posta in base agli esami clinici eseguiti nel Reparto, fra i quali la elettrocardiografia, la x-grafia cardiaca, il cateterismo cardiaco, la angiocardiografia, e non ebbe una successiva verifica chirurgica.

2. L'anamnesi patologica remota dei pazienti, indagata limitatamente alla malattia reumatica vera e propria o ad episodi patologici — tonsilliti acute ripetute — cui si potesse attribuire ragionevolmente una parte nella patogenesi delle valvulopatie sclerosanti, è assolutamente muta nel 40% dei casi, positiva per ripetuti episodi di tonsilliti nel 25% dei casi, positiva per reumatismo articolare acuto conclamato nel restante 35% dei casi.

3. La distribuzione dei sessi è disomogenea in maniera altamente significativa, costatandosi un eccesso di femmine — 68% — rispetto ai maschi — 32% — sul totale degli individui studiati.

4. Le età medie dei pazienti, che si aggirano con poca variabilità attorno ai 34 anni, non sono significativamente diverse né fra i due sessi per ogni singola valvulopatia, né fra le diverse localizzazioni del vizio cardiaco confrontate fra di loro.

Nella Tab. 1 è presentata una prima distribuzione generale dei gruppi sanguigni del sistema ABO e del fattore Rh fra i probandi suddivisi secondo il tipo di valvulopatia e secondo il sesso. Successivamente nel corso della elaborazione statistica dei dati, saranno riportate distribuzioni effettuate secondo criteri diversi da questo e confacenti al tipo di analisi eseguito.

I campioni di controllo sono costituiti da campioni casuali, estratti dalle popolazioni generali delle stesse province dalle quali provengono i soggetti ammalati. Tali campioni sono presentati nella Tab. 2, nella quale compaiono anche i parametri relativi alla verifica della conformità della distribuzione dei fenotipi emogruppali nei singoli gruppi con quella attesa nell'ipotesi di panmixia.

Tab. 1. Distribuzione di tutti i pazienti secondo i fenotipi gruppoematici dei sistemi ABO e Rh e secondo il sesso e la sede valvolare del vizio cardiaco

Fenotipi emogruppali	Tipo di valvulopatia																				
	Mitralica			Aortica			Mitroaortica			Tricuspid.			Mitrotric.			Polmonare			Tutte		
	♂	♀	Tot.	♂	♀	Tot.	♂	♀	Tot.	♂	♀	Tot.	♂	♀	Tot.	♂	♀	Tot.	♂	♀	Tot.
A	146	294	440	7	2	9	20	40	60	0	0	0	2	4	6	0	2	2	175	342	517
B	32	85	117	2	2	4	3	7	10	0	0	0	0	1	1	0	0	0	37	95	132
AB	13	32	45	0	0	0	2	3	5	0	0	0	0	1	1	0	0	0	15	36	51
O	108	219	327	4	5	9	8	24	32	0	1	1	0	4	4	0	0	0	120	253	373
Rh+	171	653	824	11	8	19	26	65	91	0	1	1	1	7	8	0	2	2	209	736	945
Rh—	28	77	105	2	1	3	7	9	16	0	0	0	1	2	4	0	0	0	38	90	128

Dal punto di vista metodologico è stato applicato il test di Stevens (1950) per la verifica della distribuzione panmittica secondo quanto è stato sopra specificato. Per la evidenziazione e la identificazione delle associazioni fenotipiche è stato invece sempre eseguito il calcolo del « rischio relativo » secondo gli sviluppi ad esso dati da Woolf, Haldane e Li (1955, 1956, 1961); per alcuni confronti eseguiti secondo particolari criteri, oltre al calcolo del rischio relativo e della sua significatività, è stata preventivamente valutata l'eterogeneità totale della distribuzione dei gruppi sanguigni nel campione dei probandi ed in quello dei controlli calcolando un χ^2 totale con 3 g. d. l. e scomponendolo successivamente nei suoi componenti con un g. d. l., facendo alcune delle possibili suddivisioni ortogonali.

