



Rel. Prof. A. Celenzi
DOTT. GIOVANNI PILOTTI *ris. fatt. on. g. p. s. Pilotti*

* * Sulle Mioclonie * *



Estratto dal POLICLINICO (Sez. Medica), anno 1921

mioc.

5

65

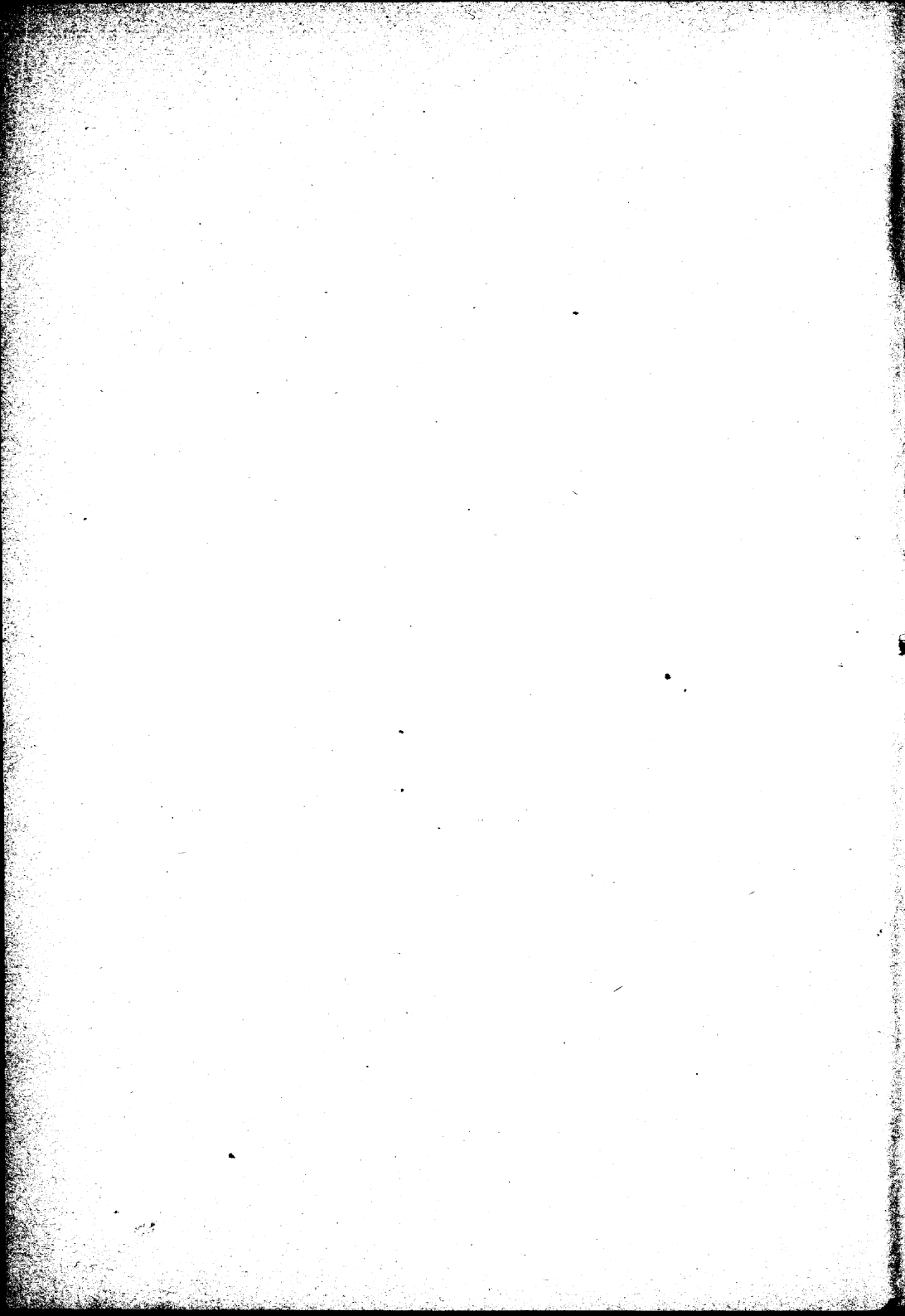
29

ROMA

AMMINISTRAZIONE DEL GIORNALE « IL POLICLINICO »

N. 14 — Via Sistina — N. 14

—
1921



DOTT. GIOVANNI PILOTTI

* * Sulle Mioclonie * *

Estratto dal POLICLINICO (Sez. Medica), anno 1921

ROMA

AMMINISTRAZIONE DEL GIORNALE « IL POLICLINICO »

N. 14 — Via Sistina — N. 14

—
1921

PROPRIETÀ LETTERARIA



OSPEDALE DI SAN GIOVANNI IN LATERANO - ROMA
(Sezione Medica, diretta dal prof. AMICO BIGNAMI)

SULLE MIOCLONIE

Contributo Clinico ed Anatomo-patologico

del dottor GIOVANNI PILOTTI

aiuto nell'Ospedale e assistente nella R. Clinica Psichiatrica di Roma.

Allo studio di un caso di policlonia, esaminato in vita e giunto all'autopsia per malattia intercorrente, ritengo utile far precedere qualche cenno sulla controversa questione delle mioclonie in generale, che, malgrado le numerose indagini compiute negli ultimi anni, è ancora tutt'altro che definitivamente risolta, specialmente per ciò che riguarda la posizione nosologica e la patogenesi di questi disturbi motori.

In passato si attribuì il nome di corea (danza) ad un numero relativamente grande di malattie, che presentemente si ritengono molto diverse l'una dall'altra, nelle quali il sintoma principale era costituito da movimenti involontarii più o meno disordinati. E neppure oggi possiamo ragionevolmente affermare che le delimitazioni nosografiche alle quali si giunse coi lavori più recenti, sieno del tutto giustificate e definitive.

Già molto tempo prima che il Friedreich (1881) descrivesse il quadro sintomatico, a cui egli dette il nome di paramioclono molteplice, oltre al ballo di S. Vito, studiato già fin dal 1688 da Sydenham, che legò il suo nome a questa malattia, erano noti sotto nomi diversi: corea elettrica, corea ritmica, tremore convulsivo, ecc. (Dubini, Sée, Frua, Hammond), diversi complessi sintomatici, la cui principale caratteristica era rappresentata da contrazioni muscolari cloniche.

