

Prof. UBERTO ARCANGELI

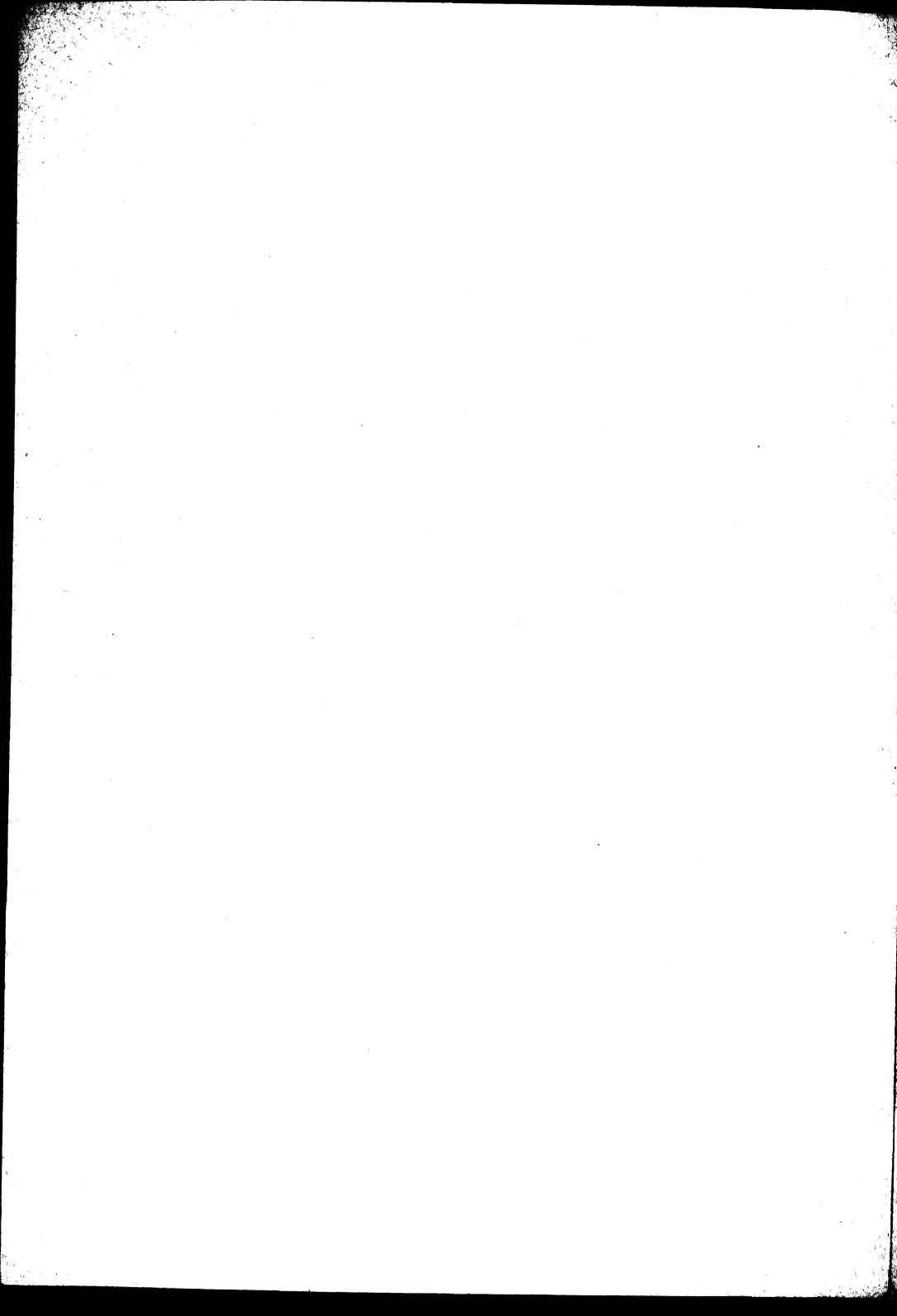
RAPPORTI TRA SIFILIDE E MALATTIE FAMILIARI ED EREDITARIE

(Estratto da *Le Forze Sanitarie*, 1935-XIV)