Analisi e risultati

I. Suddivisione dei pazienti secondo il luogo d'origine. Gli individui che costituiscono il campione di studio della presente ricerca sono originari di diverse province e regioni italiane, dalle quali sono confluiti verso questa città per sottoporsi alla terapia del caso; pertanto, effettuandone una suddivisione secondo il luogo d'origine — come appare nella Tab. 2 — si può constatare che per 9 diverse aree i campioni dei pazienti ad esse relativi hanno dimensioni tali da poter essere presi in considerazione separatamente e confrontati con i corrispettivi campioni di controllo presentati nella stessa tabella. Da questo procedimento deriva il vantaggio di poter studiare i rapporti fra vizi cardiaci acquisiti e gruppi sanguigni in 9 aree diverse e di poterne paragonare i risultati. Lo studio così impostato è stato condotto calcolando per ciascuna area i rischi relativi per quei confronti che sembrano avere un significato biologico, i loro limiti fiduciali al 95% di probabilità ed i tests di significatività della deviazione di ciascun rischio da 1. Tutti questi numerosi dati sono inseriti nella Tab. 3.

Tab. 2.: Distribuzione dei gruppi sanguigni del sistema ABO fra i pazienti ed i controlli suddivisi secondo le aree di origine

Area	Campione	O		A		B		AB		Frequenze geniche				χ^2
		n	%	n	%	n	%	n	%	p	q	r		
1	P 376	142	37,77	168	44,68	47	12,50	19	5,05	0,291	0,092	0,617	0,108	
	C 935	384	41,07	402	42,99	101	10,80	48	5,13	0,279	0,083	0,638	0,758	
2	P 96	35	36,46	48	50,00	9	9,38	4	4,17	0,323	0,070	0,606	0,049	
	C 293	141	48,12	112	38,23	31	10,58	9	3,07	0,234	0,071	0,695	0,074	
3	P 67	27	40,30	29	43,28	6	8,96	5	7,46	0,295	0,085	0,620	1,212	
	C 401	194	48,38	161	40,15	36	8,98	10	2,49	0,243	0,059	0,698	0,287	
4	P 108	30	27,78	65	60,19	9	8,33	4	3,70	0,401	0,062	0,536	0,669	
	C 571	281	49,21	226	39,58	49	8,58	15	2,63	0,240	0,058	0,702	0,059	
5	P 48	10	20,83	28	58,33	7	14,58	3	6,25	0,411	0,112	0,477	0,885	
	C 561	262	46,70	226	40,29	52	9,27	21	3,74	0,252	0,067	0,681	0,308	
6	P 77	28	36,36	35	45,45	8	10,39	6	7,79	0,314	0,095	0,591	0,697	
	C 973	463	47,58	359	36,90	114	11,72	37	3,80	0,230	0,081	0,689	0,028	
7	P 51	18	35,29	20	39,22	10	19,61	3	5,88	0,260	0,137	0,602	0,184	
	C 122	55	45,08	48	39,34	12	9,84	7	5,74	0,257	0,081	0,662	1,065	
8	P 67	25	37,31	33	49,25	7	10,45	2	2,99	0,311	0,070	0,619	0,450	
	C 193	86	44,56	81	41,97	15	7,77	11	5,70	0,275	0,069	0,656	2,651	
9	P 49	20	40,82	22	44,90	6	12,24	1	2,04	0,274	0,075	0,652	0,761	
	C 186	81	43,55	92	49,46	9	4,84	4	2,15	0,304	0,036	0,660	0,568	
10	P 43	12	—	29	—	2	—	0	—	—	—	—	—	
	C 51	18	35,29	20	39,22	10	19,61	3	5,88	0,260	0,137	0,602	0,184	

P = campione dei probandi C = campione di controllo

I numeri delle aree corrispondono alle seguenti Province o Regioni italiane:

1: Milano; 2: Como; 3: Bergamo; 4: Brescia; 5: Varese; 6: Venezia; 7: Foggia; 8: Mantova; 9: Bologna; 10: Sicilia

Tab. 3. Analisi dell'associazione fra fenotipi gruppoematici del sistema ABO e vizi cardiaci reumatici, eseguita separatamente per le singole aree

