

CLINICA MEDICA GENERALE DELLA R. UNIVERSITA' DI ROMA

Direttore: Prof. CESARE FRUGONI

Prof. GINO MELDOLESÌ

Aiuto e libero docente

CLINICA E PATOGENESI DELLA DISTROFIA MUSCOLARE PROGRESSIVA

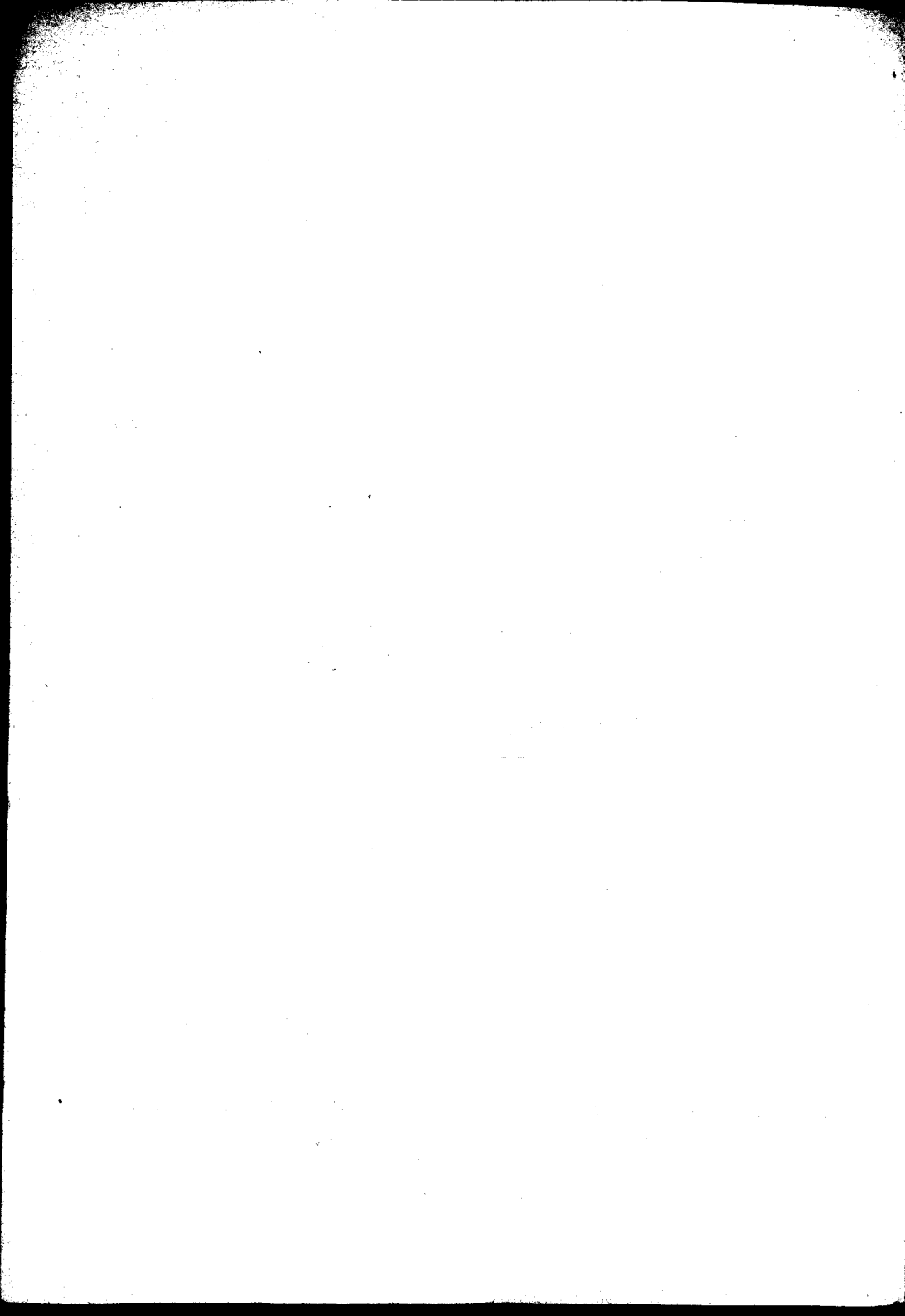
(MIODISTROFIA IDIOPATICA PROGRESSIVA)

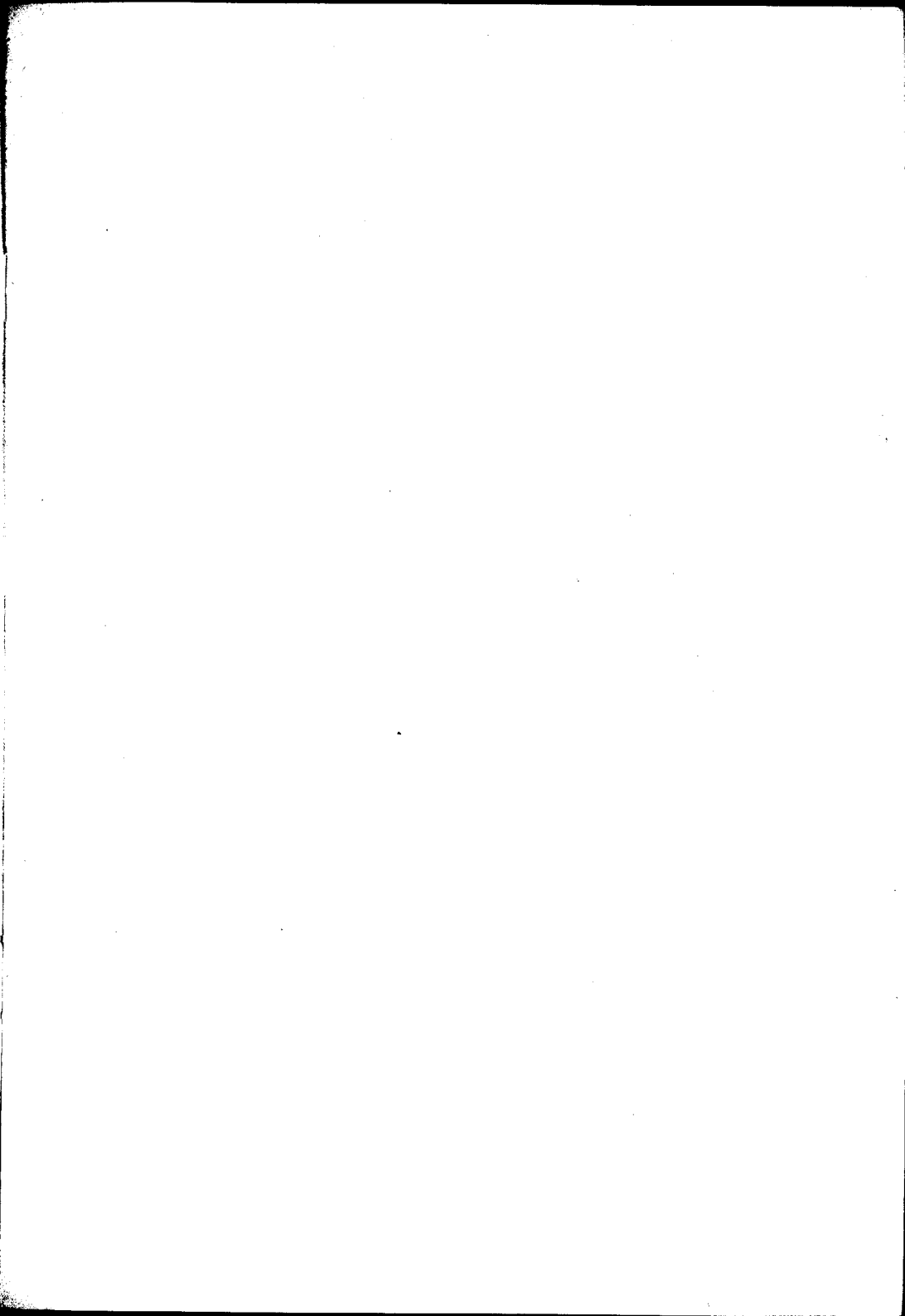
(Estratto dalle "Forze Sanitarie" - 1936-XIV)