Don
B
56
FF

R O M A
STABILIMENTO TIPOGRAFICO «EUROPA»
VIA DELL'ANIMA, 46



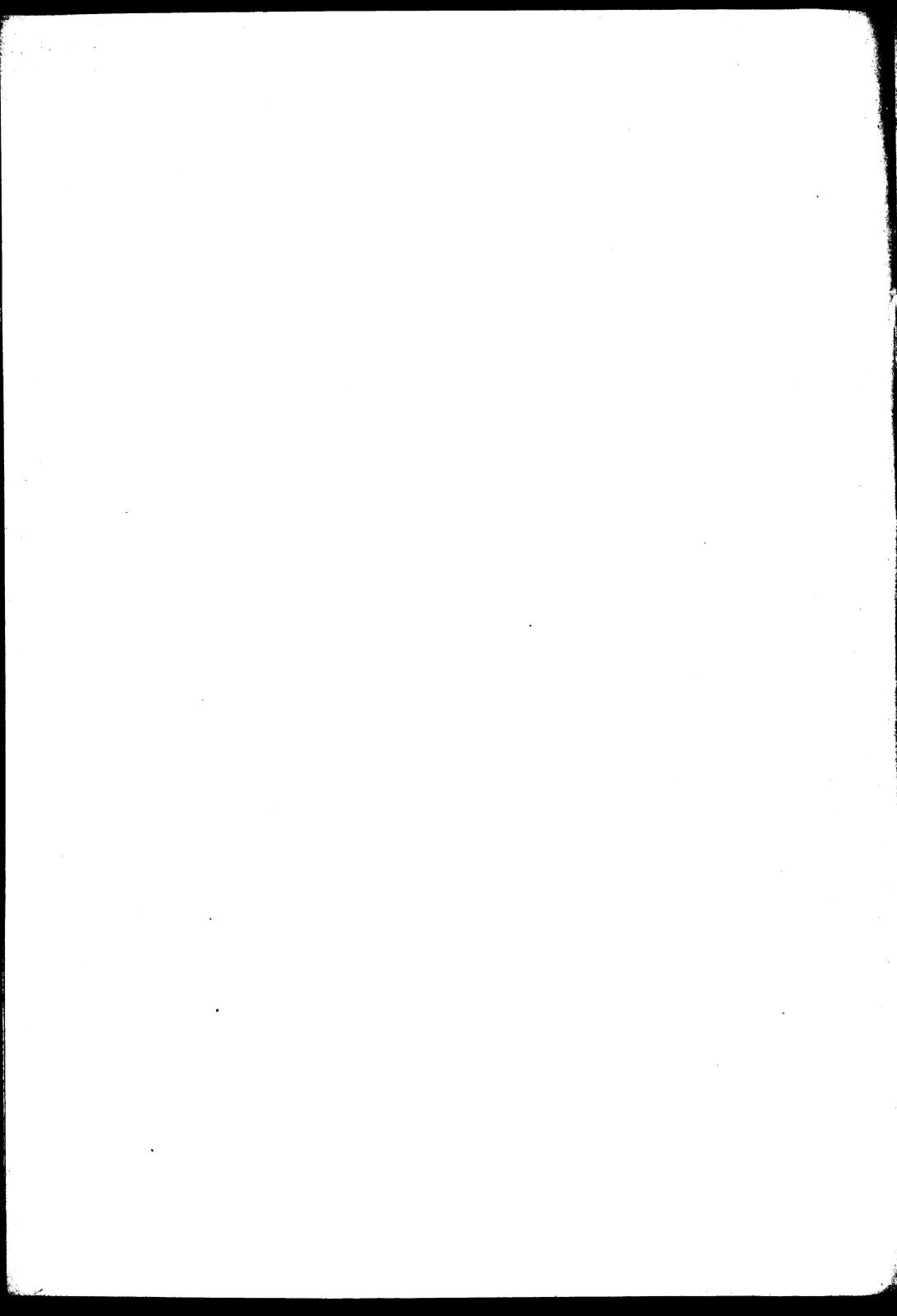
Prof. UBERTO ARCANGELI

**RAPPORTI TRA SIFILIDE
E MALATTIE FAMILIARI
E D E R E D I T A R I E**

(Estratto da Le Forze Sanitarie, 1935-XIV)



R O M A
STABILIMENTO TIPOGRAFICO «EUROPA»
VIA DELL'ANIMA, 46



Nel mio secondo articolo sulle sindromi da lue ereditaria (1) scrivevo che mano a mano che i medici cercassero con più diligenza l'origine di molte affezioni, troverebbero che il campo della lue ereditaria è molto più esteso di quello che essi supponevano. Uguale profezia faceva nel 1894 ALFREDO FOURNIER, nel suo libro « Les affections parasymphilitiques ». Il tempo gli ha dato perfettamente ragione; e di giorno in giorno avviene lo stesso riguardo a me.

Nel numero del 25 luglio 1935 della « Presse Médicale » MARFAN in un interessante articolo sulla cefalea abituale degli adolescenti, esprime la sua convinzione che essa sia dovuta assai spesso alla lue ereditaria; il che risulta dalla sua esperienza degli effetti benefici delle cure specifiche. Tuttavia dà ugualmente importanza per la genesi della cefalea, alle leggere infezioni tubercolari ed al processo lento d'immunizzazione che le accompagna. La patogenesi del fenomeno consisterebbe nella congestione della ipofisi la cui attività maggiore nell'adolescenza, verrebbe esaltata dal processo infettivo.

Pure ammirando le acute osservazioni ed induzioni dell'illustre pediatra francese, non mi sento convinto dell'importanza della tubercolosi nella genesi del fenomeno. E ne dirò brevemente le ragioni. Come ho già accennato negli articoli precedenti, vi è la tendenza a far intervenire la tubercolosi come agente causale di affezioni, che in seguito si sono con sicurezza dimostrate dipendenti dalla lue ereditaria; valga ad es. quello che ho scritto per la demenza precoce. In secondo luogo è bene ricordare che la maggior parte delle sindromi da lue ereditaria, si osservano non solo nella lue ereditaria di 1° generazione, ma di 2°, di 3° e perfino di 4°, anzi, alcune più gravi in quelle di 2° che di 1°.

Io ho cercato dare la spiegazione di questo fatto.

Ma tralasciando la discussione su questo punto, resta che per negare o ammettere l'esistenza di una lue ereditaria, è necessario rimontare qualche volta ai nonni, ai bisnonni, ai trisavoli dei pazienti; senza pregiudizio della necessità (come nel seguito di questo articolo sarà dimostrato) di ricercare la lue in molte generazioni precedenti. Praticamente è assai difficile rimontare con le ricerche al di là dei nonni e dei bisnonni, cosicchè difficilmente si può negare nei casi singoli la presenza dell'elemento ereditario, nel paziente. Ma quest'argomentazione potrebbe ritorcersi contro quello ch'io dico; senonchè il mio dubbio sull'importanza della tubercolosi nella cefalea abituale degli adolescenti, viene rafforzato in me dalla grande esperienza che ho dei sintomi che accompagnano le lievi infezioni tubercolari nell'adolescenza, infezioni che si rivelano frequentemente con le febbricole, alle quali ho dedicato parecchie pagine (1).

Ora in queste febbricole, sicuramente dovute alla tubercolosi, la cefalea abituale è un sintomo piuttosto raro; e i malati non l'accusano in genere che nelle più forti elevazioni episodiche della temperatura. Non posso escludere poi che in qualche caso di cefalea abituale in malati di febbricole tubercolari non intervenisse nel determinismo del fenomeno l'ereditario; perchè come molto giustamente nota il MARFAN, purtroppo le due infezioni possono non di rado coesistere. Del resto questa cefalea abituale io l'ho notata spesso negli ereditari di 1° e 2° generazione, sia nella pubertà, sia più tardi; fa parte di quella complessa e ricca fenome-

(1) U. ARCANGELI: *Sulle febbri da tubercolosi occulta o criptotubercolari*. Luigi Pozzi, edit., Roma, 1929. — *Scritti medici scelti*. Luigi Pozzi, edit., Roma, 1932.

(1) *Le Forze Sanitarie*, 1935: XIII, n. 2, 20 gennaio.

nologia nella neurastenia, la quale, com'è noto fin dalle osservazioni di ALFREDO FOURNIER, è frequente nella lue ereditaria.

Questo non toglie affatto il merito all'illustre pediatra di avere isolata la sindrome della cefalea abituale degli adolescenti.

Poco dopo l'articolo di MARFAN compariva sullo stesso giornale (« Presse Médicale », n. 62) un'osservazione di I. A. CHAVANY a proposito di un caso di pupillonia (sindrome di Adie), fenomeno che ricorda la malattia di Thompson e che, come questa, è dovuta all'eredo-lue: il malato di CHAVANY era eredo-luetico.

Accennerò di volo ad altre malattie che assai probabilmente sono dovute all'eredo-lue, sebbene ciò non sia ancora riconosciuto: tra queste malattie è l'osteopetecilia, e la malattia di Schüller Christian. Dei quattro casi descritti recentemente da GUIDO MELLI nella sua ottima monografia (1), in uno (il 3°) osservato da FRUCONI si trattava di una giovane figlia di padre luetico; un ragazzo osservato da me, caso illustrato da SANTORO, era quasi sicuramente eredo-luetico. Del resto è a tutti noto come l'eredo-lue o la lue acquisita, sia causa frequentissima di alterazioni ossee. Così da quasi tutti è ormai accettata l'origine sifilitica della malattia ossea di Paget. Due malati di detta malattia visti da me, erano sicuramente ambedue sifilitici.