	Area	x	Limiti fiduciali		χ^2 dev.	χ^2 eter.
Confronto R : O	1	1,148	1,469	0,898	1,217	—
	2	1,617	2,599	1,006	3,936 ⁺	—
	3	1,388	2,349	0,821	1,495	—
	4	2,519	3,959	1,603	16,060 ⁺⁺⁺	—
	5	3,330	6,814	1,627	10,841 ⁺⁺⁺	—
	6	1,589	2,570	0,982	3,557	—
	7	1,505	2,959	0,765	1,405	—
	8	1,350	2,389	1,350	1,064	—
	9	1,119	2,120	0,590	0,118	—
	Tutte	1,464	1,704	1,258	39,693 ⁺⁺⁺	15,429
Confronto A : O	1	1,130	1,471	0,868	0,827	—
	2	1,727	2,850	1,046	4,558 ⁺	—
	3	1,294	2,275	0,736	0,803	—
	4	2,694	4,296	1,689	17,321 ⁺⁺⁺	—
	5	3,246	6,818	1,543	9,630 ⁺⁺	—
	6	1,612	1,700	0,963	3,294	—
	7	1,237	2,682	0,604	0,403	—
	8	1,401	2,558	0,768	1,208	—
	9	0,968	1,902	0,493	0,009	—
	Tutte	1,459	1,714	1,242	21,061 ⁺⁺⁺	16,993 ⁺
Confronto A : B	1	0,898	1,327	0,608	0,292	—
	2	1,476	3,337	0,653	0,876	—
	3	1,081	2,796	0,418	0,026	—
	4	1,566	3,347	0,731	1,329	—
	5	0,920	2,222	0,381	0,034	—
	6	1,389	3,081	0,626	0,655	—
	7	0,500	1,343	0,186	1,890	—
	8	0,873	2,336	0,326	0,073	—
	9	0,359	1,114	0,116	3,146	—
	Tutte	0,970	1,240	0,759	0,058	8,263
Confronto A : AB	1	1,056	1,850	0,603	0,036	—
	2	0,964	3,284	0,283	0,003	—
	3	0,360	1,131	0,115	3,060	—
	4	1,079	3,362	0,346	0,017	—
	5	0,867	3,094	0,243	0,048	—
	6	0,601	1,523	0,327	1,150	—
	7	0,972	4,143	0,228	0,001	—
	8	2,241	10,664	0,471	1,027	—
	9	0,957	8,986	0,102	0,002	—
	Tutte	0,892	1,264	0,630	0,412	4,932

	Area	x	Limiti fiduciali		χ^2 dev.	χ^2 eter.
Confronto B : AB	1	1,176	2,216	0,624	0,250	—
	2	0,653	2,628	0,162	0,359	—
	3	0,333	1,323	0,084	2,341	—
	4	0,689	2,558	0,185	0,310	—
	5	0,942	3,995	0,222	0,007	—
	6	0,433	1,328	0,141	2,142	—
	7	1,944	9,552	0,396	0,670	—
	8	2,567	14,823	0,444	1,110	—
	9	2,667	3,068	0,237	0,630	—
	Tutte	0,813	1,361	0,613	0,199	7,721
Confronto B : O	1	1,258	1,870	0,847	1,294	—
	2	1,170	2,680	0,510	0,137	—
	3	1,198	3,107	0,462	0,137	—
	4	1,720	3,846	0,770	1,748	—
	5	3,527	9,690	1,284	5,975 ⁺	—
	6	1,160	2,614	0,515	0,129	—
	7	2,546	6,879	0,943	3,398	—
	8	1,665	4,371	0,590	0,858	—
	9	2,700	8,468	0,861	2,901	—
	Tutte	1,498	1,928	1,165	16,576 ⁺⁺⁺	6,683
Confronto AB : O	1	1,070	1,883	0,608	0,056	—
	2	1,790	6,154	0,521	0,855	—
	3	2,776	8,715	0,884	3,060	—
	4	2,498	8,011	0,779	2,370	—
	5	3,743	14,651	0,956	3,593	—
	6	2,681	6,886	1,044	4,201 ⁺	—
	7	1,310	5,602	0,306	0,132	—
	8	0,629	3,010	0,130	0,343	—
	9	1,013	9,562	0,107	0,001	—
	Tutte	1,646	2,343	1,157	16,330 ⁺⁺⁺	8,671

R = A+B+AB
⁺ = 0,05 < P < 0,01
⁺⁺ = 0,01 < P < 0,001
⁺⁺⁺ = P < 0,001

Nella tabella sono riportati, per i singoli confronti, i dati sopra enumerati, calcolati per ogni area singolarmente e per tutte le aree riunite in un unico campione — rischio relativo combinato e suoi limiti fiduciali — ed inoltre i parametri relativi alla analisi della eterogeneità fra le aree stesse. È stato seguito questo sistema di presentazione dei dati perché conforme con quello adottato da altri Autori (Cresseri A., Serra A., 1964) e allo scopo che i dati stessi siano quanto più possibile dimostrativi.