Ciò non pertanto, fino a pochi anni fa, la maggior parte dei disturbi motori involontarii veniva ancora raggruppata sotto la denominazione di corea, la quale veniva distinta in parecchie sottospecie, variabili secondo il variare dei criteri che ne informavano la classificazione.

Due quadri morbosi furono, per lo più, presi come tipo: la corea infantile (del Sydenham), da un lato, e, dall'altro, il paramioclono molteplice di Friedreich.

Sulla base di questi due quadri clinici, attorno ai quali venivano, in genere, riunite tutte le altre varietà, furono isolati due gruppi principali di disturbi motori involontari: 1° le coree vere o gesticolatorie; 2° le coree false o mioclonie.

La denominazione di mioclonia risale al Venturi e allo Ziehen, il quale interpretò in senso molto lato il concetto di essa, comprendendovi anche quadri morbosi che stanno solo in lontano rapporto colle mioclonie, e venne in seguito, dai più adoperata come sinonimo di corea falsa o pseudocorea. Ma una linea netta di demarcazione tra le clonie e le coree non è stata mai potuta tracciare fino ad ora, evidentemente perchè i quadri clinici, in cui compaiono questi fenomeni motori, risentono della grande incertezza, che loro molto spesso deriva dalla mancanza di nozioni esatte sulle cause, sull'anatomia patologica e sulla patogenesi di essi.

Posizione nosologica delle mioclonie.

Una delle questioni più controverse, in questo campo, è stata rappresentata, in passato, e continua ad esserlo anche oggi, dalla posizione nosologica del paramioclono di Friedreich.

Costituisce questo quadro clinico una malattia a sè, cioè una vera entità nosologica?

A tale domanda è stato risposto da alcuni affermativamente, da altri in modo negativo.

Alcuni negano al paramioclono il valore di una vera entità morbosa. Fra questi è lo Schupfer, il quale, dopo aver dimostrato, in una larga rivista critica sulle mioclonie, che la maggior parte dei casi pubblicati come paramioclono, appartengono invece alla corea, alla malattia dei tics, all'isteria, agli spasmi ritmici localizzati di Galvagni, alla neurastenia, od anche ad alcune psicosi, ecc., giunse alla conclusione che anche nei pochi casi che egli poté raggruppare sotto la denominazione di mioclono essenziale, nei quali, cioè « non si potevano rilevare sintomi di altre malattie del sistema nervoso, non vi è una vera unità sintomatologica » ed egli affermò che « se le osservazioni verranno fatte con maggiore esattezza di quello che finora non si sia praticato, il paramioclono, come malattia a sè, scomparirà dai nostri trattati di patologia ».

Un'opinione simile è stata espressa da molti altri autori. Già il Raymond (1896) aveva ammesso che il paramioclono molteplice non fosse un'entità morbosa nuova; ma si tratterebbe di un caso particolare, di una modalità delle mioclonie, sotto la quale denominazione si dovrebbe comprendere, egli dice, una serie di stati patologici, che, fondendosi in qualche maniera gli uni negli altri, vanno dalle semplici contrazioni fibrillari dei neurastenici, fino alla malattia dei tics di Charcot e Gilles de la Tourette, passando per il paramioclono molteplice, la malattia dei tics nel senso di Trousseau e la corea elettrica di Henoeh-Bergeron. Anche la corea fibrillare di Morvan sarebbe una varietà del paramioclono molteplice. Tutte queste sindromi si svilupperebbero, secondo Raymond, su un fondo di degenerazione neuropatica ereditaria. Successiva-

mente (1900) il Raymond veniva alla conclusione che la mioclonia fosse una nevrosi, non una nevrosi autonoma, ma un'espressione frammentaria dell'isteria, con la quale avrebbe in comune, oltre alla sede nella corteccia cerebrale, anche la prognosi e la cura.

Altri osservatori, al contrario, vogliono assegnare al paramiocloni molte plice un posto indipendente nel quadro nosologico; ma, in questo tentativo, si rende evidente la difficoltà di isolare, dal « caos delle nevrosi motorie », singole forme morbose, e di segnarne esatti i confini (Oppenheim).

L'Oppenheim considera come un tentativo fallito quello di alcuni AA. che vorrebbero far rientrare nell'isteria tutte le forme miocloniche, come vorrebbe Raymond e altri, pur ammettendo che esiste una forma isterica di questa malattia. Egli anzi afferma che « la forma non isterica della mioclonia costituisce una malattia a sè », di cui i casi dell'Unverricht sono un tipo speciale. Anche il Murri, il Moniz ed altri AA. ammettono la esistenza del paramiocloni essenziale.

Ma, senza stare a riferire tutto ciò che è stato scritto dai diversi osservatori sulla posizione nosologica del paramiocloni molteplice, a me sembra evidente che la ragione per cui, nel campo delle mioclonie, si incontra una grande difficoltà ad orientarsi, si debba ricercare soprattutto nel fatto che si è dato finora alla denominazione di mioclonia una comprensività troppo vasta, per cui è stata raggruppata sotto questo nome una troppo ricca serie di alterazioni motorie, le quali, sebbene presentino spesso notevoli somiglianze, sono per altro fra loro diverse per etiologia, patogenesi e substrato anatomopatologico. È facile perciò comprendere come noi, trovandoci, in questo campo tuttora in balia di un incerto nosografismo, malgrado la molteplicità dei quadri e delle sindromi cliniche che si è, a volta a volta, tentato di individuare, non ci troviamo ancora in grado di renderci un esatto conto della questione.

Ad ogni modo, però, lo studio fatto in questi ultimi anni di numerosi casi clinici, nei quali, si presentavano disturbi motori, sotto forma di scosse cloniche o simili, ha portato una luce non trascurabile in questa questione, rendendo possibile di annettere alcuni quadri clinici, la cui posizione era incerta, ad alcune altre malattie note; o per lo meno ha contribuito a svelare punti di contatto o diversità prima sconosciute tra alcune delle numerose sindromi morbose, che si è tentato di isolare, in questo campo.