Anche la malattia di Wilson o pseudosclerosi di Westphal Strümpell o degenerazione lenticolare progressiva con cirrosi epatica è, quasi sicuramente, dovuta all'eredo-lue. Due sorelle con malattia di Wilson, che io ho avuto in cura, erano sicuramente ambedue eredo-luetiche.

Il non riconoscere la natura eredo-luetica di molte affezioni è effetto del pregiudizio di limitare le ricerche ai genitori del paziente, e non estenderle agli avi e bisavoli; ed ancora più di negare la lue ereditaria per la negatività delle reazioni sierologiche; mentre si sa, da chi ha esperienza clinica, che le reazioni sierologiche negative, non escludono nè la lue acquisita nè, tanto meno, quella ereditaria; la Wassermann, com'è noto, è negativa perfino nel 10 % dei casi di demenza paralitica; e può essere negativa in eredo-luetici di 1°, 2° e 3° generazione, nei quali le cure specifiche tuttavia possono giovare.

Ma non è per arricchire di nuove sindrome il quadro già così ricco della lue ereditaria, o per muovere qualche obiezione al concetto fisiopatologico della cefalea abituale negli ado-

lescenti espresso da MARFAN, che io ho preso di nuovo a scrivere sull'interessante argomento della lue ereditaria, ma per affrontare il vasto problema dei rapporti tra questa e le malattie eredo-famigliari, problema assai arduo, la cui soluzione porterà luce sulla cagione di un gran numero di malattie.

L'idea di questo tentativo mi è stata suggerita da un importantissimo articolo di GIUSEPPE VERROTTI (1) nel quale l'illustre sifilografo, studia con molto acume il rapporto della ittiosi volgare con la sifilide congenita. Dopo aver ricordato numerosi casi di ittiosi nei quali la sifilide ereditaria era assolutamente sicura, e tra questi nove casi personali, e dopo aver accennato che la cura specifica unita alla cura tiroidea era capace di apportare qualche miglioramento alla malattia, esprime l'ipotesi che la sifilide congenita agisca attraverso un'insufficienza funzionale congenita della tiroide e forse anche di altre ghiandole endocrine (endocrinite sifilitica congenita).

Ricorda poi che esistono due forme cliniche della malattia: la forma sporadica e la forma ereditaria; nella prima esiste d'ordinario la sifilide congenita; nell'altra questa è assente ed è manifesto l'elemento ereditario. Ricorda la mancanza di alberi genealogici delle famiglie in cui esiste l'ittiosi volgare, indagine che potrebbe chiarire i rapporti tra forma sporadica e quella ereditaria.

Egli viene a queste conclusioni che riporto quasi interamente: « Le due varietà dell'ittiosi volgare si possono intendere come succedentisi nelle generazioni nel seguente modo: a) prima compare la forma sporadica dipendente dalla sifilide congenita che ha agito nel periodo embrionale o nell'inizio del periodo fetale, determinando, nell'uno o nell'altro sesso, una deviazione di sviluppo del parenchima cutaneo con la malformazione caratteristica; b) la deviazione di sviluppo, dopo un certo tempo, finisce per stabilizzarsi essendo cessato o non più costante il fattore sifilitico, compare quindi la forma ereditaria; come nella emofilia, nella emoralopia, e nel daltonismo, si trasmette ai discendenti ordinariamente per mezzo delle femmine che restano immuni (eredità lateralizzata); c) Non si tratta di una eccezione alla teoria dell'eredità, nè di dovere ammettere per l'effetto dell'elemento sifilitico, una variazione (mixovariatione) nel plasma germinativo durante la vita del-

(1) « Policlinico », Sezione Medica, n. 8-9, 1935, agosto-settembre.

(1) « In che modo si può intendere il rapporto della ittiosi volgare con la sifilide congenita » - *Rassegna Clinica Scientifica*, Milano, 15 maggio 1935, n. 5.

l'ascendente. Si tratta invece di ammettere ciò che generalmente si ammette in un primo tempo l'azione diretta del *treponema pallidum* nella vita intrauterina, e ciò per la forma sporadica. Ed in secondo tempo la trasmissione dell'ittiosi volgare, divenuta così ereditaria, sapendosi che le forme morbose della vita embrionale sono trasmissibili, a differenza delle mutilazioni e delle distrofie della vita extrauterina; *d*) Questa maniera di concepire la successione delle due varietà dell'ittiosi, ci permette d'intendere il rapporto di essa con la sifilide congenita ed il modo della sua trasmissione ereditaria ».

* * *

Il concetto sopra esposto da VERROTTI è la chiave per intendere l'origine e la natura di un gran numero di malattie ereditarie che si comportano come ittiosi, vale a dire si presentano in casi sporadici nei quali non è dimostrabile l'eredità simile, ma al contrario è dimostrata o assai probabile la sifilide ereditaria o congenita che si voglia dire, con la presenza del virus; e casi con i caratteri di malattia ereditaria e famigliare. In questi l'eredità si presenta o a carattere dominante o a carattere recessivo; il più delle volte con trasmissione per via delle femmine (eredità ginecofora o diagnica); vale a dire le femmine trasmettono senza esserne affette, la malattia ereditata dal padre. Sono ben note tali leggi nelle malattie ereditarie, ed io non posso far di meglio che rimandare il lettore al mirabile trattato di ETTORRE MARCHIAFAVA « L'eredità nella patologia » (1) nel quale è studiato in modo completo come si trasmettono per via ereditaria, un gran numero di malattie.

Altre malattie ereditarie sono state oggetto recentemente di relazioni: le diatesi emorragiche per opera di DI GUGLIELMO (2), e per opera di FERDINANDO MICHELI « Le splenomegalie emolitiche » (3) con speciale riguardo agli itteri emolitici, dei quali, come è noto, esistono casi sporadici, e casi eredo-famigliari.

Sia nel trattato di MARCHIAFAVA, sia nelle monografie sopra ricordate, non viene indagata quale sia la cagione prima di queste malattie eredo-famigliari. Qua e là si accenna alla luce ereditaria come causa di qualche caso sporadico delle malattie delle quali esistono forme ereditarie, come, ad es., le diatesi emorragiche, e

gli itteri emolitici; ma non si mettono in rapporto in nessun modo le forme ereditarie con questi casi sporadici; anzi c'è la tendenza di separare nettamente questi da quelli, negando perfino l'esistenza di casi sporadici di alcune malattie che si presentano a caratteri famigliari, come l'emofilia.