Un esame comparativo dei risultati ottenuti, porta ad alcune evidenti rilevazioni. Si può anzitutto notare che non sussiste quasi mai una concordanza assoluta fra le aree per i singoli confronti effettuati, osservandosi infatti una oscillazione abbastanza

ampia del rischio relativo attorno all'unità, prescindendo per ora dalla significatività della deviazione. Questa disomogeneità, che è evidentemente la espressione della individualità delle singole aree, si può ritenere dovuta alle diverse dimensioni dei campioni e a differenze casuali di campionamento, considerando che i valori del χ^2 di eterogeneità, che sono la stima di tale disomogeneità nel suo insieme, non raggiungono mai, eccetto che per il confronto A : O, la significatività statistica. Tale verifica essenziale permette di dare una giustificazione alla già accennata variabilità dei valori del rischio relativo e soprattutto consente di attribuire un significato reale al rischio relativo combinato, calcolato su tutti i campioni riuniti e alla sua significatività. Da questo punto di vista infatti, i dati calcolati si prestano ad interpretazioni sicure: il rischio relativo combinato è significativamente deviato dall'unità in tutti i confronti nei quali entra, come termine di paragone, il gruppo O. Con maggior precisione si può stabilire che gli individui di gruppo O sono significativamente meno colpiti dalle valvulopatie reumatiche degli individui che presentano uno qualsiasi degli altri fenotipi emogruppali, fra i quali ultimi invece non si osserva alcuna differenza significativa. La probabilità di essere colpiti dalla valvulopatia reumatica è distribuita dunque — secondo i dati della presente ricerca — in modo caratteristico fra i fenotipi emogruppali; precisamente, prendendo come termine di confronto gli individui di gruppo O, il rischio di malattia va crescendo per gli altri gruppi nell'ordine indicato dalla seguente espressione simbolica

O >	A ≥	AB ≥	B
100	145	157	164

nella quale i numeri avrebbero il significato di una stima del rischio di malattia per gli individui di gruppo A, AB, e B, ponendo uguale a 100 il rischio degli individui di gruppo O. Lo stesso fenomeno può anche essere graficamente presentato come appare nella Fig. 1 — costruita secondo gli stessi presupposti — dalla quale risulta con molta evidenza la diversa suscettibilità alla malattia dei fenotipi emogruppali restando stabilito che sono significative le differenze riscontrate fra i fenotipi A, B e AB, singolarmente o globalmente considerati, e il gruppo O, e non significative quelle riscontrate da tutti i possibili confronti fra i primi tre fenotipi.

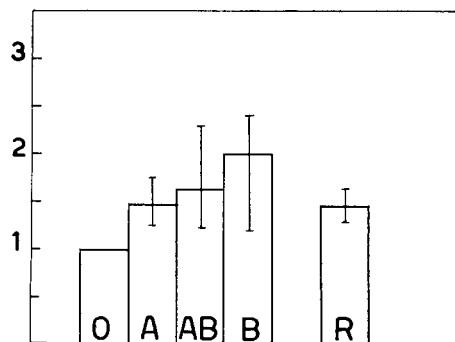


Fig. 1

Tab. 4. Confronto fra i sessi

Confronti	Area	x	Limiti fiduciali		χ^2 dev.	χ^2 eter.
A : O	Vizio mitralico ♂	1,53	1,97	1,18	10,545 ⁺⁺⁺	—
	Vizio mitralico ♀	1,52	1,83	1,26	19,435 ⁺⁺⁺	—
	Totali	1,52	1,77	1,31	29,980 ⁺⁺⁺	0,004
	Vizi totali ♂	1,65	2,10	1,29	16,607 ⁺⁺⁺	—
	Vizi totali ♀	1,53	1,82	1,28	22,805 ⁺⁺⁺	—
	Totali	1,57	1,88	1,36	39,165 ⁺⁺⁺	0,247
B : O	Vizio mitralico ♂	1,36	2,05	0,91	2,225	—
	Vizio mitralico ♀	1,78	2,09	1,56	17,626 ⁺⁺⁺	—
	Totali	1,52	2,04	1,51	18,690 ⁺⁺⁺	1,161
	Vizi totali ♂	1,42	2,06	0,97	3,224	—
	Vizi totali ♀	1,73	2,23	1,33	17,397 ⁺⁺⁺	—
	Totali	1,63	2,05	1,29	19,916 ⁺⁺⁺	0,705
AB : O	Vizio mitralico ♂	1,39	2,52	0,77	1,173	—
	Vizio mitralico ♀	1,69	2,52	1,12	6,497 ⁺⁺	—
	Totali	1,59	2,22	1,14	7,391 ⁺⁺	0,279
	Vizi totali ♂	1,44	2,51	0,62	1,636	—
	Vizi totali ♀	1,64	2,40	1,11	6,440 ⁺⁺⁺	—
	Totali	1,52	2,09	1,11	7,712 ⁺⁺	0,364