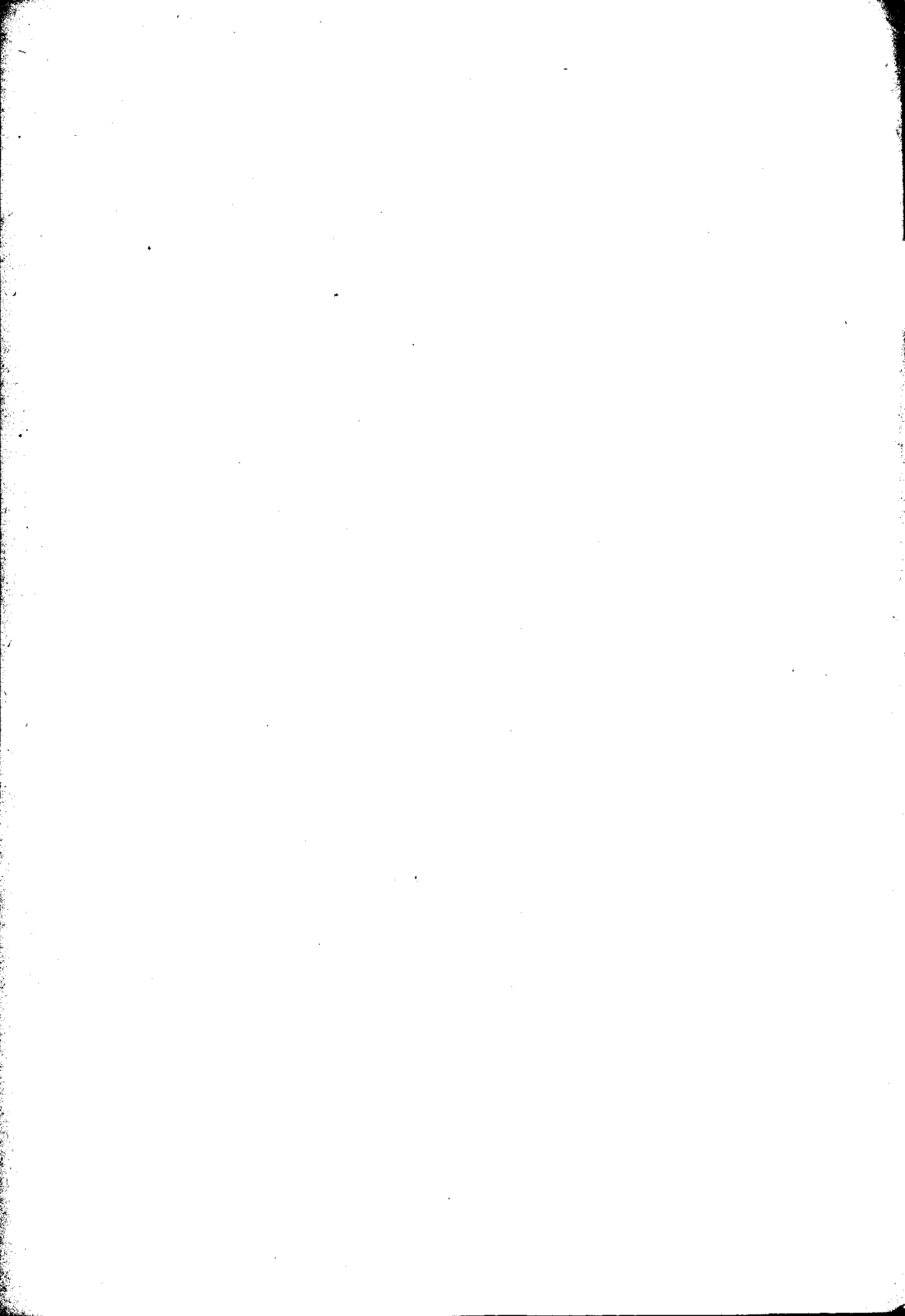
Man
B
56
—
90



STABILIMENTO TIPOGRAFICO "EUROPA",
ROMA - VIA DELL'ANIMA, 46







CLINICA MEDICA GENERALE DELLA R. UNIVERSITA' DI ROMA

Direttore: Prof. CESARE FRUGONI

Prof. GINO MELDOIESI

Aiuto e libero docente

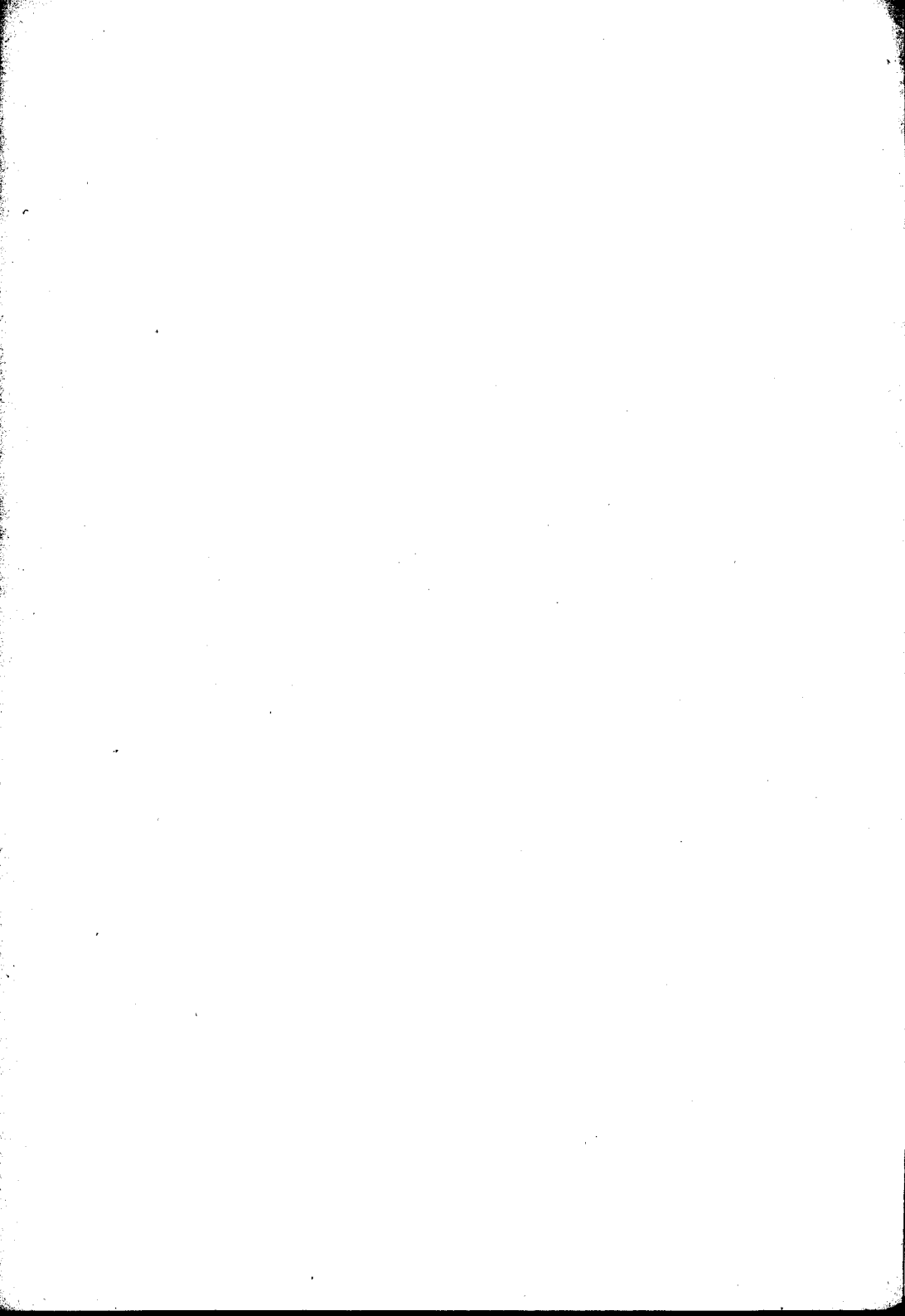
CLINICA E PATOGENESI DELLA DISTROFIA MUSCOLARE PROGRESSIVA

(MIODISTROFIA IDIOPATICA PROGRESSIVA)

(Estratto dalle "Forze Sanitarie" - 1936-XIV)



STABILIMENTO TIPOGRAFICO "EUROPA",
ROMA - VIA DELL'ANIMA, 46



Pochi problemi, forse, hanno fin dagli inizi tanto profondamente interessato e, fino ai nostri giorni, con tanta insistenza cimentato delle loro difficoltà l'animo dei ricercatori, come quelli posti dalla distrofia muscolare progressiva: la sua individualizzazione clinica è ancora controversa; la patogenesi completamente oscura; le possibilità di terapia praticamente nulle.

Per quanto sia ormai abbastanza estesa la tendenza di isolare la distrofia muscolare progressiva da tutte le altre forme miodistrofiche di origine nervosa, esiste pur sempre un certo numero di AA., non ultimo il MATTIROLI nel trattato del CECONI, i quali, seguendo ancora l'indirizzo di ERB, vedono in ogni miodistrofia una malattia a sostrato anatomico di lesione nervosa, le cui conseguenze funzionali possono risultare più o meno evidenti da caso a caso, e dar luogo a complessi sintomatici diversi, in alcuni casi di pura e semplice miopatia, in altri di forma francamente neurogena, in altri ancora a sfumature le più varie e le più diverse, fra le quali la forma di Werdnig-Hoffmann vorrebbe a rappresentare un singolare anello di congiunzione.