Tuttavia leggendo con attenzione ciò che è scritto a proposito di molte malattie ereditarie, si resta colpiti dal fatto che non di rado, insieme ai sintomi fondamentali costituenti la malattia, si trovano ricordati sintomi evidentemente riferibili alla luce ereditaria. Così in casi di ittero emolitico è ricordato il cranio a torre; nella schizofrenia il poco sviluppo del mascellare inferiore o mento sfuggente, carattere che io ho indicato come frequente in eredo-luetici di 1°, 2° ed anche di 3° generazione, con o senza disordini mentali; lo stesso difetto è ricordato con l'ipotricosi da MARCHIAFAVA nella « Keratosis follicularis » di Lamaris. In altra malattia della pelle ereditaria (« l'anidrosi ») è ricordata la sua associazione con dentizione difettosa, ozena atrofica, naso a sella; tutti sintomi ben noti della luce ereditaria.

La frequente coincidenza di sintomi evidentemente da luce ereditaria con le malattie eredo-famigliari e l'identico modo di trasmettersi che l'ittiosi devono far pensare più spesso di quello che risulta dalla lettura delle opere sopra citate, all'importanza etiologica in esse, della luce ereditaria.

* * *

Se noi riguardiamo il modo col quale fino ad ora è proceduto lo studio di numerose sindromi morbose ad etiologia ignota, vediamo che prima gli studiosi si sono occupati di descrivere i sintomi delle malattie, poi di isolare le varie forme cliniche; in alcune sono passati allo studio della patogenesi, ed in qualche caso sono giunti ad una perfezione notevole, come risulta dalla lettura delle opere sopra citate; così ad es. nell'emofilia; ma nulla o quasi nulla si è, non dico accertato, ma indagato riguardo all'etiologia la cui conoscenza è il coronamento dell'edificio, perchè necessaria quasi sempre alla profilassi ed alla cura.

Ebbene, lo studio analitico dei rapporti fra luce ereditaria e malattie eredo-famigliari, ci permette di affermare, nella maggior parte di esse, l'origine luetica, in altre ci permette di sospettarla, lasciandone agli studi futuri la dimostrazione completa.

Potrà sembrare strano che siano sfuggiti in gran parte i rapporti etiologici tra la sifilide e un gran numero di forme morbose, ma la meraviglia sarà minore in chi abbia seguito in

(1) Prof. Pio Foà: *Trattato di Anatomia Patologica*. Unione Tipografica Editrice Torinese, 1930.

(2) Congresso della Società Italiana di Medicina Interna, 1927.

(3) Congresso della Società Italiana di Medicina Interna, 1929.

questi ultimi anni il lento progresso delle nostre cognizioni, riguardo all'importanza della luc come causa di sindromi morbose.

* * *

È noto che vi sono molte malattie dell'uomo che si presentano come l'ittiosi: cioè in casi isolati nei quali non si può riconoscere l'eredità simile, indifferentemente in maschi e femmine, e in casi nei quali è manifesta l'eredità simile; in questi la malattia colpisce quasi esclusivamente i maschi, mentre le donne da essa risparmiate, servono a trasmetterla. Esempio a tutti noto di tale malattia, è l'emofilia, della quale, sebbene si sia voluto negare esservi casi isolati, non ereditari, tuttavia non è possibile escluderne la presenza (DI GUGLIELMO). Anch'io ho osservato un caso di emofilia nel quale le indagini anamnestiche più accurate non permettevano di riconoscerne la ereditarietà.

Di queste malattie è possibile, in alcune, come nell'ittiosi, riconoscere, nei casi sporadici, come causa la luc ereditaria; in altri, sono certo, sarà dimostrata da ricerche ulteriori guidate da questo concetto. In quanto poi ai casi ereditari di queste forme morbose, si deve pensare che nei malati di 1°, 2° e 3° generazione, e forse anche della 4°, si deve esser trattato della trasmissione ereditaria del virus sifilitico, quasi sicuramente in una forma filtrabile, per mezzo dell'uovo o dello spermatozoo.

La presenza in due o tre generazioni della stessa forma morbosa, si può spiegare con la tendenza dell'agente patogeno a colpire gli stessi organi in più membri della stessa famiglia; fatto non raro a verificarsi per l'affinità speciale del virus in alcuni casi, per un sistema, in altri per altro (virus neurotropo, virus dermatropo). Dopo alcune generazioni non sarà più trasmesso il virus, ma la malattia si trasmetterà con le leggi che governano l'eredità dei caratteri dei procreatori, compresi quelli acquisiti nella vita embrionale, cioè nel periodo di sviluppo antecedente alla formazione delle cellule germinali, le quali, com'è noto, assumono da tutto l'organismo, gli elementi che servono a creare i caratteri dei discendenti.

La malattia così prodotta non più dovuta al virus che l'ha determinata negli antenati, ma unicamente trasmessa come carattere ereditario, sarà di origine luetica, ma non di natura luetica: non sarà però suscettibile di essere influenzata dalle cure specifiche, nè si avranno le reazioni sierologiche legate alla presenza del virus; in poche parole queste malattie saranno delle affezioni parasifiliche, nel senso che a questa parola dava FOURNIER, od eredodistrofiche. Non ometterò di ricordare che tra malattie parasifi-

litiche FOURNIER includeva la tabe dorsale e la demenza paralitica, le quali, come tutti sanno, sono sifilitiche e non parasifilitiche, e suscettibili di essere influenzate dalle cure specifiche.

Il nome dunque di malattie parasifiliche od eredodistrofiche deve essere riservato a queste malattie, nelle quali non può essere più dimostrata la presenza del virus, e trasmissibili per via ereditaria con le leggi che governano la trasmissione dei caratteri ereditari.

Non sempre sarà possibile fissare il punto nel quale la malattia da eredo-luc cessa di essere di natura luetica e sia puramente eredodistrofica. Ciò è possibile distinguere nei casi estremi: e nelle prime due-tre generazioni si dovrà ammettere la natura infettiva, dimostrata dal fatto che la malattia colpirà quasi tutti i membri della famiglia, maschi e femmine (eredità dominante) e sarà associata ad altre manifestazioni della luc congenita, potrà essere più o meno influenzata dalle cure specifiche; e non troppo di rado fornirà anche reazioni sierologiche positive. Nelle generazioni successive, nelle forme parasifilitiche, o distrofiche, della luc ereditaria, si avrà la trasmissione per mezzo di leggi speciali o di Mendel, o con le regole di eredità diadica o ginecolora, come più volte si è detto.

Il concetto che queste forme distrofiche della luc ereditaria, siano dovute a veleni prodotti nell'organismo infetto e trasmessi nelle generazioni successive, senza trasmissione del germe, non è accettabile: se non si trasmette il germe, non si trasmetterà il veleno: lo stesso concetto dell'origine tossica fu sostenuto per la tabe e per la demenza, malattie che furono dette impropriamente parasifilitiche o metasifilitiche, concetto che fu dimostrato erroneo. Le alterazioni nei discendenti dei sifilitici o sono microbiche, il più delle volte, o distrofiche, per alterazioni dei cromosomi deigeneratori; i veleni non hanno a che fare; le distrofie non sono generiche, ma specifiche e ripetono i caratteri dei procreatori.