II. *Suddivisione dei pazienti secondo il sesso.* Nel già citato studio clinico-statistico dello stesso campione di pazienti, era stata osservata una distribuzione dei sessi fra i malati significativamente disomogenea, per un eccesso di femmine, 62%, rispetto ai maschi, 38%. Per questo motivo sono stati studiati i confronti A : O, B : O e AB : O risultati significativamente devianti nella elaborazione testé presentata, separatamente per i due sessi e globalmente per tutti i pazienti, calcolando, come al solito, i rischi relativi combinati, i loro limiti fiduciali e la significatività della deviazione dall'unità; inoltre è stata valutata la significatività della eterogeneità fra i campioni relativi ai sessi, quale ipotetica stima appunto della differenza fra essi per quanto concerne i rapporti con la malattia in esame. Questo procedimento è stato seguito per gli individui affetti da vizio mitralico separatamente e per tutti i malati senza

distinzione di sede del vizio stesso. I risultati appaiono nella Tab. 4. Le conclusioni che le analisi eseguite permettono di trarre sono semplici: i rischi relativi per i singoli campioni sono tutti concordemente devianti dall'unità in senso positivo, anche se tale deviazione non risulta sempre significativa; i rischi combinati appaiono invece tutti devianti in modo altamente significativo. La valutazione della eterogeneità entro ogni coppia di campioni non raggiunge mai la significatività statistica, ciò che potrebbe indicare che non sussistono differenze reali fra i due sessi nella suscettibilità alla malattia in relazione ai fenotipi gruppoematici, e che la variabilità dei valori del χ^2 della deviazione è determinata da cause contingenti e casuali di campionamento, non ultime le dimensioni stesse dei campioni. Si sottolinea il contrasto creatosi fra la rilevazione ora descritta e quanto era stato osservato in altra sede in merito alla morbilità per i due sessi, morbilità che — per ripetere il concetto — era significativamente più alta nelle femmine.

III. Suddivisione dei pazienti secondo il trattamento terapeutico. Gli stessi rapporti fra gruppi sanguigni e valvulopatie acquisite, sono stati studiati anche tenendo conto del trattamento terapeutico, che è anche il procedimento diagnostico subito, precisamente distribuendo tutti i malati senza distinzione del tipo di valvulopatia nelle due classi, trattamento chirurgico e trattamento medico, come appare nella Tab. 5.

Tab. 5. Distribuzione dei pazienti secondo il gruppo sanguigno ed il tipo di trattamento terapeutico

Gruppo sanguigno	Trattamento	
	Medico	Chirurgico
A	140	359
B	39	92
AB	9	40
O	123	245
Totale	311	736

Tale procedimento è stato seguito affinché sia conforme e confrontabile con quello di altri Autori (Buckwalter J. A. et al., 1962). Le analisi eseguite sono esattamente sovrapponibili a quelle relative alla distribuzione per sesso, descritte quindi nel paragrafo precedente, ed i risultati sono presentati nella Tab. 6. Le conclusioni che si possono trarre ripetono anche in questo caso l'assenza di una eterogeneità significativa fra le due classi, cioè di sostanziali differenze nella suscettibilità alla malattia per i due gruppi di pazienti.

IV. Suddivisione dei pazienti secondo l'anamnesi. Effettuando una suddivisione di questo genere secondo i criteri precedentemente esposti, si ottengono tre classi di pazienti, distinte rispettivamente dalla presenza nella anamnesi patologica di epi-

Tab. 6. Suddivisione dei pazienti secondo il tipo di trattamento

Confronto	Tipo di trattamento	x	Limiti fiduciali		χ^2 dev.	χ^2 eter.
A : O	Medico	1,38	1,76	1,07	6,545 ⁺⁺	—
	Chirurgico	1,66	1,67	1,63	32,433 ⁺⁺⁺	—
	Totale	1,56	1,68	1,36	37,542 ⁺⁺⁺	1,436
B : O	Medico	1,46	2,12	1,00	3,916 ⁺	—
	Chirurgico	1,73	2,24	1,33	16,936 ⁺⁺⁺	—
	Totale	1,64	2,03	1,32	20,321 ⁺⁺⁺	0,531
AB : O	Medico	1,06	2,05	0,55	0,029	—
	Chirurgico	1,88	2,71	1,30	11,270 ⁺⁺⁺	—
	Totale	1,64	2,27	1,19	9,107	2,192