Ma anche se restiamo nel campo dei più convinti neurogenisti, neppure qui vediamo unità di apprezzamento e di interpretazione in rapporto ai diversi tipi di miopatia (pseudo-ipertrofica, atrofica, facio-scapolo-omerale, giovanile, ecc.), considerandoli alcuni altrettante varietà di una stessa forma, altri invece, p. e. DAWIDENKOW, facendo di ognuna una particolare forma morbosa, diversa per origine, per decorso, per evoluzione, per gravità di prognostico ed anche per patogenesi, avendo secondo l'A., per ognuna di esse, diverso valore il fattore credo-famigliare.

Se passiamo poi al problema patogenetico, esistono discordanze ancor maggiori fra i diversi AA. Secondo alcuni, alterazione muscolare idiopatica non meglio definita (CHARCOT); secondo altri, lesioni nervose corticali (DUCHENNE), diencefaliche (FOIX e MARINESCO, D'ANTONA) oppure delle vie di trasmissione (KRAMER), fino alle terminazioni intramuscolari (KUMOV), oppure, infine, del sistema autonomo nelle sue diverse

sezioni (KEN KURÉ). Altri infine parlano di alterazioni neuroendocrine diverse (CURSCHMANN, GIUGNI, LEITER), oppure di alterazioni eredo-displasiche limitate o alla sola muscolatura (OPPENHEIM), oppure più estese, coinvolgenti anche altri sistemi, e particolarmente quello osseo (MERLE e LAPOINTE); altri infine, più modernamente (SCHITTENHELM) errori metabolici, la cui esistenza affiora in recentissime ricerche, senza che ne siano ancora chiari né il significato né le possibilità di interpretazione; disturbi del ricambio della creatina e dei glicidi (SLAUK e KOSTAKOW).

Quanto alla terapia, nessun risultato pratico dai più diversi tentativi, mossi dai più diversi concetti patogenetici: terapia fisica (ginnastica, massaggi, applicazioni elettriche delle diverse forme di correnti; diatermia, marconiterapia, ecc.); eccitanti muscolari (fisiostigmina); farmaci del sistema nervoso autonomo (KEN KURÉ); ormoni diversi; estratti di organi diversi. Altrettanto dicasi, anche a nostra esperienza, per la glicocolle, recentemente proposta da THOMAS.

Tale lo stato delle conoscenze all'inizio delle nostre ricerche, eseguite su 63 casi, appartenenti alle varietà diverse di miopatia, raccolti nel lasso di nove anni. I primi risultati dei nostri studi sono stati comunicati alla R. Accademia medica di Roma nel 1933; le prime conclusioni, alla stessa Accademia nel giugno 1935 ed alla Accademia Medica Lancisiana nel luglio dello stesso anno: l'esperienza di 47 casi è stata raccolta in una monografia dello stesso anno, e riassunta in una comunicazione al 34° congresso della società italiana di medicina interna in Bologna (1935).

Riassumiamo i risultati delle nostre osservazioni cliniche e sperimentali.

Definizione ed unità clinica della distrofia muscolare progressiva. — Le nostre ricerche portano ad affermare la precisa e definita personalità clinica della distrofia muscolare progressiva, nettamente distinta dalle altre forme miodistrofiche non idiopatiche e la sua unità in

confronto ai diversi quadri sintomatici descritti dai diversi AA. come altrettante forme distinte (forma pseudo-ipertrofica, atrofica, giovanile, facio scapolo-omerale, ecc.) le quali invece rappresentano solamente altrettante varietà, in quanto riposano tutte su di un unico sostrato anatomico, unico tanto come lesione elementare, quanto come distribuzione. La *lesione elementare* si caratterizza per la presenza contemporanea, in uno stesso fascicolo muscolare, di fibre ipertrofiche, di fibre atrofiche e di fibre normali: in uno stesso muscolo colpito dalla malattia, la lesione non è mai totalitaria, bensì tipicamente fascicolare: fascicoli del tutto normali accanto a fascicoli con alterazioni di tipo, di gravità, di entità, ed anche di età diversi. Alla caratteristica eterogeneità anatomica del muscolo miopatico fa riscontro una caratteristica eterogeneità funzionale, che noi abbiamo potuto dimostrare per mezzo di determinazioni:

a) di *durezza* e di *elasticità* in riposo: nella miopatia, se si prendono in esame zone diverse di uno stesso muscolo compromesso, si ottengono valori diversi per tipo ed entità: all'infuori della miopatia invece, durezza ed elasticità in riposo rappresentano delle vere e proprie costanti non solo in uno stesso muscolo, ma anche, grosso modo, per tutti i muscoli di uno stesso soggetto;

b) di *plasticità*, anche sotto novocaina: nella miopatia, le curve di deformazione sono singolari, tipiche e caratteristiche nella loro irregolarità;

c) di *eccitabilità*: la cronassimetria dimostra normale il nervo tanto sul tronco quanto sul punto motore: anormale il muscolo, con singolari caratteri di eterogeneità; alcune fibre ipoeccitabili, altre normali, altre infine ipereccitabili (reazione miopatica da me descritta).

La *distribuzione* delle lesioni muscolari, agli stessi esami strumentali (determinazioni di durezza e di elasticità in riposo; sclerometria semplice e sotto novocaina; cronassimetria) si presenta alle nostre ricerche, in ogni caso di miopatia, a qualsiasi varietà clinica appartenga, come tipicamente *sistemica*, e non già limitata a quei muscoli o gruppi muscolari le cui alterazioni macroscopiche e funzionali caratterizzano la forma; anche muscoli apparentemente indenni sono, più o meno gravemente, compromessi. Forme ad inizio dal cinto scapolare mostrano sempre alterazioni caratteristiche ai muscoli degli arti inferiori, anche quando questi sembrano apparentemente, indenni e in perfetta efficienza: altrettanto dicasi per i muscoli degli arti superiori nelle forme ad inizio dal cinto pelvico: alterazioni dei muscoli del volto sono pure costanti, per quanto non visibili, in

tutti i casi; e non solamente in quelli appartenenti alla varietà facio-scapolo-omerale.

Noi possiamo perciò affermare che la sintomatologia caratteristica di ogni varietà clinica della distrofia muscolare progressiva non rappresenta, se non una singolare accentuazione, in questo od in quel territorio di preferenza, di un'alterazione sistemica della muscolatura striata, la quale è fondamento ad ogni miopatia. Questo ci dà ragione della notevole frequenza, con cui, in pratica, si incontrano forme di passaggio fra le diverse varietà.

Evoluzione. — Le nostre ricerche dimostrano che: 1) non risponde a realtà il paradigma tradizionale, secondo il quale le alterazioni miopatiche iniziano alle radici degli arti e, di qui, diffondono in senso centrifugo: una delle localizzazioni più precoci della miopatia si verifica alla muscolatura della volta plantare, onde la precoce tendenza al piede cavo: altrettanto precoce la localizzazione ai muscoli vertebrali, causa alle viziature di portamento; 2) pur nella loro sistematicità, le lesioni da miopatia preferiscono, almeno sugli inizi, i muscoli a funzione prevalentemente statica e ad attività lenta continua (i muscoli p. e. che contribuiscono alla statica della stazione eretta); i muscoli a funzione dinamica, rapida, variabile (p. e. i muscoli piccoli delle mani) solo raramente o tardivamente appaiono compromessi. I muscoli a funzione rapida ed i muscoli a funzione lenta differiscono per un diverso contenuto di mioglobina: poveri i primi, ricchi gli altri; 3) la scala delle diversità di contenuto in mioglobina dei diversi muscoli in uno stesso individuo (studiate, per mio consiglio da ANNA DE ORCHI nel cadavere) ricalca esattamente la scala di frequenza delle lesioni muscolari precoci da miopatia. Io ho dimostrato che il diaframma, compromesso solo in casi gravissimi ed inoltrati nella sua porzione anteriore, a scarso tenore mioglobinico, lo è frequentissimamente, anche in casi di media gravità, nella porzione posteriore lombare, ed altissimo tenore in mioglobina: di qui la facilità alle bronco-polmoniti ipostatiche nei miopatici.

Malgrado tutto però, nessun muscolo va considerato immune dalla possibilità di lesione miopatica: casi di eccezione possono veder colpiti p. e. i muscoli oculari, i muscoli del laringe, i muscoli lisci, ecc.

Condizioni anatomiche e funzionali dei diversi organi e apparati. — Le nostre ricerche mettono in evidenza che:

1) Non esiste un *tipo morfologico* prevalente nei miodistrofici.