L'alcolismo dei genitori è capace di produrre malformazioni nei figli, ma non riproduce mai la cirrosi epatica, nè la degenerazione delle grandi commissure del cervello, le quali sono alterazioni caratteristiche dell'alcolismo cronico; queste non sono trasmissibili ai discendenti perchè acquisite nella via extrauterina (MARCHIAFAVA).

* * *

Non è mia intenzione di parlare di tutte le malattie eredo-famigliari nelle quali si può dimostrare, come nell'ittiosi, o fortemente sospettare, come nella grande maggioranza di esse, l'origine eredo-luetica. Mi limiterò a pochi

esempi, sicuro che gli studi ulteriori con il medesimo indirizzo, dimostreranno che l'origine eredo-lettica di esse non è una eccezione, ma la regola.

* * *

La distrofia muscolare progressiva o miopatia primitiva cronica progressiva è una di quelle malattie la cui origine eredo-lettica non si può disconoscere. Si sa che essa si presenta, sia in casi sporadici, nei quali non esiste notizia alcuna di eredità simile in maschi e femmine, sia in casi più numerosi nei quali l'eredità simile è evidente, con grande prevalenza nei maschi; secondo GOWERS nella proporzione di sette maschi per una femmina per tutti i casi della malattia; e in una sua statistica di 43 casi 33 maschi e 10 femmine. In una famiglia descritta da KERYON otto fratelli perirono per la malattia, tutte le sorelle scamparono; in un'altra (GOWERS) quattro fratelli ammalarono e nessuna delle sorelle; in un'altra due sorelle erano affette e non i fratelli. In una famiglia la tendenza dell'affezione può essere in un sesso e non nell'altro: in altra i due sessi possono soffrirne ugualmente. In molti casi più membri della stessa generazione possono essere affetti, ma non possono essere rintracciati casi antecedenti. In altre parole la malattia, mentre è congenita, non è ereditaria. In altre famiglie possono essere notati casi antecedenti e questi sono invariabilmente da parte della madre. La malattia è trasmessa dalle donne che non ne sono colpite. In un caso nel quale quattro fratelli soffrirono la malattia, il fratello e la sorella della madre erano affetti. In un altro caso in cui un ragazzo era colpito, la sorella non colpita ebbe due figli con la malattia; e una figlia, non colpita, ebbe due figli maschi che soffersero la malattia. Perciò l'eredità è trasmessa dalle donne (eredità diagenica o ginecofora a carattere recessivo). Questo è dimostrato anche dal fatto che i figli di una stessa donna di diversi mariti sono stati tutti affetti da malattie.

Fino a poco fa, non si sapeva nulla sulla patogenesi della distrofia muscolare progressiva, ma ora ne siamo perfettamente informati. Le ricerche recenti sull'utilità della glicocola per la cura della malattia, e le estese, diligentissime ed esaurienti ricerche di GINO MELDOLESI, nella Clinica di Frugoni (1), hanno dimostrato che la causa fondamentale della distrofia muscolare progressiva è una alterazione anatomica e funzionale del pancreas per la quale, nella digestione triptica, non si formano in quantità suffi-

ciente gli amino-acidi, indispensabili alla nutrizione del muscolo. Seguono alterazioni del ricambio della mioglobina (emoglobina muscolare), della creatina che non si trasforma in creatinina. Queste alterazioni chimiche determinano la atrofia della fibra muscolare.

La prova che l'alterazione pancreatica è la prima causa dell'affezione, è stata fornita in modo inconfutabile dal MELDOLESI, il quale, colla cura per mezzo di estratto pancreatico, ha potuto migliorare notevolmente e perfino guarire dei malati di una malattia ritenuta fino ad ora del tutto inguaribile. Di più, in tutti i casi (cinque) nei quali alla sezione fu esaminato il pancreas, fu trovato atrofico o molto alterato. E' dunque dimostrato che la d.m.p. è una malattia del ricambio dovuta all'alterazione del pancreas.

Ma quale è la causa prima di questa affezione? Io non dubito che sia la luce ereditaria. Non ho trovato accenno di questo fatto né nella dotta conferenza di MELDOLESI, né in GOWERS né in STRÜMPPELL, né in ALBUTT (1). Ma oltre la perfetta analogia del modo di comportamento della malattia con l'ittiosi, ricorderò che la luce ereditaria, come ho riferito nella mia prima memoria, provoca non di rado alterazioni del pancreas. Così ho dimostrato che a queste alterazioni sono dovuti i vomiti acetonicici dell'infanzia e quelli dell'età adulta, legati ad iper-insulinemia; ad alterazione del pancreas è ugualmente dovuto il diabete che non di rado si vede negli ereditari. A mio avviso anche l'insufficienza congenita pancreatica che si manifesta con la steatorrea è dovuta alla luce ereditaria (2). Cosicché la causa della d.m.p. non sarebbe che una varietà tra le malattie del pancreas da ereditare, le quali si manifestano con fenomeni di esaltamento o difetto delle sue funzioni. Ma vi è di più: ricordo di aver curata, circa una quarantina di anni or sono, all'Ospedale di S. Giovanni, una ragazza dai 12 ai 14 anni di d.m.p.; era certamente ereditaria e presentava delle stigmate di ereditare (naso a sella, alterazione dei denti) e suo padre era sifilitico confesso prima del matrimonio. Una cura mer-

(1) Prima di correggere le bozze di questo articolo ho potuto consultare il trattato del prof. GINO MELDOLESI: *La miopatia primitiva cronica progressiva*. Luigi Poggi editore, Roma, 1935. Il Meldolesi scrive che nessuno dei suoi casi dimostra l'importanza della luce che statistiche di Weitz pongono invece in discreta luce (pag. 259); ricorda che danno importanza alla luce numerosi autori (Babonneix, David, Heuger e Semelaigne, Millian, Jean-selme, Roger, Dragonisco, Lhermitte, Gilbert, Robin). E' assai probabile che non sia stata ricercata abbastanza la luce dei genitori, avi, bisavoli, antenati dei miopatici.

(2) von HERBERT ANKE: *Ein Fall angeborene Pancreas-Insuffizienz*. «Münch. Mediz. Woch.», n. 45, 3 novembre 1935.

(1) Conferenza tenuta all'Accademia Linceiana il 6 luglio 1935.

curiale (allora non vi erano altri rimedi) produsse un rallentamento nella evoluzione della malattia ed un certo grado di miglioramento; non fu continuata per la poca fiducia che si aveva allora e si è avuta fino adesso, sulla curabilità dell'affezione.