Tab. 7. Distribuzione dei pazienti secondo il gruppo sanguigno ed i precedenti anamnestici

Gruppo sanguigno	Anamnesi		
	RAA	Tonsilliti	Nulla
A	171	139	199
B	41	37	53
AB	16	10	24
O	146	82	140
Totale	374	268	416

Tab. 8. Suddivisione dei pazienti secondo l'anamnesi

Confronto	Classi anamnestiche	x	Limiti fiduciali		χ^2 dev.	χ^2 eter.
A : O	RAA	1,32	1,63	1,05	5,886 ⁺	—
	Tonsilliti	1,92	2,21	1,26	12,980 ⁺⁺⁺	—
	Nulla	1,61	1,99	1,29	17,201 ⁺⁺⁺	—
	Totale	1,51	1,74	1,32	34,008 ⁺⁺⁺	1,929
B : O	RAA	1,29	1,85	0,90	1,940	—
	Tonsilliti	2,07	3,10	1,39	12,717 ⁺⁺⁺	—
	Nulla	1,74	2,42	1,24	10,696 ⁺⁺⁺	—
	Totale	1,65	2,04	1,34	22,243 ⁺⁺⁺	3,108
AB : O	RAA	1,26	2,16	0,74	0,731	—
	Tonsilliti	1,41	2,76	0,72	0,988	—
	Nulla	1,97	3,13	3,13	8,46 ⁺⁺	—
	Totale	1,59	2,17	1,16	8,492 ⁺⁺	1,680

sodi di reumatismo articolare acuto conclamato, dalla ricorrenza di tonsilliti acute, e dalla assenza delle due eventualità di cui sopra (Tab. 7). Le tre classi sono state trattate allo stesso modo dei confronti relativi alla distribuzione dei pazienti secondo il sesso e secondo il trattamento studiati nei paragrafi precedenti. I risultati ottenuti sono presentati nella Tab. 8, conforme anche essa per struttura alle due precedenti. Le tre classi risultano non significativamente eterogenee, prospettandosi così l'ipotesi che i precedenti anamnestici studiati non determinino una significativa variabilità dell'intensità di associazione della malattia con i gruppi sanguigni.

Discussione e conclusione

In merito ai risultati ottenuti nella presente ricerca ed alle interpretazioni via via prospettate, è opportuno fare alcune considerazioni ed esprimere certe riserve. Anzitutto — riferendosi al primo paragrafo — sembra dimostrato, per il materiale in esame, che il gruppo sanguigno O esercita una selezione positiva nella popolazione generale per quanto si riferisce alle valvulopatie reumatiche, determinando per gli individui di tale gruppo una minore suscettibilità alla malattia. Tale selezione, oltre che univoca, sembra avere anche la stessa intensità nei due sessi, come risulta nel secondo paragrafo, e la maggior frequenza di femmine fra i malati appare un fenomeno verificantesi nonostante la uniformità di questa selezione.

L'ultima osservazione tuttavia, e anche quelle effettuate nei paragrafi seguenti, sono suscettibili di fondate riserve. Infatti, per attribuire un significato reale all'assenza o alla natura di eventuali differenze concernenti i rapporti fra gruppi sanguigni e valvulopatie reumatiche fra le diverse classi confrontate — i due sessi, i tipi di trattamento, i precedenti anamnestici — bisognerebbe presupporre che nel determinare le differenze valutate dall'analisi della eterogeneità intervenisse il solo fattore che distingue le classi e non, contemporaneamente con esso, altre variabili casuali di campionamento e di dimensioni, come invece accade. Risulta pertanto molto difficile attribuire alle variabili casuali o alla variabile reale il peso maggiore nella determinazione del risultato ottenuto, considerando che le prime sono molto difficilmente valutabili. Tuttavia studi di questo genere non sono forse da considerarsi errati già nell'impostazione o, a priori, inutili, in quanto qualora fossero ripetuti su materiali diversi potrebbero dare nell'insieme una indicazione da ritenersi significativa per il fatto che è molto difficile che le variabili casuali agiscano sempre nello stesso senso.