Per ciò non mi sembra di poco momento l'acquisizione, ormai indiscussa, che noi possiamo avere delle manifestazioni cloniche, parziali o diffuse, a seconda dei casi, per *lesioni organiche diverse*, a carico del sistema nervoso centrale. È noto che contrazioni miocloniche furono osservate nella sclerosi multipla (Remak, Farge, Pic e Porot, ecc.); nella tabe dorsale (Strassmann e Kraft-Ebing); nella paralisi progressiva (Hermann, Oppenheim, Muratow); nella meningite sifilitica (Tinel e Cain); nello stadio secondario della lues (Simonelli); nell'emiplegia cerebrale infantile (Djérine e Camus, König); nella atassia ereditaria (König, ecc.), e così via.

Di fronte a questo grande gruppo di manifestazioni miocloniche che sono sintomatiche di lesioni organiche diverse, o che si possono annettere ad altre entità nosologiche più o meno nettamente delimitate, dobbiamo porre tutti quegli altri casi, in cui a noi non è dato rilevare che il solo fenomeno mioclonico, o, insieme con esso, altri segni insufficienti a farci orientare verso qualche entità morbosa ben definita. Questi perciò dobbiamo, per ora almeno, di necessità catalogare nel gruppo delle «mioclonie così dette essenziali».

In passato si è fatto abuso di questo appellativo «essenziale» e qualche volta esso è stato adoperato anche a sproposito. Per quale ragione, ad es., si deve poter parlare di mioclonia essenziale (o paramioclonia se del caso) quando si ha di fronte un isterico che presenta delle scosse muscolari? Oppure quando noi osserviamo queste scosse in un neurastenico, in un ticchioso, ecc.? In questi casi, conoscendo la malattia fondamentale, nella quale, insieme con gli altri sintomi, possono essere presenti anche dei fenomeni mioclonici, mi sembra che sarebbe più giustificato, se non altro a scopo di chiarezza, parlare di neurastenia, di isteria, ecc., con scosse cloniche, dando a queste ultime semplicemente il valore di un sintoma, che fa parte più o meno necessaria del quadro fenomenico caratteristico della malattia, a cui esse si accompagnano, la quale malattia deve avere una denominazione sua propria.

Per questa stessa ragione noi, osservando delle scosse cloniche, in un malato che per il complesso dei sintomi in esso rilevabili, giudichiamo affetto da encefalite epidemica, non facciamo certamente diagnosi di mioclonia, ma consideriamo questo disturbo motore come un semplice sintoma dell'encefalite epidemica. E si potrebbero addurre numerosi esempi analoghi.

A parte, dunque, i casi in cui il fenomeno motorio «mioclonia» può essere riferito ad una o ad un'altra malattia, che si rivela per altri segni, oltre a quello motore, mi sembra si dovrebbe riservare la denominazione di mioclonia essenziale, come fanno lo Schupfer e altri, per quelle forme morbose che, in verità, appaiono sempre più rare, e che si manifestano con questo solo sintoma: mioclonia. Delle quali forme ci sfugge, per ora, in modo completo, l'agente etiologico; ed il reperto istologico risulta completamente negativo, come nel caso di Friedreich ed in qualche altro caso.

Intanto, nell'attesa che nuove ricerche ci portino qualche chiarimento in questa questione del mioclono essenziale, inteso nel senso che ho esposto, mi sembra necessario, come ho già accennato, di sgombrare il terreno di tutte quelle forme di mioclonia, che per una ragione o per l'altra dobbiamo ritenere sintomatiche di altre malattie che si contraddistinguono per un insieme di caratteri loro proprii. Così dovrebbero essere escluse dal capitolo delle mioclonie tutte le forme di neurastenia, di isterismo, di tics, ecc., e tutte quelle malattie organiche (comprese le malattie tossiche ed infettive) in cui la contrazione mioclonica può eventualmente esser presente senza per altro costituirne il sintoma esclusivo o fondamentale.

Il fatto, che può osservarsi, in diverse malattie, un disturbo motore analogo, non può evidentemente condurre all'affermazione che esse sieno iden-

tiche, ma potrà solo far supporre che lo stesso fenomeno motore può prodursi per cause diverse, le quali hanno capacità di alterare uno stesso meccanismo.

Secondo la maggior parte degli AA. anche la corea di Henoch-Bergeron, la corea fibrillare di Morvan e, con qualche riserva anche la miocimia (Kny, Schultze) non sono altro che una varietà del paramioclono molteplice di Friedreich. E lo stesso Morvan è inclinato a creder ciò, per il quadro da lui descritto.

Per la malattia di Dubini o corea elettrica di Dubini, la maggior parte di coloro che se ne sono occupati (ad es. Grocco) ammettono delle lesioni cerebrali e talvolta anche lesioni del midollo e dei nervi periferici. L'anatomia patologica, ricorda lo Schupfer, talora rilevò in questa malattia lesioni cerebrali associate ad alterazioni nel midollo o nei nervi, mentre altre volte non fece scorgere alcuna alterazione del sistema nervoso; e ciò verrebbe in appoggio (Schupfer) dell'ipotesi che la corea di Dubini sia una malattia di natura infettiva, ciò che è reso probabile anche dalla febbre, dall'esito spesso mortale, ecc. Per queste ragioni ed anche per le analogie della corea del Dubini con l'encefalite epidemica, osservata da noi in quest'anno, messe in luce prima di ogni altro da Bignami, mi sembra che la malattia del Dubini non debba far parte del gruppo delle mioclonie essenziali, ma debba considerarsi come malattia a sè.

In questo gruppo sotto la denominazione, cioè, di mioclonia essenziale, si dovrebbero riunire: il paramioclono molteplice di Friedreich e quelle altre forme di mioclonia, che pur non presentando i precisi caratteri clinici del tipo descritto da Friedreich, ad esso si avvicinano e per le quali, come in esso, non sia possibile mettere in evidenza segni di altre lesioni a carico del sistema nervoso e di altri apparati, i quali ci spieghino il fenomeno motore, nè sia possibile scoprire l'agente etiologico ed il substrato anatomopatologico.

Si potrebbero perciò raggruppare le mioclonie come nello schema seguente:

I. MIOCLONIE SINTOMATICHE (1):

- a) Mioclonie da lesioni organiche del sistema nervoso.
- b) Mioclonie delle malattie tossiche ed infettive (malaria, sifilide, malattie gastro-intestinali, renali, corea del Dubini, encefalo-mielite epidemica, ecc.).
- c) Mioclonie dei nevrastenici, degli isterici, ticchiosi, ecc.