Non dubito che, indagando a dovere i casi sporadici non ereditari dell'affezione, sarà facile dimostrare la loro origine da eredità, cioè dalla persistenza del virus nell'organismo, mentre i casi nettamente ereditari dopo la 3^a-4^a generazione, si dovranno considerare come dovuti alla trasmissione ereditaria della distrofia pancreatica, svoltasi durante la vita embrionale e fetale, prima della formazione degli elementi germinali e perciò trasmissibile in via ereditaria. Altra prova della natura luetica della d.m. progressiva è data dalla frequente associazione sui miopatici di sindromi sicuramente ereditarie: morbo di Little, malattia di Friedreich, eredità atassia cerebellare, schizofrenia, ecc. ecc.

Farà meraviglia che un tal concetto non sia stato espresso, per quel ch'io so, prima d'ora; ma la meraviglia sarà minore per chi riflette che fino ad ora è rimasta sconosciuta l'origine ereditaria di un gran numero di affezioni, come io credo aver dimostrato nei miei due articoli precedenti.

* * *

Un'altra malattia che si deve attribuire alla eredità nelle due forme di eredità del germe per i casi sporadici apparentemente primitivi, e per eredità distrofica nei discendenti di questi, dopo alcune generazioni è la malattia di Thomsen coi suoi casi ereditari per parecchie generazioni. Che sia dipendente dalla lue ereditaria, è indicato dal fatto che nella distrofia muscolare progressiva MELDOLESI ha trovato non di rado sintomi riferibili alla malattia di Thomsen, cioè un ritardo del rilassamento della fibra muscolare dopo la contrazione, fatto già notato da GOWERS. Mancano, per quel ch'io so, dati di fatto alla dimostrazione di quanto dico; ma è più che probabile che la malattia di Thomsen e la ipertrofia idiopatica muscolare che talora si associa con essa (GOWERS) siano malattie ereditarie: lo stesso dicasi della malattia di Batten e Gibb, o miotonia atrofica, che è una varietà della malattia di Thomsen in quanto che l'atrofia si sovrappone e talora anche precocemente al fatto miotonico. La sindrome di Adie che ho già citata, rientra nella stessa specie di alterazioni. Secondo H. BOETERS tra la malattia di Thomson e la miotonia distrofica di Steinert ed H. Curschmann non vi è alcuna differenza essenziale; come nelle fami-

glie dei malati di miopia er. prim. progr. così in quelle dei miotonici si osservano casi numerosi di follia, epilessia, deficienza mentale, ecc. Anche la miastenia grave pseudo-paralitica o malattia di Erb Gold-flamm evidentemente è da eredità: un malato del dott. A. QUAGLIA morto della malattia era ereditario.

* * *

Che molte malattie del sangue il più delle volte ereditarie, sieno di origine luetica, è assai probabile per non dire certo. Tra queste è evidente la natura ereditaria dell'ittero emolitico con le sue forme sporadiche apparentemente primitive e con le sue forme familiari. Come credo aver dimostrato nella mia prima memoria, è ovvio riscontrare la lue acquisita nei genitori dei malati di ittero emolitico primitivo; così ho ricordato di fratello e sorella con ittero emolitico il cui padre aveva contratto la lue prima di generarli, mentre altri figli della stessa madre e dello stesso padre, concepiti prima dell'infezione di questo, erano e sono perfettamente sani. Nella femmina nella quale le reazioni sierologiche per la lue erano positive ed esisteva il tumore di milza e la diminuita resistenza globulare, ripetute cure antiluetiche hanno portato la guarigione. In una giovinetta con lieve ittero, ingrandimento del fegato e della milza, curata a lungo in stazioni termali per malattia di fegato senza alcun profitto; e con turbe nervose a tipo istero neurastenico, cure ripetute antisifilitiche con neosalvarsan, treparasolo e stovarsolo, alternate a cure mercuriali, hanno fatto scomparire l'ittero e le turbe nervose, e le reazioni sierologiche che erano positive, sebbene debolmente, per la lue; il padre raccontava di aver contratta la lue da studente, circa dieci anni prima del matrimonio, e di essersi curato a lungo; attualmente ha Wassermann negativa, ma presenta sintomi di aortite.

Ugualmente ricordo di aver visto molti anni fa un giovane malato di grave ittero emolitico, che si terminò con la morte; il padre aveva contratto la lue prima del matrimonio. L'associazione del cranio a torre non raro nei malati di ittero emolitico, è una prova di più della natura luetica dell'affezione, essendo noto che questa è una deformità non rara negli ereditari. Dell'ittero emolitico esiste anche una forma ereditaria familiare; il decorso della malattia è di solito benigno nella forma ereditaria, più grave nella forma primitiva che può prendere l'aspetto di anemia perniciososa. Nelle forme primitive (cioè in quelle in cui non c'è l'eredità simile) sono indicate, oltre la splenectomia, le intense e ripetute cure antiluetiche, spe-

cialmente salvarsaniche, che hanno dato a me brillanti risultati in malati di anemia a tipo pernicioso, nei quali esisteva sicuramente l'infezione luetica. La forma familiare dell'ittero emolitico descritta da CHAUFFARD, evidentemente può essere per le prime due o tre generazioni, dovuta alla trasmissione ereditaria del virus sifilitico, nelle successive alla trasmissione ereditaria della distrofia. Nelle prime le cure antisifilitiche potranno giovare, nelle successive potranno non recare giovamento; nelle prime la malattia colpirà indistintamente maschi e femmine, nelle altre si dovrà avere la prevalenza nei maschi. Tuttavia, dai vari alberi genealogici dei malati di ittero emolitico, risulta che il tipo ereditario è il dominante. In un albero genealogico riferito dal GUIZZETTI e riportato da MARCHIAFAVA, in quattro generazioni di 12 persone, in sette si verificò la malattia. Il capostipite della famiglia era sifilitico e morì improvvisamente a 51 anni; la moglie, cugina da parte del padre sofferiva di anemia e splenomegalia. Nelle tre generazioni di 10 persone, 3 femmine e 7 maschi soffersero di ittero emolitico.

L'intreccio di casi dovuti direttamente al virus sifilitico con casi puramente eredo-distrofici, fanno sì che in questi alberi genealogici, come in quelli della distrofia muscolare progressiva, non è facile riconoscere nella trasmissione ereditaria, le leggi ben note.

Anche quella forma individuata e così ben descritta da MARCHIAFAVA di anemia emolitica, senza splenomegalia con o senza ittero nella quale l'emolisi viene riconosciuta dalla continua eliminazione per i reni della sostanza colorante del sangue convertita in emoderina, dimostrata dalla reazione positiva del ferro, sia libera, sia raccolta negli epitelii renali o nei cilindri, ha forse la stessa origine. Verosimilmente si deve dire lo stesso di altre malattie del sangue.

* * *

In quanto a quella più nota tra le ereditarie, che è l'emofilia, poco o nulla posso dire per esperienza mia. Si sa che colpisce quasi esclusivamente i maschi, e che le donne servono a trasmetterla. E' dubbio che le donne ne possano soffrire, tuttavia si citano casi di donne che ne furono affette, nè mancano osservazioni di trasmissione diretta nella serie dei discendenti maschi (LITTEN).