Il confronto fra le tre classi anamnestiche descritto nel paragrafo quarto merita un commento particolare. Nel caso della presente ricerca infatti è stato osservato che tali classi non sono significativamente eterogenee fra loro, ma — a parte le difficoltà interpretative già esposte — bisogna tenere presente che le anamnesi patologiche furono indagate limitatamente ad episodi di reumatismo articolare acuto conclamato o a ripetute tonsilliti acute, e che non è pertanto possibile escludere che le anamnesi mute a questo riguardo lo siano anche per i numerosi possibili fatti pato-

logici — foci infettivi — che potrebbero ragionevolmente avere un peso nella patogenesi reumatica. Le tre classi, dunque, potrebbero anche non essere distinguibili dal punto di vista anamnestico, come realmente le analisi eseguite dimostrerebbero.

In conclusione, nonostante le difficoltà incontrate specialmente nella seconda parte di questa ricerca e nonostante le riserve esposte, a nostro parere sembra utile che indagini di questo genere siano ripetute su altri materiali, in quanto potrebbero avere una particolare importanza nel chiarimento del problema biologico delle associazioni fenotipiche. Se infatti uno dei meccanismi possibili delle associazioni stesse è quello della analogia immunologica fra le strutture organiche responsabili della specificità emogruppale e gli agenti etiologici — per limitarsi alle malattie infettive — potrebbe accadere che si riscontrasse una associazione con i gruppi sanguigni più intensa per le complicità cliniche di una malattia infettiva rispetto alla associazione manifestata dalla malattia di base. Si intende che per verificare questa, che è una semplice ipotesi di lavoro, occorre che si verifichino diverse circostanze favorevoli, per esempio che le complicazioni cliniche della entità nosologica in causa siano bene distinguibili fra loro, ma soprattutto occorre che siano impostate numerose ricerche su materiali diversi e che le conclusioni vengano tratte dall'insieme di esse.

Riassunto

Uno studio dei rapporti fra valvulopatie reumatiche ed i gruppi sanguigni del sistema ABO è condotto in un campione di 1047 pazienti, distribuiti, secondo la località di origine, in 10 aree diverse. Con una prima analisi, eseguita tenendo conto di tale distribuzione, si evidenzia una associazione negativa ed altamente significativa delle valvulopatie reumatiche con il gruppo O rispetto a tutti gli altri fenotipi gruppomematici singolarmente o globalmente considerati, ed inoltre si dimostra che non esiste una eterogeneità significativa fra le aree. Successivamente un analogo procedimento viene applicato distribuendo tutti i pazienti secondo il sesso, secondo il trattamento terapeutico subito (medico o chirurgico) e secondo i precedenti anamnestici (RAA conclamato, ripetuti episodi di tonsillite acuta, anamnesi muta). In questa seconda parte risulta confermata l'associazione della malattia con i gruppi A, B e AB rispetto al gruppo O, ma non si evidenzia alcuna eterogeneità fra le classi ottenute dalle distribuzioni descritte.

Bibliografia

- ADDIS G. J.: Blood groups in acute rheumatism. *Scot. Med. J.*, 4, 547-548, 1959.
BONVINI E.: Gruppi sanguigni e malattie dell'infanzia. *Minerva Pediat.*, 14/11, 295-305, 1962.
BUCKWALTER J. A., NAIFEH G. S., AUER J. E.: Rheumatic fever and the blood groups. *Brit. Med. J.*, 5311, 1023-1027, 1962.
CLARKE C. A.: Secretor factor in rheumatic fever. *Genetics and rheumatic diseases. Brit. Med. J.*, i, 627-628, 1962.
-