2) Malgrado la contraria affermazione di molti AA. (MARQUARDT, P. MARIE ed altri), *alterazioni ossee* non sono frequenti: si riscontrano quasi esclusivamente nei casi ad inizio precoce, quando il processo di ossificazione, non sufficientemente inoltrato, può esser stato sfavorevolmente influenzato, in via secondaria, dallo stato di carenza e di distrofia generale.

3) Costante invece è una singolare *gracilità dei ligamenti*, di natura distrofica, specialmente in corrispondenza delle grandi articolazioni; gracilità in conseguenza della quale esiste una caratteristica *laschezza*, la quale consente ad una trazione, anche modica, sull'arto di allontanare fra loro i capi articolari (p. e. alla spalla) in tale misura da potersi percepire mediante un comune controllo radiografico. Si tratta di una alterazione caratteristica della distrofia muscolare progressiva, che noi abbiamo per primi descritta, che si riscontra fin dai casi inizialissimi, a muscolatura ancor valida o addirittura subnormale: ed è quindi indipendente dallo stato funzionale di questa e dalla maggiore o minore resistenza da essa opposta alla trazione. Di fatto non si osserva nelle altre forme miodistrofiche non idiopatiche (p. e. neurogene), neppure in presenza di gravi distruzioni muscolari. A nostro avviso, la sua presenza ha valore di sintoma per la diagnosi di casi iniziali, o, comunque, oscuri.

4) Nulla di caratteristico all'*apparato respiratorio*.

5) Una *lesione miocardica* non è rara, per quanto non costante, nei casi avanzati o, comunque gravi. Noi abbiamo però dimostrato che essa *trova sempre, nell'anamnesi e nell'esame obiettivo, fatti sufficienti a spiegarne l'origine* in un comune processo infettivo: lo stato distrofico generale favorirebbe forse l'impianto di tali lesioni e ne aggraverebbe l'evoluzione; solo in casi eccezionali è possibile affermare un'alterazione miodistrofica della muscolatura cardiaca.

6) Mai modificazioni caratteristiche di *crasi sanguigna*, né segni di *alterazioni renali*.

7) I *reflessi tendinei*, spesso non provocabili ai comuni metodi, anche in casi recenti, sono invece sempre facilmente evidenziazibili, anche nei casi più gravi ed avanzati, quando, come noi abbiamo fatto, si usi la tecnica elettromiografica: questo prova che la scomparsa dei riflessi tendinei nei miopatici non dipende da alterazione dell'arco diastaltico in qualche suo punto, ma è solo apparente: l'apprezzamento di essi è infatti spessissimo praticamente impossibile ai comuni metodi ispettivi; la insufficiente muscolatura, alterata dal processo miopatico, oppure fatti di asinerzia funzionale

dei muscoli dovuti alla irregolare distribuzione delle alterazioni stesse, impediscono che, allo stimolo riflesso, segua un effetto meccanico praticamente visibile.

Queste nostre ricerche tolgono valore ad uno degli argomenti preferiti e di maggior peso per i neurogenisti, a sostenere l'origine neurogena della distrofia muscolare progressiva: la precoce scomparsa dei riflessi.

8) Per quanto non rare nella letteratura, ed anche nella nostra casistica personale le associazioni fra miopatia ed endocrinopatie, non si può in alcun modo affermare che nelle forme comuni di distrofia muscolare progressiva le *alterazioni endocrine* siano costanti, come vorrebbero alcuni AA., e neppure, a nostra esperienza, frequenti. In genere, il comportamento del timo appare ai nostri esami sempre normale; come pure normali la tiroide, le gonadi, le paratiroidi, le surrenali. L'epifisi, anche in bambini impuberi, l'abbiamo trovata spesso alterata (calcificata). Solo l'ipofisi è in moltissimi dei nostri casi compartecipe, tanto in senso ipo — quanto in senso iper —: esistono dei casi però in cui l'ipofisi si presenta perfettamente normale, tanto funzionalmente, quanto anche istologicamente, come p. e. in un nostro malato giunto al controllo anatomico. A questo proposito anzi va chiarito che una risposta metabolica anomala agli alimenti (a. d. s.), diminuita cioè o magari anche, come spesso, assente, in un miopatico può essere presa in considerazione solo nel caso in cui si possa escludere l'influenza del mancato assorbimento dei prodotti di scissione proteica per insufficiente capacità digestiva, quando cioè l'alterazione rimanga evidente anche dopo aver normalizzato i processi digestivi, somministrando, colla colazione di prova, una sufficiente dose di fermenti pancreatici (A. M. DE ORCHI).

9) Alterazioni della *funzione digestiva* sono costanti, complesse e di grandissima importanza, come le nostre esperienze hanno messo in evidenza.

La *funzione gastrica* è spesso alterata: in casi avanzati, pur con normale motilità, si atteggia spesso ad ipercloridria ed anche, talora, ad iperchilia; raramente ad achilia.

Il *succo duodenale* è spesso acido: talora con presenza di leucociti e di muco (duodenite dei casi gravi).

Una compartecipazione precoce al processo miodistrofico da parte della tonaca muscolare del duodeno, anatomicamente dimostrataci dal reperto anatomico-patologico di un nostro caso, spiega la genesi di un singolare quadro radiologico, tipico di moltissimi casi di distrofia muscolare progressiva, nel quale le immagini delle

valvole conniventi appaiono tenui, alterate di forma (a barbe di penna, spesso anche a direzione esclusivamente longitudinale) e talora mancano addirittura, mentre si accompagnano singolari fatti discinetici: spasmi minimi nella porzione sopra-mesocolica (da acidità del contenuto duodenale) mentre la porzione sotto-mesocolica del duodeno appare nettamente atonica.

Spesso fatti discinetici si osservano anche nello svuotamento della colecisti: svuotamento spontaneo, senza l'intervento di stimoli, mentre la prova di MELTZER riesce spesso negativa, malgrado l'integrità anatomica della colecisti ed il suo normale potere di concentrazione della bile (bile densa, ipercolorata).

Normale la biligenesi epatica. Nessuna alterazione anatomica del tessuto epatico.

Caratteristiche le alterazioni da noi messe in evidenza a carico del *pancreas*: frequenti, però di gravità non eccessiva, per la funzione insulare; costanti, e spesso gravissime, per la secrezione esterna.

Moltissimi miopatici dimostrano evidenti disturbi del ricambio glicidico: tasso glicemico più o meno elevato; prove da carico di glucosio non normali, tanto alla tecnica comune quanto alla prova di STAUB, con curve da diabete più o meno leggero; tendenza acidotica più o meno marcata (frequenti crisi di acetonuria; riserva alcalina abbassata).

Notevoli e caratteristiche, presenti costantemente in tutti i casi (nessuno escluso anche se lievissimo od iniziale) sono invece le alterazioni, da noi descritte, a carico della *funzione esterna del pancreas* alterazioni che, fin dagli inizi si manifestano attraverso:

- a) - una costante assenza di indacano nelle urine;
- b) - una aumentata velocità di transito dal duodeno alla valvola ileo-cecale: diarrea ipochilica, coperta da una pigra attività motoria del colon;
- c) - segni coprologici di dispepsia pancreatica: quantità delle feci abnorme; creatorrea, sia pur microscopica; coefficiente di ZOJA aumentato per anomala digestione dei grassi;
- d) - una spiccata deficienza nell'attività fermentativa del succo duodenale.

L'alterazione dell'attività digestiva del succo pancreatico, appare ai nostri studi globale nei casi gravissimi, parziale nei casi comuni. Di solito, la attività amilolitica è risparmiata, talora perfino esaltata; l'attività lipolitica è evidentemente compromessa solo nei casi di notevole distrofia generale; l'attività triptica invece è alterata in tutti i casi, nessuno escluso, e tanto più profondamente, quanto più grave la forma morbosa; nei casi gravissimi, è comple-

tamente assente. La capacità triptica del succo duodenale ottenuto mediante duodeno-sondaggio, è sempre fortemente diminuita nel miopatico; anche sugli inizi della malattia essa si tiene sempre al di sotto di valori che rappresentano la decima parte dei valori di attività del succo normale dell'adulto.

Solo qualche rarissima volta, in casi iniziali, ci sono occorsi valori più elevati, vicini cioè alla metà dei valori minimi dell'adulto; si trattava però di ragazzi fra gli 8 e i 12 anni, ed in questa età, come ci hanno dimostrato controlli in soggetti normali, l'attività triptica del succo duodenale è sempre straordinariamente superiore a quella dell'adulto (10-20 volte), così come nella vecchiaia avanzata i valori, anche nei normali, cadono molto al di sotto. L'anormalità della secrezione pancreatica si fa ancora più evidente sotto stimolo (iniezione in duodeno di soluzione cloridopeptica): nell'individuo normale la curva dei valori di tutte le attività fermentative si innalza in modo rapido, notevole e stabile per qualche ora: nel miopatico spesso la curva non si muove; in casi gravi cade addirittura a valori bassissimi ed anche a zero; solo in casi iniziali, o non gravi, si innalza, però con ritardo, scarsamente e soprattutto fuggacemente (15-30 minuti al massimo), per poi subito ricadere.