II. MIOCLONIE ESSENZIALI:

- a) Paramioclono molteplice di Friedreich.
- b) Corea elettrica di Henoch-Bergeron.
- c) Corea fibrillare di Morvan.
- d) Miocimia (?) di Kny-Schultze.

(1) A rigore di termini, il gruppo delle mioclonie sintomatiche non avrebbe affatto ragione di esistere: poichè si dovrebbe parlare invece di lesioni organiche del sistema nervoso con mioclonie, ecc., ecc.; ma io lo conservo qui, provvisoriamente, e solo per chiarezza di esposizione.

Dobbiamo inoltre classificare a parte:

1° L'epilessia mioclonica di Unverricht.

2° La mioclonia con nistagmo di Lenoble-Aubineau.

3° La corea cronica di Huntington.

La mioclonia con nistagmo di Lenoble-Aubineau è un'affezione congenita del sistema nervoso, che compare in modo familiare e la cui caratteristica è un nistagmo che si osserva costantemente, al quale si aggiungono contrazioni muscolari cloniche di diversa intensità ed estensione. Questa malattia colpisce individui gravemente tarati, con stigmate degenerative gravi, così che si potrebbe anche, per questa ragione, raggrupparla tra le mioclonie sintomatiche di alterazioni degenerative ereditarie.

La corea cronica di Huntington, per i caratteri del disturbo motorio, per l'eredità simile, per l'inguaribilità, per i disturbi mentali progressivi, per i reperti anatomici, costituisce, in un buon numero di casi, un tipo morboso abbastanza caratteristico e si differenzia perciò, spesso, in modo facile dalle sindromi che ho raggruppate sotto la denominazione di mioclonie essenziali, quantunque si possano avere, nel corso di questa malattia, a lato di movimenti coreici, anche delle scosse cloniche e possano osservarsi delle forme di passaggio tra l'un quadro morboso e l'altro.

L'epilessia mioclonica di Unverricht, nella quale il reperto anatomico, negativo in alcuni casi (Burr, Santenoise), fu, in altri, positivo con alterazioni gravi dell'encefalo e del midollo spinale (Lafora-Glück), costituisce, secondo la maggior parte degli AA. (Unverricht, Oppenheim, Schupfer, ecc.) un tipo a sè, bene individualizzato.

La corea del Sydenham, per i numerosi caratteri che le sono propri, va, anch'essa considerata come malattia a sè.

Anatomia patologica e patogenesi delle mioclonie.

Dopo il risultato negativo dell'esame anatomico del caso di Friedreich, eseguito dallo Schultze, pochi altri casi sono giunti all'autopsia ed i reperti sono stati, in genere, poco concludenti.

Negativi furono gli esami di Egger e di Löffler.

Hunt trovò nel suo caso di mioclonia, un'evidente ipertrofia dei muscoli colpiti, contemporaneamente ad un reperto normale nel sistema nervoso centrale.

Stadler trovò manifestazioni atrofiche nei muscoli colpiti, le quali son da riferire alla combinazione delle manifestazioni miocloniche con l'atrofia muscolare simultaneamente esistente.

Murri, che ebbe l'opportunità di sezionare tre cadaveri di malati di policlonia, trovò alterazioni varie della corteccia rolandica, che egli considera, non come lesioni proprie delle policlonie, ma unicamente come testimoni autorevoli che additano la sede originaria del disordine motorio, notato durante la vita.

Poggio, in un caso di paramioclono molteplice osservato in un vecchio di 69 anni, trovò nella corteccia: alterazioni atrofiche leggere con lipocromatosi più o meno spiccata, in un discreto numero di cellule, distribuite più o meno uniformemente, in tutte le parti dell'encefalo esaminate; nel midollo spinale: presenza di lipocromi nella maggior parte delle cellule radicolari e in quelle della colonna di Clarke, i quali in tutta l'altezza delle colonne radicolari e specie nel tratto lombare, s'accompagnavano pressoché in ogni cellula, a lesioni più o meno spiccate, talora molto profonde e per lo più di carattere recente. Nella colonna di Clarke, invece, le alterazioni coesistenti coi lipocromi erano solo iniziali o discrete. Le altre cellule midollari (solitarie o a gruppi) presentavano alterazioni come quelle dell'encefalo. Nessuna proliferazione della nevrogia in nessun punto dell'asse cerebro-spinale; alterazioni vasali leggere; nessuna infiltrazione perivascolare o della sostanza nervosa.

Paviot e Nové-Josserand trovarono alterazioni infiammatorie che colpivano, dall'alto in basso del nevrasse, le meningi molli e gli spazi perivascolari del parenchima nervoso, con predominanza nella corteccia cerebrale. Questi reperti presentavano una grande somiglianza con quelli osservati nella corea cronica.

Nell'epilessia mioclonica di Unverricht, Lavastine, in un caso, non trovò lesioni che avessero un qualche significato.

Mott trovò un assottigliamento della circonvoluzioni cerebrali e della sostanza grigia, con anomalie pigmentarie nelle cellule gangliari della zona corticale motoria, nelle cellule di Betz e nelle grosse cellule gangliari delle corna anteriori del midollo spinale.

Rossi e Gonzales in un caso di epilessia con mioclonia trovarono una profonda atrofia di tutto il sistema nervoso, di cui era difficile accertare la sede dell'inizio, se cioè avesse in primo luogo colpito gli strati più superficiali delle cellule gangliari della corteccia o piuttosto gli elementi cellulari del midollo spinale e gli stessi gangli intervertebrali. Le alterazioni osservate nei nervi periferici, apparivano anch'esse l'espressione di un processo degenerativo. Gli AA. trovarono, dunque, come essi si esprimono, «degenerazioni di tutti gli organi centrali e periferici del sistema nervoso; degenerazione che, su fondo ischemico, nel cervello prevaleva nelle due zone rolandiche e nel piede della terza circonvoluzione frontale destra e sinistra; in quei punti, cioè, della corteccia dove clinicamente e sperimentalmente si designa la zona epilettogena».

Clark e Prout, descrissero nell'epilessia mioclonica, alterazioni nel 2° e 3° strato della corteccia e cromatolisi in alcune cellule di Betz.

Volland ha esaminato il cervello di 4 individui morti di epilessia mioclonica ed ha osservato, a lato di alterazioni corticali lievi, dei processi degenerativi gravi a carico delle cellule nervose delle corna anteriori del midollo.