Si sa che l'emofilia è dovuta ad un'alterazione delle piastrine, per la quale le piastrine sono più resistenti, ed a un ritardo nella formazione della protrombina. Per analogia con altre malattie del sangue prodotte sicuramente dalla luc

sia acquisita che ereditaria, come l'emoglobi-nuria da freddo, l'ittero emolitico, alcune forme di anemia pernicioso, si è indotti ad incriminare per l'emofilia la sifilide ereditaria, sia come eredità microbica nei casi sporadici o nelle prime 3-4 generazioni di casi ereditari con eredità diretta, sia come eredità distrofica nelle generazioni successive con eredità recessiva.

Si aggiunga l'identico comportamento dell'emofilia e dell'ittiosi; le identiche spiegazioni sia per l'una che per l'altra affezione della mancanza di malattia nelle donne, e della non sopravvivenza dei casi con eredità omozigotica; sarebbe dunque ben strano che le due malattie non avessero la stessa causa prima.

A questo concetto del tutto logico, si oppone il fatto che l'emofilia era nota agli antichi Giudei, infatti è ricordata nel Talmud Babilonese (140-163 a. D.); ed era nota ai medici arabi e tra questi ad Albucasis (1013-1106) (1). Da essi si conosceva che la malattia era trasmessa dalle donne le quali ne erano risparmiata. In quel tempo secondo l'opinione più accreditata la sifilide non esisteva nel vecchio continente. Questa opinione non è tuttavia divisa da altri i quali credono che la sifilide esistesse nel mondo antico prima assai della scoperta dell'America. Perciò quest'argomento non ha valore decisivo; dobbiamo pertanto rimandare la soluzione del problema a ricerche future.

* * *

Un capitolo assai importante delle malattie eredo-famigliari è quello delle malattie nervose e mentali; l'osservazione clinica e lo studio confermano la grande importanza della luc ereditaria per la genesi di esse, sia come eredità microbica, sia come eredità distrofica. Sia che il germe trasmesso nelle successive generazioni interessi le stesse formazioni nervose, sia che produca identiche alterazioni nelle glandole endocrine che hanno influenza decisiva sulla nutrizione degli organi nervosi, analogamente a quella che il pancreas, come ho sopra riferito, ha per la nutrizione dei muscoli.

La luc è la causa più potente di degenerazione, di anomalie e di malattie mentali a carattere eredo-famigliare. Nella prima generazione di ereduettici, come risulta dalle antiche osservazioni di ALFREDO FOURNIER, e come io ho constatato più volte, non è rara la nevrosi o l'isteria; nella seconda si possono osservare forme più gravi, quali la follia morale, la tendenza al suicidio, la demenza precoce,

(1) DOU. HYMAN I. GOLDSTEIN: *Disease emorragiche del sangue*. « Policlinico », Sezione Medica, n. 8. 1° agosto 1935.

sulla cui natura eredoletuica a me sembra non sia lecito il dubbio, come ho scritto nella prima memoria. Che per 3 o 4 generazioni si tratti di eredità microbica, e non semplicemente distrofica, è dimostrato e dalla possibilità di trovare reazioni sierologiche positive per la lue e, ancora più, dall'utilità delle cure specifiche, troppo spesso neglette e credute inutili (1).

Lo stesso, credo, si può dire delle malattie nervose quali la chorea cronica e l'eredo atassia, sia la forma spinale (malattia di Friedreich), sia quella cerebellare, e la sclerosi laterale amiotrofica. A proposito della chorea, mi permetto ricordare che a mio avviso e di parecchi altri, si può osservare la chorea in eredoletuici, guaribile colle cure specifiche, specialmente salvarianiche come più volte ho constatato; è forse questa la cagione della rinomanza che ha l'arsenico nella cura della chorea.

E' perciò possibile che la chorea sviluppatasi in più generazioni per eredità microbica, che ha agito nel periodo embrionale, dia luogo ad una forma ereditaria per eredità distrofica.

In quanto alla malattia di Friedreich è più che probabile che sia una malattia da eredoletuica microbica. L'eredità si osserva per due o tre generazioni e colpisce indifferentemente maschi e femmine con leggere prevalenze per i maschi; in alcune famiglie i due sessi soffrono ugualmente. Si possono osservare casi isolati e negli antenati e nei collaterali, malattie nervose e mentali (malinconia, follia). In una famiglia di 19 persone ne soffersero i due maschi e le 17 femmine sfuggirono, in un altro caso ricordato da MUSSO, il fratello e la sorella, prodotti di una madre malinconica, si unirono a persone sane; il fratello ebbe tre figlie malate di sette figliuoli viventi; della sorella tre figliuoli si ammalarono. Interessante notare che tre figli del fratello e 4 della sorella nacquero morti. Tutto questo rende assai verosimile che la lue ereditaria, sia la causa reale dell'affezione.

In quanto al daltonismo credo che difficilmente possa dubitare della sua origine dalla lue ereditaria chi ricorda che non è rara nella tabe dorsale la cecità pei colori.

L'eredità del diabete mellito e dell'asma bronchiale si spiega facilmente sapendo che la sifilide sia acquisita sia congenita è cagione non rara del diabete ed è la più frequente causa dell'asma bronchiale e della bronchite cronica:

(1) COULOUA riferisce un caso di eredoletuica alla 4ª generazione, le cui manifestazioni mentali furono guarite da una cura arsenicale intensa. LIX Congresso francese per l'avanzamento delle scienze. *Presse Médicale*, 1935, n. 78, Nantes. 22-27 luglio 1935.

si tratta il più delle volte di eredità microbica, in eredoletuici di 1ª e 2ª generazione come è dimostrato dall'utilità delle cure antisifilitiche. L'utilità nota da tempo delle intense cure jodiche nell'asma si spiega con la natura letuica della malattia. Non è escluso vi siano casi di asma bronchiale eredo-distrofici: in queste le cure antisifilitiche non gioveranno; ci dovremo contentare di scoprire l'agente o gli agenti che scatenano l'attacco. In ogni caso di asma è necessario ricercare la lue sia acquisita sia congenita.

Non di tutte le malattie eredofamigliari si può incolpare la lue; così la gotta forse non ha niente a che fare colla sifilide. Essa era conosciuta dagli antichi in un tempo nel quale non è certo se la sifilide esistesse o no in Europa, poichè, secondo l'opinione più accettata, la sifilide fu portata in Europa dai compagni di Cristoforo Colombo; ma, come ho scritto, questo argomento non è decisivo.