Le conseguenze di queste alterazioni fermentative che noi riscontriamo nelle digestioni *in vitro* debbono essere ancor più gravi *in vivo*, quando il succo pancreatico si versa in un duodeno acido, che impedisce il potenziamento del complesso fermentativo triptico e lo allontana da quell'*optimum* funzionale di alcalinità che *in vitro* invece noi ci sforziamo in ogni caso di raggiungere e di mantenere.

Ulteriori riprove della deficiente digestione triptica sono la creatorrea e la innormale azione dinamica specifica degli alimenti, quando la colazione di prova venga consumata senza la somministrazione di fermenti pancreatici. A tale proposito, va notato che anche nel miopatico si può osservare una certa elevazione del metabolismo dopo ingestione di cibo, però solo a distanza di 10-12 ore dal pasto, quando intervengono compensi digestivi enterici. E' questa la ragione per la quale in alcuni casi, a digiuno da 10-12 ore, noi possiamo trovare dei consumi di ossigeno molto superiori alla norma. Non si tratta qui di metabolismo basale aumentato, ma bensì di una a. d. s. notevolmente ritardata: questo aumento metabolico infatti scompare se il pasto della sera precedente viene consumato con l'aggiunta di fermenti pancreatici.

A tali alterazioni di funzione corrispondono alterazioni anatomiche del *pancreas* constatate in 5 casi (BING, BRAUNWARTH, GIBSON, MARTIN

c BUELL, e due personali) su 6 della letteratura nei quali il pancreas è stato osservato (un caso di FRIESZ con « pancreas normale », senza parlare di esame istologico). I malati di nostra esperienza (un malato adulto in condizioni distrofiche di scarsa gravità deceduto per malattia acutissima intercorrente; ed un ragazzo, miodistrofico grave morto in corso di anestesia generale per allungamento del tendine di Achille) erano stati da noi accuratissimamente e lungamente studiati ed avevano dimostrato, anche pochi giorni prima del decesso, le tipiche alterazioni della funzione triptica del pancreas. Gli altri casi, precedenti alle mie ricerche, non hanno subito, in vita, nessuno studio funzionale a carico del pancreas.

Le alterazioni anatomiche a cui si riferiscono queste autopsie sono:

1) *riduzione di volume e di peso* notevole dell'organo: caso di BING e un caso nostro; negli altri casi, di questo dato non viene fatta menzione. Nel caso nostro (31 anni di età) l'organo macroscopicamente manteneva il normale aspetto lobulare, ed aveva forma nettamente assottigliata; il suo peso era inferiore a quello normale di un ragazzo di 15 anni ed inferiore del 40% a quello di un adulto (60 gr. invece di 100), benchè il peso e lo sviluppo sia totale del corpo, che singolo dei diversi organi (cuore, fegato, milza, ecc.), si presentasse del tutto normale. Nel secondo caso, peso e volume dell'organo non molto diminuiti, causa un notevole ed isolato edema diffuso di esso;

2) *degenerazione grassa* estesa a tutto il parenchima nei casi di BING, di BRAUNWARTH, di GIBSON, MARTIN e BUELL ed in uno dei nostri. Nel nostro caso, insule solo in alcuni punti alterate; in maggioranza invece ben conservate, a struttura normale, anzi più evidenti causa la riduzione del parenchima. Parenchima pancreatico evidentemente atrofico, con vaste zone di degenerazione grassa e di alterazioni evidentemente infiammatorie: aumento del connettivo interacinoso. Da notare, che mentre lo stomaco presentava vaste lesioni da autodigestione cadaverica, il pancreas era perfettamente conservato (assenza di secrezione triptica in vita);

3) *sclerosi pancreatica diffusa* nei nostri casi, anche nel secondo, dove l'esame istologico dell'organo dimostra un parenchima quasi completamente sostituito da grasso, per il quale, dato lo stato di non perfetta conservazione cadaverica, non è possibile escludere completamente l'eventualità di un fatto post-mortale. Ad ogni modo però sicura ed evidente è la notevole neoformazione connettivale la quale permette, senza timore di errori, la diagnosi di sclerosi.

Finora, in ogni caso di distrofia muscolare progressiva nel quale il pancreas è stato istologicamente studiato, esso ha costantemente dimostrato alterazioni gravi, vuoi atrofiche, vuoi degenerative, sclerotiche o infiammatorie.

Una così profonda alterazione anatomica e funzionale del pancreas deve necessariamente condurre ad una incompleta digestione delle proteine, non potendosi mai considerare sufficienti i compensi da parte dei succhi enterici: d'altra parte, come LOMBROSO ha dimostrato, la mancanza di tripsina diminuisce fortemente anche l'assorbimento dei corpi risultanti dalla digestione delle proteine. Tale deficienza nella formazione e nell'assorbimento degli amino-acidi deve condurre a disturbi tanto più marcati quando esistono contemporaneamente fatti di duodenite. Persistendo tali alterazioni digestive in modo stabile e con andamento progressivo, come i fatti clinici dimostrano ed i reperti anatomo-patologici confermano, dal deficiente assorbimento di amino-acidi, elementi indispensabili alla ricostruzione proteica, deriva fatalmente uno stato di carenza proteica più o meno grave, della quale in ogni miopatico troviamo conferma nella condizione, più o meno marcata, di ipoalbuminia del plasma sanguigno ed in una alterazione costante del ricambio azotato. Quest'ultima alterazione ha il carattere tipicamente deficitario della carenza, vale a dire del disturbo da insufficiente introito e non deriva da eccessivo consumo di azoto, come si potrebbe invece pensare se la si mettesse in rapporto con l'enorme distruzione di fibre muscolari prodotte dalla miodistrofia e con la conseguente perdita di tanto materiale nobile. Invece la quota giornaliera di usura azotata, nonchè essere aumentata, nel miopatico è enormemente diminuita. Indipendentemente dalla dieta alla quale il P. viene sottoposto e dalla quantità giornaliera di azoto effettivamente ingerita, l'escrezione giornaliera di azoto (venne tenuto conto soprattutto dell'escrezione renale, in quanto, nel caso del miopatico, l'escrezione intestinale, sempre di scarso valore pratico, non può essere esattamente determinata, data la enorme quantità di azoto fecale da sostanze proteiche indigerite) dimostra alle nostre esperienze in ogni caso, anche iniziale, valori sempre bassissimi, inferiori perfino a quelli che vengono dati dagli AA. come minimi nel corso del digiuno sperimentale e come quota minima di usura. Essa però si innalza improvvisamente, anche oltre i valori medi normali, non appena venga regolarizzata la digestione proteica mediante una congrua somministrazione di fermenti pancreatici, e soprattutto nei primi giorni di rialimentazione.

Oltre ai disturbi del metabolismo dei glicidi e dell'azoto totale, ogni miopatico dimostra costantemente alterati anche il ricambio della creatina e della mioglobina, in quanto presenta:

1) *creatinuria* intensa e costante, con scarsa creatinuria, anche in età in cui la eliminazione di creatina per le urine non può esser più considerata come un fatto fisiologico. Nei soggetti non ancora giunti allo sviluppo puberale, nei quali anche normalmente esiste un certo grado di creatinuria, la sua intensità, in caso di miopatia, è talmente aumentata, da superare enormemente i limiti normali, tanto più che, contemporaneamente, la creatinuria, è fortemente diminuita (THOMAS e MILHORAT). MILHORAT ha dimostrato che, il miopatico, al contrario del normale, alla somministrazione di creatina per bocca, aumenta proporzionalmente la creatinuria, quasi avesse perduta la capacità di utilizzarla. Noi abbiamo messo in evidenza che la normalizzazione della digestione pancreaticca, mediante somministrazione di pancreatina, conduce il miopatico ad una graduale diminuzione di creatinuria, pur senza farla mai scomparire completamente, mentre, parallelamente, aumenta la eliminazione, per le urine, tanto della creatinina, quanto, complessivamente, di tutti i corpi creatinici;

2) *ipereliminazione di bilina attraverso le feci* — Noi abbiamo messo in evidenza che l'indice bilinico di ZOJA, vale a dire il rapporto fra bilina giornalmente eliminata e quantità di emoglobina contenuta nel sangue, riportata al peso del corpo, è costantemente elevato nel miopatico, con valori da 6-8 fino a 15-20, senza che, contemporaneamente, siano dimostrabili segni di ipcremolisi o comunque di fragilità vasale. Tale aumento di bilina eliminata si verifica esclusivamente attraverso la via delle feci; (nessuno, finora, dei casi nostri ha dimostrato, contemporaneamente, aumento di urobilinuria) il suo grado però non ci è mai apparso in rapporto diretto quantitativo con la gravità della malattia e neppure con la estensione e con la profondità della distruzione muscolare, benché esso abbia dimostrato chiaramente di diminuire in modo notevole, pur senza mai raggiungere valori assolutamente normali (vicini all'unità), in seguito a somministrazione di pancreatina ed al miglioramento generale da essa determinato.