Jacquin e Marchand, in un caso di mioclonia epilettica, hanno trovato una meningite cronica, con estesa sclerosi corticale.

Sioli, in un caso di epilessia mioclonica, tipo Unverricht-Lundborg, trovò un aumento della glia cellulare e nevroglica specie nelle circonvoluzioni centrali. Nel midollo spinale trovò degenerazione del fascio di Hellweg, a cui non si può attribuire uno speciale significato per la spiegazione delle mioclonie, e non altre alterazioni degne di nota. Nel cervelletto poté dimostrare una particolare alterazione, manifestantesi con un accumulo assai abbondante di lipoidi (che si colorano in rosso con lo scarlatto), localizzato al nucleo dentato, restando integre le cellule gangliari di questo nucleo. Questo accumulo di lipoidi si estendeva anche nella sostanza bianca degli emisferi cerebellari ed anche un po' verso il ponte. Non si notò in queste zone una scomparsa delle guaine mieliniche dimostrabile con la colorazione elettiva di queste ultime.

Lafora-Glück, in un caso di epilessia mioclonica trovarono numerosi corpi amiloidi nell'interno delle cellule gangliari, nel 2° e 3° strato della corteccia, nelle cellule dei tubercoli quadrigemelli, del talamo ottico e delle corna posteriori del midollo spinale. Alcune cellule delle circonvoluzioni centrali erano atrofiche; le cellule di Betz normali. Nel 2° e 3° strato della corteccia le cellule granulari e le piramidali dimostrarono dissoluzione delle zolle di Nissl, nucleo eccentrico, scomparsa dei prolungamenti protoplasmatici.

Da questo rapido cenno sui risultati delle ricerche anatomiche nelle mioclonie, si desume che i casi in cui fu potuta eseguire l'autopsia ed un accurato esame istologico sono molto rari e che non si può fino ad ora parlare di un substrato istopatologico caratteristico del paramioclono molteplice.

Se si fa astrazione dai reperti istologici trovati nei casi di epilessia con mioclonia, nei quali è ben difficile discriminare le lesioni proprie delle mioclonie da quelle proprie dell'epilessia concomitante, a me sembrano di grande interesse i reperti del Murri, del Poggio e quelli di Paviot e Nové-Josserand. In tutti questi casi la diagnosi che era stata posta durante la vita dei pazienti era stata rispettivamente di policlonia o paramioclono molteplice (Murri), di paramioclono molteplice (Poggio), di mioclonie (Paviot e Nové-Josserand); non vi erano, cioè, in tutti questi malati, altri segni che potessero far pensare ad altre malattie, di cui le manifestazioni motorie potessero far parte, come sintoma. Si trattava, cioè, di casi di così detta policlonia essenziale. Ora, l'anatomia patologica, mettendo in rilievo le alterazioni suaccennate, se pur non ha chiarito in modo completo il quadro morboso, ci ha tuttavia fornito dei dati che, pur non essendo caratteristici, danno però, in qualche modo, ragione dei fenomeni osservati nel vivente e riescono a tranquillare almeno in parte il nostro spirito. E nello stesso tempo ci dimostra come anche i casi che, a ragione, debbono essere clinicamente classificati tra le mioclonie essenziali, talvolta almeno, lasciano riconoscere, anche coi mezzi di cui oggi disponiamo, qualche alterazione morfologica del sistema nervoso.

Si comprende facilmente, come per l'esiguità dei dati anatomici a noi noti su questa malattia, la conoscenza dell'alterato meccanismo nervoso, che è a base di essa, ci manchi fino ad ora in modo quasi completo e perchè resti ancora insoluto il problema della sua patogenesi. Raymond si schiera tra coloro

che ammettono un'origine corticale e sottocorticale delle mioclonie. Egli si riferisce alla frequenza con cui è stata osservata la mioclonia insieme alla epilessia, cioè, egli dice, ad un accidente convulsivo di cui l'origine corticale non è discutibile. L'origine corticale delle clonie ci metterebbe in grado di spiegarci la predominanza abituale degli spasmi mioclonici da un lato o la loro unilateralità, osservata in certi casi. « Quanto a precisare di più le mie idee », egli dice, « sulla sede esatta e la natura del processo, io dichiaro francamente che mi è impossibile di farlo ».

Anche Odd e Carthy ammettono che le mioclonie sieno prodotte per una lesione dei centri corticali e delle sezioni intracerebrali delle vie piramidali.

Il Murri, che ha trattato con grande profondità questo argomento, ravvicina le clonie alle coree e ritiene che questi disturbi motori sieno l'espressione, di uno stato clonogeno o coreogeno della corteccia cerebrale, che possono coesistere in uno stesso individuo. Avendo egli trovato delle lesioni anatomiche nella corteccia cerebrale, in alcuni casi di policlonia e in altri casi di corea, egli ritiene che la sede di questi disturbi motori debba ricercarsi nella corteccia cerebrale. Egli non riconosce poi differenze sostanziali tra il fenomeno corea e il fenomeno clonia, perchè, egli dice, stimolando leggermente e sempre uniformemente un'area della zona rolandica si possono provocare sia le clonie che le coree e perchè in uno stesso malato si possono osservare ambedue questi disturbi motori.

Perciò egli fa delle clonie e delle coree non solo una sintesi anatomica, ma anche una sintesi clinica, pur riconoscendo di non aver potuto trovare che la prova indiziaria della sede dell'alterato meccanismo che è a base della clonia e della corea, e pur ammettendo che lo stato clonogeno e lo stato coreogeno della corteccia non sono perfettamente identici.

Egli fa rilevare che una distinzione nosologica delle policlonie e delle coree desunta dalle particolarità, osservate nel fenomeno stesso di questi moti involontari, non ha ancora condotto a stabilire differenze essenziali fra diverse malattie. E sostiene che questi moti involontari non hanno che il valore di un sintoma esprimente un disordine materiale della zona rolandica.

Molti altri scrittori sostengono l'origine corticale delle mioclonie: Grauwitz, Gaupp, Stewart, Minkowski, Seppilli, ecc.

Il Friedreich, per l'interpretazione patogenetica del suo caso di paramioclono molteplice, ammetteva che « in certi gruppi delle cellule ganglionari delle corna anteriori del midollo, si avesse uno stato di eccitabilità esagerata, che produce delle scosse muscolari che si ripetono a brevi intervalli e l'esagerazione dei riflessi ».