- , MC CONNELL R. B., SHEPPARD P. M.: ABO blood groups and secretor character in rheumatic carditis. *Brit. Med. J.*, 1, 21-23, 1960.
- GRESSERI A., CANTONE A.: Recenti acquisizioni in tema di sostanze gruppospecifiche. Raccolta di pubblicazioni Chimiche, Biologiche e Mediche. Vol. III, 1960. Ist. Carlo Erba per ricerche terapeutiche.
- GLYNN L. E., HOLBOROW E. J.: Relation between blood groups, secretor status and susceptibility to rheumatic fever. *Arthritis and rheumatism*, 4, 203-207, 1961.
- — *J. Path. Bact.*, 64, 775, 1962.
- HALDANE G. B. S.: The estimation and significance of the logarithm of a ratio of frequencies. *Ann. Hum. Genet.*, 20, 309-311, 1956.
- HAVERKORN M. J., GOSLINGS W. R. O.: secretor status of *Streptococcus pyogenes* group A carriers and patients with rheumatic heart disease or acute glomerulonephritis. *Brit. Med. J.*, 31, 542-543, 1963.
- HOOJER W. L.: Blood groups in rheumatic carditis. *Brit. Med. J.*, 1, 565-566, 1960.
- KHATTAB T. M., ISMAIL A. A.: ABO blood groups in relation to rheumatic heart disease. *J. Egypt. Med. Ass.*, 43, 431-445, 1960.
- LI C. C.: Genetic methods for epidemiological investigations. A synthesis. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 91, 806-812, 1961b.
- MAXTED G. R.: The incidence of the four main blood groups in rheumatic heart disease. *Arch. Dis. Chil.*, 15, 181-183, 1940.
- SARTOR V., FRASER R. S.: ABO blood groups in patients with congenital and rheumatological valvular heart disease. *Canada Med. Ass. J.*, 90/6, 428-429, 1964.
- SERRA A.: Considerazioni intorno alla metodologia della ricerca sull'associazione fenotipica tra gruppi sanguigni e malattie nelle popolazioni umane. *A. Ge. Me. Ge.*, 7, suppl. 2, 158-175, 1958.
- Poliformismo fenotipico del sistema antigenico ABO e recettività differenziale alle malattie. Aspetti biometrici e biologici. *Riv. Emoterp. Immunoemat.*, 7, 269-289, 1960.
- WOOLF B.: On the estimating the relation between blood groups and disease. *Ann. Hum. Genet.*, 19, 251-253, 1955.

SUMMARY

A study on the relationships between rheumatic valvular heart diseases and the ABO blood groups has been carried-out on a sample of 1,047 patients distributed, according to their origin, in 10 different areas. A first analysis, accomplished on the basis of this distribution, indicates a highly significant negative association of rheumatic valvular affections with group O, in comparison with all other blood group phenotypes, both singularly or totally considered. It is also shown that no significant heteroge-

neity exists among the areas. Subsequently, a similar procedure is applied by distributing all the patients according to sex, received therapy (medical or surgical) and previous anamnesis (acute rheumatic fever, repeated acute tonsillitis, no signs). This second part confirms the association of the condition with A, B and AB blood groups, but no heterogeneity is demonstrated among the different classes of the second distribution.

RÉSUMÉ

Une étude sur les rapports entre affections rhumatiques des valvules et groupes sanguins du système ABO a été conduite sur un échantillon de 1047 malades distribués, d'après leur origine, en 10 régions différentes. Une première analyse, effectuée en tenant compte de

cette distribution, indique une association négative très significative avec le groupe O, en rapport avec tous les autres phénotypes de groupes sanguins, considérés soit singulièrement, soit complexivement. L'on démontre aussi qu'il n'y a pas d'hétérogénéité significative parmi

les diverses régions. Un procédé analogue est ensuite appliqué distribuant tous les malades d'après leur sexe, le traitement reçu (médical ou chirurgical) et leur précédents anamnestiques (R.A.A., angine aiguë, aucun signe). Cette

deuxième analyse confirme l'association de la maladie avec les groupes A, B et AB, mais n'indique aucune hétérogénéité parmi les classes de cette deuxième distribution.

ZUSAMMENFASSUNG

An einer Gruppe von 1047 Patienten, welche ihrem Herkunftsort entsprechend in 10 verschiedene Gebiete eingeteilt wurden, fanden Untersuchungen über den Zusammenhang zwischen rheumatischen Herzklappenleiden und den Blutgruppen des ABO-Systems statt. Bei der ersten Untersuchung wurde der geographischen Einteilung Rechnung getragen. Dabei trat eine negative und äußerst bedeutsame Assoziation der rheumatischen Herzklappenleiden mit der Blutgruppe O gegenüber allen anderen einzeln oder global betrachteten Blutgruppenphänomenen zutage. Zugleich zeigte es sich, daß keine wesentliche Heterogenität zwischen den verschiedenen Gegenden besteht.

Bei dem zweiten ähnlichen Versuch wurden die Patienten je nach ihrem Geschlecht, je nach der bisherigen — klinischen oder chirurgischen — Behandlung und je nach ihrer Anamnese (diagnostisch einwandfreier akuter Gelenkrheumatismus, wiederholte akute Mandelentzündungen, unauffällige Anamnese) eingeteilt. Dabei bestätigte sich die Assoziation des Leidens mit den Blutgruppen A, B und AB im Gegensatz zur Blutgruppe O, aber es war keinerlei Heterogenität zwischen den durch die obengenannten Einteilungen erhaltenen Klassen festzustellen.