L'interpretazione di queste alterazioni del ricambio, messe in evidenza dalle nostre ricerche, verrà più sotto lumeggiata.

Ereditarietà: diatesi miopatica — Malgrado numerose e vaste ricerche di numerosissimi AA., anche il problema dell'ereditarietà della miopatia si presentava notevolmente oscuro e forte-

mente controverso, dimostrando l'osservazione giornaliera e la letteratura, accanto a casi di indiscutibile ed evidente carattere credo-famigliare, altrettanti casi, forse anche in numero maggiore, evidentemente sporadici, senza legami cioè, almeno apparentemente, con fattori eredo-famigliari di sorta. Le nostre ricerche, eseguite non esclusivamente in senso statistico od anamnestico, ma di ogni miopatico esaminando accuratamente, mediante ricerche cliniche, strumentali e di laboratorio, il maggior numero di consanguinei e di ascendenti (determinando in tutti la cronassia muscolare e la creatinuria, ed in molti anche l'indice bilinico di ZOJA), hanno potuto mettere in evidenza che anche i casi apparentemente sporadici si svolgono su di un terreno di netta e dimostrabile eredo-famigliarità e che quindi la distrofia muscolare progressiva è una malattia in tutti i casi squisitamente credo-famigliare. Noi abbiamo infatti dimostrato che i disturbi del ricambio muscolare (creatinuria, indice bilinico aumentato) non sono esclusivi del malato di miodistrofia, ma si trovano costantemente vuoi nella madre (talora, eccezionalmente, nel padre), vuoi in molti consanguinei ed ascendenti (con preferenza per il lato materno), insieme con alterazioni di eccitabilità muscolare cronassimetricamente rilevabili, del tipo e con la distribuzione che abbiamo veduto caratteristici della alterazione miopatica, senza però raggiungerne mai nè la gravità nè l'estensione; e soprattutto senza mai presentare nè carattere distrofico, nè, tanto meno, progressività: mai presenza di cronassie irritative, le quali caratterizzano e distinguono l'alterazione miopatica in atto. Queste alterazioni di eccitabilità e di ricambio della muscolatura striata, le quali rappresentano lo sfondo famigliare di tutti i casi di distrofia muscolare progressiva finora da noi studiati, compresi i casi apparentemente sporadici ed isolati, si riscontrano, in genere, in individui apparentemente sani, senza alterazioni visibili della muscolatura, nè a carico del suo sviluppo, nè a carico del suo trofismo e neppure dal lato funzionale; individui non solo senza deficit di sorta ma anche, talora, con perfetta efficienza muscolare. Importante fissare il fatto che mai, in questi famigliari, abbiamo potuto constatare la minima alterazione della funzione pancreaticca, malgrado gli esami più diligenti e più minuti.

In ogni famiglia nella quale si presentava un caso di miopatia, anche sporadico, estendendo la ricerca sistematica non solo al maggior numero di componenti, ma anche al maggior numero di generazioni, noi abbiamo potuto dimostrare che i citati disturbi di eccitabilità e di ricambio della muscolatura striata rappresen-

tano un carattere che si ripete con grandissima frequenza nell'albero familiare di ogni malato e si trasmette, nelle successive generazioni, con le modalità proprie dei caratteri affidati al cromosoma x, preferibilmente in via diagnica e con attributi di dominanza. Fra gli individui che ereditano tale carattere sono compresi anche i malati di distrofia muscolare progressiva, nei quali le alterazioni della muscolatura, sia come carattere generale, sia come distribuzione sistemica, sia infine come influenza sul ricambio generale del muscolo (creatina, bilina), ricalcano esattamente quelle che si osservano nello sfondo familiare, con la differenza che queste ultime hanno carattere e proprietà di alterazione potenziale, mai carattere evolutivo; mentre quelle che si riscontrano nel miopatico hanno tendenza invasiva, distrofica, progressiva: nel miopatico poi si aggiunge l'alterazione del pancreas, che nei famigliari apparentemente sani manca in ogni caso.

Come appare alle nostre esperienze, queste alterazioni muscolari a carattere potenziale, in nessun caso capaci di evoluzione, e, che, allo stato di malattia divengono invece distrofiche, invasive, progressive, corrispondono esattamente a quello che rappresenta il nostro concetto generico di diatesi. Diatesi miopatica, la quale perciò va considerata come il sostrato eredo-famigliare alla distrofia muscolare progressiva. Questo concetto da noi espresso non resta affatto isolato nella evoluzione delle conoscenze e del pensiero dei diversi AA. in rapporto alla distrofia muscolare progressiva; si ricollega infatti a tutto il movimento che vorrebbe la miopatia una malattia di carattere esclusivamente eredo-degenerativo: trova una chiara rispondenza nel concetto di BECHTREW, il quale poneva la distrofia muscolare progressiva fra le espressioni della diatesi neuro-artritica; d'altra parte i caratteri delle alterazioni muscolari proprie della diatesi miopatica ricordano molto da vicino alcune malformazioni della muscolatura striata che molti AA. hanno posto in stretto rapporto, anche di sostrato, con la miopatia. Si tratta di casi di aplasia o di ipoplasia congenite di muscoli o isolati o aggruppati secondo combinazioni che corrispondono, in genere, ai muscoli o ai gruppi muscolari più frequentemente lesi dalla miopatia. Anatomico-istologicamente, le poche fibre che sono ancora visibili di questi muscoli aplasici od ipoplasici, appaiono nettamente distrofiche, con caratteri che ricordano da vicino il quadro tipico della miodistrofia, con la sola esclusione delle fibre ipertrofiche, le quali sono proprio quelle che rispondono alla cronassia mediante valori diminuiti. Esaminando cronassimetricamente la muscolatura ai margini dell'aplasia, si hanno delle tipiche reazioni mio-

patiche, come nella miodistrofia, però, per l'appunto, con assenza assoluta di cronassie irritative. Funzionalmente, queste ipo- od a-plasie non danno segni di deficit particolare in quanto le fibre assenti sono vicariate dalla ipertrofia di altri muscoli o di altri fascicoli. Prognosticamente, esse non hanno mai carattere invasivo, e tanto meno progressivo. In tutto perciò si avvicinano alle alterazioni muscolari che noi abbiamo descritto come sostrato diatesico alla miopatia, tanto più che anche queste aplasie congenite dimostrano spesso particolare carattere eredo-famigliare ed, in alcuni casi, anche strettissimi rapporti con la distrofia muscolare progressiva, verificandosi spesso nella compagine di una stessa famiglia, mescolati ai casi di aplasia muscolare congenita, anche casi evidenti di distrofia muscolare progressiva, come se questa trovasse in quelle malformazioni un terreno di predisposizione in senso tanto generico quanto specifico (casi di PAMBOUKIS, di STECHER, di FUERSTNER).

Partendo dalle analogie di caratteri, di distribuzione, di fissità esistenti, come si è visto, fra le malformazioni anatomiche e le alterazioni muscolari dei nostri soggetti portatori di diatesi miopatica, noi possiamo considerare questa come uno stato congenito di displasia sistemica della sciolatura striata, il quale, non dando luogo a deficit funzionali di sorta, a simiglianza delle ipo- od a-plasie muscolari congenite, si rivela attraverso tipici disturbi del ricambio e di eccitabilità e rappresenta un terreno di predisposizione, generica e specifica, allo stabilirsi di fatti miodistrofici.