Anche l'Inverricht ammise che si tratti di una eccitazione dei gangli motori nei cordoni grigi del midollo spinale; ed a sostegno di ciò citava la simmetria e l'isocronia dell'affezione ed il fatto che in essa sono presi a preferenza alcuni determinati gruppi muscolari, precisamente come avviene nelle amiotrofie spinali. Egli portava a sostegno della sua ipotesi le esperienze del Turtschajnow, nei cani, nei quali con iniezioni di acido fenico nelle vene, si provocarono delle contrazioni miocloniche, che persistevano anche dopo tolto il

cervello, dopo sezionati i peduncoli cerebrali ed anche dopo tagliato in alto il midollo spinale. L'Unverricht escluse la genesi corticale delle mioclonie, perchè, secondo il suo modo di vedere, i gangli corticali producono soltanto movimenti coordinati, ma non generano mai un clono isolato dei singoli muscoli, come il *supinator longus*, ecc. Questa affermazione è contraddetta dalle esperienze di Förster e Schorrington, riferite dal Murri a sostegno della sua tesi sull'origine corticale delle mioclonie, secondo le quali esperienze, con uno stimolo lieve di un'area della zona rolandica, si può avere la contrazione di un muscolo (monoclonò) o di più muscoli (policlono) d'un sol lato, ma anche di muscoli corrispondenti dei due lati (paraclono).

Contro l'origine corticale delle mioclonie lo Schupfer mette in rilievo che la fisiologia non ci ha mai dimostrato contrazioni cloniche di origine corticale che colpiscano fascetti di fibre o singole fibre muscolari, come possono osservarsi in alcuni casi di mioclonia.

I sostenitori della teoria corticale, come ricorda lo Schupfer, dicono che essa è provata dalla presenza dell'epilessia, dal fatto che le clonie si esagerano nelle eccitazioni psichiche ed in vicinanza degli accessi epilettici e dal fatto che contrazioni cloniche si possono avere in varie malattie del cervello e specialmente delle zone rolandiche. Contro la teoria spinale starebbe la mancanza di atrofia o di pseudoipertrofia dei muscoli e la mancanza di lesioni spinali in casi di mioclonie non epilettiche. La presenza di attacchi epilettici indica, secondo lo Schupfer, che la corteccia partecipa al processo; ma ciò non equivale a dire che essa è l'unica sede, poichè autori degni di fede ammettono per l'epilessia un componente corticale ed uno basale. Le contrazioni fascicolari e fibrillari della paralisi progressiva e delle altre affezioni della zona rolandica possono dipendere dall'eccitazione abnorme che per le vie piramidali viene arrecata alle cellule delle corna anteriori o dall'azione di quello stesso virus che è causa delle lesioni cerebrali. La mancanza dell'atrofia e della pseudoipertrofia muscolare delle mioclonie, secondo lo Schupfer, nulla indica; chè colla stessa ragione potremmo maravigliarci che uno stimolo così lungo delle cellule corticali non conduca a fenomeni paralitici; e neanche la mancanza di lesioni grossolane del midollo spinale ha importanza, perchè in tali casi non dovremo attenderci che lesioni minime e queste non mancano mai.

Il Poggio, in base alle gravi alterazioni anatomiche delle cellule nervose delle corna anteriori del midollo lombare da lui trovate nel suo caso di paramioclonia, ritiene che la « patogenesi di questa malattia debba ricercarsi in una irritazione cronica delle cellule radicolari anteriori, secondo l'ipotesi del Friedreich ».

Volland, il quale ha trovato delle alterazioni lievi nella corteccia ed alterazioni gravi nelle cellule delle corna anteriori del midollo, è indotto ad ammettere una localizzazione corticale per le convulsioni epilettiche ed una localizzazione spinale per le mioclonie; e ritiene che i prodotti regressivi, che si formano nel midollo, lo mettano in uno stato di sovraeccitabilità da risentire facilmente sia gli stimoli che ad esso arrivano dalla periferia, sia quelli che provengono dai centri superiori.

Robitschek ritenne dimostrata l'opinione di Friedreich, avendo egli ottenuto in un paziente, in una narcosi cloroformica che andava diventando successivamente più profonda, prima la scomparsa della coscienza, poi delle contrazioni miocloniche, mentre allo svegliarsi del paziente le manifestazioni tornarono in senso inverso. Dana accenna ai disturbi trofici dei muscoli colpiti che compaiono incidentalmente, nella mioclonia, i quali ugualmente dimostrerebbero un'affezione delle cellule gangliari delle corna anteriori. Vanlair ritenne come momento genetico importante per la mioclonia una aumentata eccitabilità degli elementi spinali sensitivi, in seguito ad irritazione periferica; la sua opinione fu sostenuta da Homén.

Contro l'origine corticale delle mioclonie si adduce anche il fatto che i reperti istologici positivi, nella mioclono-epilessia, di Volland, Rossi e Gonzales, Lafora-Glück e altri, più d'una volta addotti come prova della teoria corticale delle manifestazioni miocloniche, non sono né univoci né concordi, sia perché essi furono riscontrati in casi di mioclonia associati ad epilessia, sia perché le alterazioni si estendevano anche alle cellule gangliari del midollo spinale (Rossi e Gonzales, Lafora-Glück).

L. Pierce Clark, in un suo recente lavoro critico sulle mioclonie, sostiene che la mioclonia essenziale sia un'entità dipendente da alterazioni, di probabile origine congenita e di carattere ultramicroscopico, localizzate nelle vie motorie extrapiramidali.

Il Clark, a proposito dell'origine delle mioclonie essenziali, riferisce le idee di Hunt, secondo il quale il corpo striato è il grande centro infracorticale di controllo e regolazione dei movimenti automatici ed associati. Esso sarebbe, secondo Hunt, costituito di due sistemi di cellule: 1° piccole cellule gangliari del nucleo caudato e *putamen* (neostriate); 2° grandi cellule del *globus pallidus* (pallidali). La funzione delle cellule neostriate sarebbe inibitoria e coordinatoria; quella delle cellule pallidali sarebbe motoria. La presenza di una rigidità muscolare, di tremore ritmico, corea, atetosi, spasmi tonici, clonici e mobili, dipenderebbero dalla estensione e distribuzione delle lesioni nel corpo striato e dal grado relativo d'interessamento dei due sistemi cellulari.