Un'altra malattia che si presenta qualche volta ereditaria è il gozzo endemico. I figli di donne gozzute possono presentare, fin dalla nascita, la tiroide ingrossata, come assicurano DE QUERVIN ed AMBROSI, e difetti di sviluppo, malattie cardiache ed imperfezioni varie e, come si sa, in seguito dimostrarsi cretini. I sostenitori dell'ipotesi che il gozzo endemico sia dovuto all'insufficienza di jodio nell'organismo, sia della madre sia del feto nella vita intrauterina, riferiscono a sostegno della loro teoria il fatto che la somministrazione di sale jodurato ha portato in Svizzera, nei neonati, la diminuzione della tiroide ed in genere un minor numero di nati morti e deformi e forse di cretini. Analoghe osservazioni con statistiche si stanno facendo in Italia (Valtellina) dal dott. AMBROSI, il benemerito sostenitore della profflasi del gozzo endemico col sale jodurato. Alcune antiche osservazioni, che sarebbe necessario controllare, facevano ritenere che donne le quali avevano avuto dei figli gozzuti e cretini dimorando in zone colpite dal gozzo endemico, potessero avere figli sani e non cretini, andando ad abitare luoghi immuni. Tutto questo in favore della teoria della carenza dello jodio. Non sfuggirà tuttavia ad alcuno dei lettori che gli stessi fatti si possono accordare anche meglio con la teoria microbica del gozzo endemico, sostenuta da altri, e da me particolarmente, fin dal 1916 (1).

(1) U. ARCANGELI: *Sull'etiologia del gozzo endemico e del cretinismo - Ipotesi di lavoro*. *Rivista Ospedaliera* n. 2, 1916. — *Bollettino R. Accad. Med.*, Roma, 1916. — *Scritti medici scelti*, Luigi Pozzi, Roma, 1932.

Com'è noto, partendo dalle osservazioni assai interessanti di KUTCHERA che facevano pensare alla possibilità che il gozzo endemico sia una malattia infettiva trasmessa da un ospite intermedio, io venni nell'ipotesi che il gozzo endemico sia dovuto ad un virus (forse filtrabile) inoculato dalle cimici del letto: analogamente alla malattia di Chagas, una tiroidite specifica prodotta da un tripanosoma (*schizotrypanum Cruzei*) inoculato da una cimice delle piante.

Se la mia ipotesi è vera, l'eredità avverrebbe, come nella sifilide, per trasmissione dell'agente infettivo, dalla madre al feto. Ciò spiegherebbe la presenza nei figli di altre tare morbose, oltre il gozzo, e la frequenza dei nati morti, ecc. ecc. L'azione benefica, nei figli, dello jodio somministrato alla madre durante la gravidanza, sarebbe analoga a quella, egualmente evidente, della somministrazione del mercurio alle madri sifilitiche durante la gravidanza. Basterebbe ammettere una sensibilità maggiore nel virus del gozzo endemico per lo jodio, di quella per il mercurio nel virus sifilitico.

La minore gravità delle manifestazioni morbose nei figli di donne gozzute vissute durante la gravidanza in paesi immuni da gozzo, troverebbe una facile spiegazione nel fatto che sarebbero sottratte alle continue reinfezioni le quali, secondo la mia ipotesi, avverrebbero nei paesi colpiti dall'endemia gozzigena, come accade per la malaria nei paesi malarici.

La somiglianza fra le due malattie unite dagli antichi scrittori nella stessa classe delle malattie miasmatiche, sono tante che sarebbe troppo lungo enumerarle qui.

In uno studio molto documentato sulla eredità del gozzo endemico J. ENGSTER viene alla conclusione che il gozzo dipende dalle condizioni dell'ambiente, e non è ereditario (1). A me sembra che dalle sue conclusioni sia avvalorata l'ipotesi della natura infettiva del gozzo.

Non mi attarderò a confutare la dottrina che vuole riconoscere nella carenza dello jodio, la causa del gozzo. Basterà che ricordi che in popolazioni che mangiano pesce e respirano aria marina, come in alcuni villaggi di Sicilia, alle falde dell'Etna, esiste il gozzo endemico (AMBROSI); e lo jodio ivi non può far difetto. Nei luoghi colpiti da gozzo, la malattia non colpisce tutta la popolazione, ma alcune famiglie, e particolarmente quelle nelle cui abitazioni è maggiore il sudiciume e specialmente quelle che abi-

tano case di legno, dove le cimici difficilmente possono essere distrutte; dove regna la pulizia scompare il gozzo. La spiegazione di fatti così contraddittori, non mi sembra difficile se si ammette che la carenza dello jodio costituisca una predisposizione all'infezione; nello stesso modo che la carenza di calce crea una forte predisposizione per l'osteomalacia e la rachitide dovute al diplococco dell'osteomalacia.

* * *

Tornando dopo questa digressione all'argomento principale, c'è da domandarsi se altre malattie agiscono nello stesso modo della sifilide. Noi non ne conosciamo. Per quel che so io, nessun'altra malattia nota è capace di trasmettersi per tre o quattro generazioni, per l'uovo o per lo spermatozoo. Dobbiamo perciò ritenere che nella grande maggioranza delle malattie eredo-famigliari, la causa prima sia la lue.

* * *

Un'obiezione che viene facilmente alla mente è questa: trovare la lue ereditaria in qualche caso di malattia da etiologia ignota, sarebbe dovuto a semplice coincidenza, attesa la grande frequenza della sifilide e perciò di eredo-sifilitici, nella popolazione. Di questa obiezione si deve tenere certamente conto, ed è necessario, prima di concludere nei singoli casi, di accumulare le prove; ma se si pensa che solo da pochissimo tempo si è giunti nella dimostrazione della natura ereditaria di molte sindromi morbose, e se si riflette che soltanto a poco a poco si è dimostrata la natura luetica di malattie ora riconosciute da tutti come tali, ad es. la tabe e la demenza paralitica, non farà meraviglia che io ritenga che lo stesso fatto si verificherà per un gran numero, di malattie eredo-famigliari, se la lue sarà ricercata non solo nei genitori, ma negli avi e nei bisavoli e negli antenati per più generazioni.

Come corollario pratico di questo mio scritto risulta la necessità di curare con assiduità ed energia durante tutta la gravidanza le mogli di luetici sia per sifilide acquisita sia per sifilide ereditaria di 1°, 2°, 3° generazione, anche se apparentemente sani, e le figlie di genitori sifilitici, sia per lue acquisita, sia per lue ereditaria, anche se apparentemente sani, ed in genere tutti gli ereditari di 1°, 2°, 3° e magari 4° generazione. Così potranno essere attenuati i danni della lue ereditaria e diminuiranno i casi di molte malattie eredo-famigliari.

Roma, novembre 1935-XIV.

(1) V. J. ENGSTER: *Erblichkeitsfrage der endemischer Struma. Genetische Untersuchungen über die Ursachen des Kropfers*. Orel Füssi, Zürich, 1935. Vedi «Münch. Mediz. Woch.», 8 novembre 1935.



~~312563~~