Significato della creatinuria nel miopatico e nella diatesi miopatica. — E' da tempo risaputo che la creatina, liberata nella scissione dell'acido creatin-fosforico in rapporto con la contrazione muscolare, viene in parte resintetizzata in fosfagene, in parte trasformata in creatinina e sotto questa forma eliminata attraverso il rene. Mentre ormai è stabilito che la scissione dell'acido creatin-fosforico avviene nell'interno della fibra muscolare ed ha importanza dinamica, nulla si sa, di sicuramente accertato, in rapporto alla trasformazione della creatina in creatinina; se tale trasformazione abbia importanza dinamica; attraverso quale meccanismo essa si verifichi ed in quale organo; su tutti questi punti, l'opinione dei diversi AA. è divisa e controversa. Sicuramente accertato invece pare il fatto che la idrolisi della creatina in creatinina è completa nell'individuo adulto normale, il quale perciò per le urine elimina soltanto creatinina e mai creatina. Creatinuria si può osservare nell'adulto solo in casi particolari: nel digiuno, in febbre, in gra-

vidanza, nel morbo di FLAJANI-BASEDOW, nel diabete. Creatinuria si ha costantemente nel bambino, al di sotto dell'età prepubere. Noi abbiamo dimostrato invece che le alterazioni del ricambio creatinico, vale a dire mancata trasformazione della creatina in creatinina, sono specialmente in rapporto con particolari condizioni della muscolatura striata, e precisamente o con alterazioni vere e proprie, oppure con stati di imperfetto sviluppo di essa, in quanto:

a) creatinuria si ha nel bambino fino a quando la fibra muscolare non ha raggiunto il perfetto sviluppo, e assunto capacità di ipertroffizzarsi; questa capacità si acquista nell'età prepubere, quando la creatinuria tende a scomparire;

b) creatinuria non è costante nè in febbre, nè in gravidanza, nè nel diabete o nel morbo di FLAJANI-BASEDOW; ma solamente si presenta in quei casi in cui queste condizioni si accompagnano ad alterazioni muscolari, vuoi di natura infiammatoria, quali p. e. in forme infettive acute, tifo, scarlattina, difterite, malattia reumatica, ecc.; vuoi di natura degenerativa, quali si possono avere in gravidanza od in puerperio patologici, oppure in certi casi di malattie del ricambio od endocrine, quali malati particolari risp. di diabete o di m. di FLAJANI;

c) creatinuria si ha nel digiuno avanzato, solo quando, esaurite le riserve proteiche, vengono attaccate le proteine muscolari;

d) creatinuria si osserva nella distrofia muscolare progressiva, in stadio evolutivo; essa diminuisce non appena, sotto cura pancreatrica, la malattia perde il carattere invasivo;

e) creatinuria si può avere in casi di aplasie muscolari congenite, purchè sufficientemente estese tanto da poter influire sul ricambio generale (un caso di nostra osservazione), e si ha sempre in presenza di stati di displasia eredo-famigliare della muscolatura striata (diatesi miopatica), come espressione di alterazione della fibra e del suo ricambio. Interessante il dato che, nel mentre la somministrazione di pancreatina modifica la creatinuria del miopatico, non modifica per nulla quella del diatesico: ciò che spiega perchè, anche dopo la cura, il miodistrofico rimane sempre lievemente creatinurico, di quanto cioè comporta il suo stato di displasia muscolare costituzionale, che non viene dalla terapia per nulla modificata.

Significato e valore dell'aumento di indice bilinico nel miopatico e nel diatesico. — Il muscolo deve il suo colore rosso alla presenza, nella fibra, di un pigmento contenente

ferro, la mioglobina, la quale è analoga alla emoglobina, perchè dà luogo alla stessa ematina (SCHUMM), ed iniettato nell'animale, determina un aumento di escrezione di bilina (WHIPPLE), suo prodotto ultimo di scissione; ma non ne è identica, in quanto ne differisce per diversità di peso molecolare, e di capacità ossigenofissatrici (THEORELL), per forma di cristallizzazione (MELDOESI). La mioglobina convoglia con sè costantemente una anidraasi, la quale, analogamente a quella convogliata dalla emoglobina, ha azione catalizzatrice sulla fissazione alle basi del sangue dell'anidride carbonica formata nel muscolo in rapporto alla contrazione: con ciò, la mioglobina interviene, direttamente, come regolatore del pH interno del muscolo, e concorre ad impedire l'affaticamento. Noi abbiamo dimostrato che:

a) i muscoli ad attività statica continua (muscoli degli arti inferiori, della colonna, ecc.), possiedono un tenore molto elevato in mioglobina, mentre scarso è quello dei muscoli a contrazione rapida, variabile (piccoli delle mani);

b) nella distrofia muscolare progressiva, il muscolo ha contenuto scarsissimo di pigmento (aspetto a carne di pesce), in quanto la sua fibra, distrofica, non è capace di trattenerlo e fissarlo e questo viene perciò eliminato attraverso le feci, aumentandone così l'indice bilinico. Questo però, come si è visto, è aumentato anche nei portatori di diatesi miopatica, il che significa che anche questo gravissimo disturbo funzionale della fibra miopatica non è se non l'esagerazione di un disturbo inerente allo stato displasico della muscolatura; sotto pancreatina infatti, l'indice bilinico nel diatesico non si modifica; nel miopatico, diminuisce notevolmente, ma non ritorna mai completamente normale, rimanendo in quel leggero stato di aumento che, come si è visto per la creatinuria, esprime il sostrato displasico eredo-famigliare. Che veramente l'aumento di indice bilinico, da iperdistribuzione di pigmento muscolare, sia conseguenza non già dell'alterazione muscolare in sè, ma bensì dello stato displasico congenito della muscolatura, i cui disturbi di ricambio vengono dalla malattia esagerati, viene dimostrato da una serie di fatti da noi illustrati, e cioè che:

1) l'aumento di indice bilinico non si osserva in casi di amiotrofia non idiopatica, vale a dire nè in forme neurogene tipo CHARCOT-MARIE nè in quelle tipo ARAN-DUCHENNE, anche in presenza di estese e profonde alterazioni muscolari;

2) che alterazioni dell'eliminazione di bilina non si manifestano neppure in altre forme di alterazioni muscolari, nè del tipo degenerativo, quali in diabetici, in basedowiani, ecc.,

nè di tipo infiammatorio (miositi reumatiche, tifose, difteriche, ecc.), pur esistendo in questi casi costantemente un grado, più o meno notevole, di creatinuria. Nelle miositi infettive, il tasso mioglobिनico della fibra è generalmente inalterato.

Creatinuria ed aumento di indice bilinico nella miopatia, sono conseguenza e indice dello stato di displasia eredo-famigliare della muscolatura striata: rappresentano cioè un errore metabolico conseguente ad uno stato il quale predispone alla insorgenza della malattia e viene, a sua volta, dalla malattia notevolmente esagerato.

Il problema dell'ereditarietà della distrofia muscolare progressiva si riassume così: si eredita la diatesi miopatica, non la malattia.

Patogenesi della distrofia muscolare progressiva. — Nella miopatia, noi troviamo costantemente:

a) uno stato displasico eredo-famigliare della muscolatura striata, il quale, a mo' di una vera e propria diatesi, non costituisce un vero e proprio stato morboso, ma solo una condizione predisponente alla malattia, la quale, una volta insorta, ne esagera grandemente i disturbi (di eccitabilità, di ricambio), dando ad essi carattere invasivo e progressivo;

b) uno stato di carenza cronica di azoto, conseguenza ad una lesione grave e progressiva del pancreas, la quale rende difficili ed incompleti tanto la digestione quanto l'assorbimento dei proteidi e disturba, più o meno gravemente, il ricambio lipidico e glicidico, accompagnandosi spesso a disturbi dell'equilibrio acido-base, con tendenza acidotica.

Al centro però, come nucleo fondamentale e come causa alla caratteristica progressività della malattia, sta l'alterazione del ricambio azotato, portato in deficit dalla cronica e progressiva alterazione digestiva e di assorbimento.

La patologia sperimentale, infatti, ci insegna che, in casi di cronica carenza di azoto, quando, attraverso i naturali compensi, la quota di usura si è già ridotta al minimo (come dimostra la enorme diminuzione dell'azoto totale urinario nei casi nostri), e l'assorbimento alimentare non sia più capace di provvedere almeno al minimo indispensabile per l'esistenza, quando le comuni riserve di azoto sono già state mobilitate ed esaurite, l'organismo, per necessità di vita, corre ad intaccare le riserve proteiche dei muscoli, provocando in essi distruzioni di fibre, a cominciare da quelle a scarso sviluppo, e con alterazioni congenite od acquisite: sperimentalmente si vedono i fatti distrofici iniziar

sempre dai muscoli fuori funzione od a funzione regressiva.

Nel bambino, con alterazioni muscolari da diatesi miopatica e con fatti da carenza cronica di azoto per lesione pancreatica progressiva, le richieste di azoto sono maggiori per le esigenze del suo sviluppo, massimo nei periodi di maggior intensità dello stadio prepuberale o della crisi puberale: proprio in questi periodi la miopatia suole dimostrare i primi inizi di gravità distrofica, e di deficit funzionale motorio. Nell'adulto, le maggiori condizioni di carenza possono essere accentuate da ulteriori aggressioni pancreatiche o da momenti in cui, esaurita ogni possibilità di adattamento ulteriore, la lesione pancreatica progressiva ha raggiunto tale entità da non essere più capace di coprire neppure quella quota minima di usura azotata, oltre la quale non è più possibile la vita.