Il *globus pallidus*, egli dice, è il nucleo motore del corpo striato e per mezzo delle sue connessioni con importanti centri della regione ipotalamica, nucleo rosso, corpo subtalamico, e *substantia nigra*, esercita un'azione di controllo sul sistema nervoso intersegmentale per mezzo delle vie extrapiramidali. Il corpo striato ha quindi strette relazioni con la corteccia cerebrale, il cervelletto ed i meccanismi sensoriali periferici per mezzo delle sue connessioni col grande centro correlatore sensoriale, il talamo ottico.

Lesioni (vascolari e perivascolari, degenerazioni tossiche, tumori, ictus, infiammazione, ecc.) che colpiscano il neostriato debbono essere cercate in futuro, dice Clark, se noi vogliamo comprendere il delicato ed intricato meccanismo di un disturbo del controllo tonico, lesi negli spasmi mobili e nelle mioclonie.

Già da tempo, del resto, si discute sull'importanza che hanno le lesioni dei gangli centrali (talamo ottico, regione subtalamica, nucleo lenticolare e

loro sistemi) per la produzione di diversi tipi di alterazioni motorie (emicorea, emiatetosi, emitremore, morbo di Parkinson, ecc.).

Sono note a questo riguardo le ipotesi di Charcot-Raymond che ammettevano un fascio coreatico-atetosico nella capsula interna; quella di Kahler e Pick che rendevano responsabile della produzione di questi disturbi motori una irritazione delle vie piramidali, sia nella capsula interna, sia nei peduncoli cerebrali, sia anche nel ponte; è anche nota l'ipotesi di Anton, Hartmann, Vogt, Freund, ecc., i quali ammettono una specie di antagonismo tra il talamo e il nucleo lenticolare, per cui il nucleo lenticolare funzionerebbe come un apparato inibitore per i movimenti automatici, localizzati nel talamo; la teoria di Bonhöffer, secondo il quale l'emicorea e l'emiatetosi hanno origine da lesioni del braccio congiuntivo; l'ipotesi di Bignami e Nazari, secondo la quale la genesi del disordine coreico dei movimenti deve ricercarsi in lesioni localizzate lungo le vie per le quali si stabilisce una connessione fra il cervelletto e il cervello, attraverso la cuffia del peduncolo, per mezzo del braccio congiuntivo, del nucleo rosso, dell'irradiazione della calotta, del talamo ottico e della corona raggiata di questo.

Flatau e Sterling opinano che disturbi motori diversi (tremore ritmico, movimenti atetosici, coreatici) possono presentarsi in tutte le parti del corpo, per processi morbosì localizzati nella regione dei tubercoli quadrigemelli. La base anatomica di questi movimenti è, secondo questi A.A., costituita probabilmente da vie che conducono dal cervelletto, attraverso i suoi peduncoli, ai nuclei rossi e ai tubercoli quadrigemelli; e vi prendono probabilmente anche parte la *substantia reticularis*, la sostanza grigia centrale in vicinanza dell'acquedotto di Silvio e le masse grigie del ponte.

L'importanza delle vie motorie extrapiramidali per la produzione di questi disturbi motori è confermata poi anche dagli esperimenti di Wallenberg, negli animali, in base ai quali, questo A. ammette che per tali vie passino prevalentemente impulsi centrifugali, diretti al midollo spinale, e che provengono dai centri coordinatori (cervelletto, nucleo vestibolare, olive (?)) e servono alla regolazione dell'equilibrio; e vi passano forse anche, secondo Oppenheim, quegli impulsi che influenzano il tono muscolare e contribuiscono alla produzione dei movimenti automatici.

Storia clinica.

P. M., di anni 37, nubile, donna di casa. Entra nell'ospedale di San Giovanni in Laterano il giorno 3 giugno 1918. Nulla di notevole nell'anamnesi familiare. Non ha abusato di vino, non fuma. Nega lues e malattie veneree. Ha avuto una gravidanza a termine, dieci anni fa, seguita da infezione puerperale. Mai aborti. Mestruazioni regolari. Quattro anni fa dice di aver sofferto di esaurimento nervoso.

Dice di soffrire da circa due mesi di disturbi gastro-intestinali, con diarrea e tenesmo rettale; qualche volta anche vomito. Ha inappetenza.

Di tanto in tanto dice di aver febbre, preceduta da leggero brivido.

Avverte sensazioni vaghe al capo; rumori alle orecchie; senso di formicolio in tutto il corpo.

Dice di sentirsi qualche volta agitata, qualche volta depressa.

Non ha mai sofferto di accessi convulsivi.

Racconta di essere stata masturbatrice fino a qualche anno fa.

All'esame della malata, fatto il giorno dopo l'ingresso in ospedale, si constatò:

Apparato scheletrico normalmente sviluppato. Stato di nutrizione e sanguificazione buono. Lingua arida, detersa. Lieve ipofonesi all'apice di destra, con lieve diminuzione del respiro.

Negativo l'esame dell'apparato cardio-vascolare e degli organi addominali.

Non si palpano gangli ingorgati nelle varie stazioni linfatiche. Albumina e zuccheri nelle urine: assenti.

Ciò che attira l'attenzione, nell'anamnesi, è la constatazione di scosse repentine, che prendono tutta la persona, ma specialmente gli arti superiori ed il capo. Si hanno così movimenti laterali del capo, di flessione degli avambracci, dei sussulti del tronco, ecc. Non si notano movimenti involontari dei muscoli mimici, all'infuori di tremori a scosse irregolari delle palpebre. Le contrazioni muscolari involontarie non sono ritmiche, ma compaiono ad intervalli irregolari, ora in un muscolo, o gruppo di muscoli, ora in un altro. Esse non sono simmetriche. Non è facile dire se sono influenzate dalla volontà, comparendo esse ad intervalli di tempo variabili, ma sembra che la malata riesca, almeno in parte, a dominarle. Le scosse cloniche sono osservabili anche nel completo rilasciamento dei muscoli, nel completo riposo a letto.

A carico dei muscoli oculari si osserva un aumento del tono di apertura nelle rime palpebrali. Paresi del muscolo retto esterno di sinistra e del retto superiore di destra. Nistagmo ora verticale, ora orizzontale. Diplopia omonima nel meridiano orizzontale e diplopia eteronima nel meridiano verticale (prof. Puccioni).