I fatti di distrofia muscolare così determinati ricalcano, con la loro distribuzione, quelli della alterazione diatesica ed iniziano, proprio da quei muscoli i quali, avendo funzione prevalentemente statica, a contrazione continua (vale a dire a circolazione, soprattutto venosa, per lunghi periodi scarsamente efficiente), risentono maggiormente le conseguenze del congenito disturbo del ricambio il quale porta ad un tasso di mioglobina insufficiente alle necessità funzionali della fibra.

Mentre si riducono così il numero ed il volume delle fibre di un muscolo (fibre atrofiche), la loro funzione viene vicariata dalle fibre viciniori, le quali tentano una ipertrofia di compenso, la quale però si svolge in un ambiente patologico, di carenza azotata, di acidosi latente, di alterato ricambio dei grassi e dei glicidi: si stabiliscono perciò delle ipertrofie patologiche, abbozzandosi così il quadro elementare della lesione miopatica, con la caratteristica eterogeneità fascicolare, la quale si distribuisce ricalcando la topografia della alterazione diatesica.

Concludendo, una predisposizione displasica della muscolatura striata, di origine eredo-costituzionale, viene esagerata da uno stato di carenza azotata cronica e da un complesso disturbo del ricambio derivati da una grave compromissione pancreatica. La progressività della miopatia è in rapporto con la progressività della lesione pancreatica; le possibilità di sosta, e le possibilità di aggravamento in rapporto risp. con miglioramenti o con aggravamenti temporanei della malattia pancreatica (malattie infettive, traumi fisici e psichici, ecc.). Momento di comparsa e di accentuazione della sindrome miopatica: in teoria, qualsiasi momento in cui, per ragioni diverse, si accentui la carenza azo-

tata con conseguenze non più vicariabili da adeguati adattamenti funzionali: in pratica, i momenti di più intenso e di maggiore sviluppo corporeo.

Le ben note connessioni funzionali fra pancreas, ipofisi e cortico-surrenale autorizzano la ipotesi di una compartecipazione anche di questi organi, per quanto di essa non si trovi conferma né in fatti clinici dimostrabili, né in reperti anatomico-patologici: nei miei due casi di autopsia, nessuna alterazione né ipofisaria né surrenale.

L'origine pancreatica della distrofia muscolare progressiva viene confermata anche dai risultati della opoterapia a base di estratti pancreatici.

Etiologia. — Non sempre facile a stabilirsi, come per tutte le forme di origine pancreatica. In teoria, su terreno di diatesi miopatica, dovrebbe essere sufficiente qualsiasi condizione di cronica grave, progressiva alterazione del pancreas a compromissione parenchimale. Perciò non vanno esclusi, come possibilità, né le condizioni di inferiorità funzionale grave, di natura costituzionale od ereditaria, né la ereditarietà e neppure i traumi fisici o psichici, i quali sono spesso invocati nella genesi di ogni alterazione pancreatica e realmente, anche per nostra esperienza, ricorrono nella anamnesi di taluni miopatici come elementi di primo piano. Ma grande importanza hanno soprattutto le malattie infettive, delle quali alcune dimostrano spesso una spiccata tendenza per il pancreas: morbillo, parotite, scarlattina, tifo, malattia reumatica, sepsi gonococcica. Si tengano presenti le gravi ripetute ed insistenti enteriti infettive dell'infanzia. Incerta, ma non da escludersi, l'importanza della tubercolosi.

Terapia. — Quando, mediante congrua somministrazione di estratti pancreatici, si possa giungere ad ottenere una relativa normalizzazione della digestione, soprattutto proteica, si assiste, nel miopatico, al normalizzarsi del ricambio azotato, alla scomparsa, praticamente, della creatinuria e all'abbassamento dell'indice bilinic; allora la malattia sospende il suo fatale andamento progressivo: continuando la cura, in un secondo tempo si può assistere anche alla comparsa di ipertrofia, là dove ancora esistono fibre muscolari non alterate.

Le possibilità pratiche di tutto ciò dipendono, evidentemente dalla gravità della lesione pancreatica, dalle possibilità di sollevarle attraverso opportune norme di igiene generica e specifica, ed infine dalla maggiore o minore efficienza reale dei compensi opoterapici e dal po-

ter colmare più o meno completamente, attraverso essi, i danni della lesione pancreatica.

Dal punto di vista dei risultati effettivi pratici, bisogna, oltre a ciò, considerare l'entità e la vastità delle lesioni muscolari; la esistenza o meno di una quantità di muscolatura ancora praticamente sana, capace di obbedire a stimoli di ipertrofia: le possibilità specifiche di questa muscolatura residua, una volta convenientemente ipertrofizzata, di garantire ancora, attraverso anche opportuni allenamenti, una utile ed efficace funzione vicaria di movimento.

In realtà, nella miopatia sono aperti notevoli possibilità di miglioramento mediante una complessa, accurata e bene congegnata opoterapia di sostituzione, soprattutto nei casi iniziali. In qualche bimbo ed anche in ragazzi, con un anno di cura abbiamo assistito allo stabilirsi di risultati stabili che possono veramente affermarsi come guarigioni cliniche: scomparsa dei fatti distrofici, ripresa completa e perfetta di ogni funzione di movimento, con caratteri perfettamente normali, tanto da non far più riconoscere, ad un esame clinico comune, nessun segno del passato miodistrofico.

Le possibilità terapeutiche si affievoliscono però rapidamente in ragione inversa della estensione e della gravità delle lesioni muscolari: miglioramenti si possono sempre ottenere, ed evidenti, ad eccezione di quei casi nei quali la lesione muscolare progressiva ha lentamente condotto alla impossibilità alla stazione eretta e alla marcia. Forse questo campo di infelici può essere illuminato di speranza dalla abilità dell'ortopedico, che aggiunga i presidi della sua arte alle minuzie della opoterapia.

Anche per la distrofia muscolare progressiva però il successo è legato alla possibilità di una diagnosi precoce e al precoce e accurato inizio della opoterapia di sostituzione.

Dopo un anno di cura opoterapica i nostri casi più fortunati di guarigione clinica e funzionale della lesione muscolare dimostrano, a controlli accurati, di aver migliorato anche le capacità secretive del pancreas, in modo da consentire anche alcune possibilità di digestione spontanea. L'ulteriore sviluppo somatico e psichico si svolge in essi in modo affatto regolare.

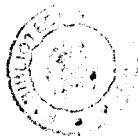
RIASSUNTO

In base allo studio di 63 casi di distrofia muscolare progressiva e al reperto di alterazioni sistemiche strutturali e funzionali della muscolatura e di deviazioni del ricambio della creatinina e della mioglobina: in seguito alla constatazione di alterazioni costanti della funzione pancrea-

tica, soprattutto esterna, confortata dal reperto anatomo-istologico, in due casi, di alterazioni sclerotiche e degenerative del parenchima pancreatico, l'A. afferma la patogenesi della malattia in un sostrato credo-famigliare di displasia sistemica della muscolatura, alla quale uno stato di carenza cronica di azoto, determinata da una lesione del pancreas, attribuisce tendenza invasiva, evolutiva e progressiva. A conferma di tale ipotesi, oltre ai reperti clinici suesposti, i risultati dell'opoterapia pancreatico di sostituzione, in conseguenza della quale la progressività della malattia si arresta, mentre ne giova grandemente lo stato generale del P. e si stabiliscono ipertrofe di compenso nelle fibre muscolari ancora indenni. In casi iniziali, si sono osservate anche vere e proprie guarigioni cliniche.

BIBLIOGRAFIA

- BELITZEREW: Neurol. Zbl. 19, 98, 1900.
 BING: D. A. kl. Med. 83, 208, 1905.
 BOMPIANI e MELDOESI: R. Acc. Med. Roma 1936.
 BRAUNWARTH: Z. kl. Med. 78, 361, 1913.
 DE ORCHI: R. Accademia medica Roma, 1936.
 FRIESZ: D. Z. Nervenheilk. 113, 318, 1930.
 FLEISCHNER: Vers. Neurol. Ges. Baden, 1893.
 GARRETTI: R. Accademia medica Roma, 1936.
 GIBSON, MARTIN e BUELL: Arch. of int. med. 29, 82, 1922.
 LOMBROSO: Arch. exp. Path. Pharm. 60, 1903.
 MELDOESI: *La miopatia cronica progressiva*, Roma 1935.
 (ed. L. Pozzi).
 MELDOESI: Policlinico, sez. prat. 1936.
 PAMBOKIS: Med. Klin. 27, 207, 1931.
 PONS: R. Acc. med. Roma, 1936.
 SCHUMM: Strahlenther. 28, 142, 1928.
 STECHER: D. Z. Nervenheilk. 28, 216, 1905.
 THIEBELL: Bioch. Ztschr. 252, 1, 286, 46.
 WHIPPLE: Am. J. Physiol. 78, 675, 1926; 87, 185, 1928.



54071

~~312066~~