Incesso traballante per l'accentuarsi della policlonia nella stazione eretta, e per la facile emozionabilità della malata. Facili disordini vasomotori (arrossamento repentino del viso di origine emotiva).

Tranne i fenomeni suesposti, non sono apprezzabili altri disturbi a carico del sistema nervoso (assenza di disturbi trofici, motori, sensitivi, sensoriali, ecc.). Riflessi superficiali e profondi normali. Assenza di clono del piede e della rotula. Pupille eguali, di media ampiezza, bene reagenti alla luce. Non è possibile la ricerca della reazione all'accomodazione ed alla convergenza, per l'instabilità dei globi oculari (nistagmo).

Assenza di tremore intenzionale.

Le scosse cloniche rendono impossibile la ricerca di disturbi atassici.

Assenza di adiadococinesia.

Esame del fondo dell'occhio normale in ambedue gli occhi (Puccioni).

Reazione di Wassermann: negativa nel siero di sangue e nel liquido cefalo-rachidiano (De Blasi).

Alla puntura lombare il liquido spinale fuoriesce a pressione bassa. Normale il contenuto di albumina. Reazione di Nonne-Apelt negativa. Non linfocitosi.

L'esame del sangue non dimostra alterazioni notevoli né del numero dei globuli rossi e bianchi, né della formula leucocitaria, né del contenuto di emoglobina.

Cutireazione positiva.

I sintomi suesposti continuano ad osservarsi nella malata fino all'ottobre. Durante il mese di settembre ha un catarro bronchiale diffuso, con modiche elevazioni termiche, che cessano con cure adatte, completamente, ai primi di ottobre.

Nella seconda metà di ottobre si constata un aggravamento delle condizioni della malata. Non è più in grado di reggersi in piedi. Non riesce a nutrirsi da sé perché agitata continuamente da scosse cloniche che prendono, in momenti diversi, tutti i gruppi muscolari, a preferenza quelli del collo (con

movimenti del capo), degli arti superiori, ed anche i muscoli del tronco, compresi i respiratori.

L'esame neurologico (30 ottobre 1918) non fa rilevare nulla di più di ciò che fu notato all'ingresso a carico del capo, del collo e degli arti superiori. La motilità dei muscoli del capo (tranne i disturbi oculari che persistono immutati), del collo, degli arti superiori è normale. La malata non è però capace di sedersi sul letto da sola. Non aumento del tono muscolare degli arti superiori. Riflessi tendinei e periosteali degli arti superiori normali.

A carico degli arti inferiori si mette in evidenza un aumento del tono muscolare, specialmente a sinistra.

Diminuzione della forza in tutti e due gli arti inferiori. Persiste la capacità di compiere i diversi movimenti cogli arti inferiori, ma la malata avverte una difficoltà (dovuta forse all'ipertonìa).

Riflessi patellari ed achillei esagerati, più evidentemente a sinistra.

Clono del piede a sinistra; non a destra.

Babinski ed Oppenheim assenti d'ambo i lati.

Sensibilità cutanea integra su tutta la superficie cutanea. Senso stereognostico ben conservato.

Riflessi addominali: non si provocano.

Riflessi congiuntivali, corneali, faringei, presenti.

Dermografismo vasoparalitico evidente nella cute del tronco.

Linguaggio normale.

Psiche normale.

Nella seconda decade di dicembre accusa dolore nelle regioni interne delle cosce. Non si leva più di letto da qualche tempo. Motilità attiva e passiva degli arti superiori pressochè normale. Riflessi tendinei e periosteali degli arti superiori molto vivaci.

Impossibilità della malata di sedersi sul letto.

Si nota un'apprezzabile limitazione dei movimenti attivi degli arti inferiori, specie al sinistro, in tutti i segmenti. Tronchi nervosi indolenti alla pressione. Persiste l'ipertonìa di ambedue gli arti inferiori.

Riflessi patellari vivaci d'ambo i lati con trepidazione epilettoidale.

Clono del piede bilaterale, più evidente a sinistra. Assenza dei fenomeni di Babinski e di Oppenheim.

Nulla di mutato nei riflessi superficiali. Non aumento dell'eccitabilità idiomuscolare. Marcato dermografismo vaso-paralitico. Non alterazioni del trofismo. Scarso stimolo alla defecazione e alla minzione.

Continuano le scosse cloniche rapide, spontanee, specie ai muscoli del collo e degli arti superiori, che colpiscono successivamente e senza ordine i vari muscoli o gruppi di muscoli. Si nota, per esempio, che durante una scossa degli sternocleido-mastoidei, si ha, quasi contemporaneamente, una flessione delle due braccia, accompagnata da singhiozzo (contrazione del diaframma?). Non sono state mai osservate contrazioni parziali dei muscoli o contrazioni fascicolari.

Ogni piccolo stimolo provoca delle scosse cloniche, specie dei muscoli del collo, del dorso, dell'addome, delle braccia (specie dei flessori dell'avambraccio), con effetto locomotorio. Non si osservano movimenti clonici spontanei negli arti inferiori. Le clonie cessano durante il sonno. Dorme abitualmente tranquilla.

Non apprezzabili disturbi del linguaggio.

La puntura lombare eseguita nuovamente il 27 dicembre 1918 dà: liquido a pressione elevata, a getto.

Reazione di Nonne-Apelt positiva (opalescenza).

Conta degli elementi cellulari: (Camera di Fuchs-Rosenthal): 7 elementi per millimetro cubico.

Albumina (Esbach): 0.45 %.

Nei primi di gennaio 1919 comincia ad avvertire un senso di debolezza all'arto superiore destro che non è capace di sollevare che in parte. La forza della mano destra è diminuita. Sono possibili i movimenti di opposizione del

pollice alle altre dita sia a destra che a sinistra. Continuano le scosse cloniche al collo, agli arti superiori ed ai muscoli del tronco.

Persistono immutati gli altri sintomi.

Pupille bene reagenti alla luce.

Si notano disturbi del linguaggio: la pronunzia della parola è poco chiara; sembra che le parole escano tra i denti semichiusi.

Assenza dei disturbi della vescica e del retto.

Si lamenta di dolori alla radice delle cosce che si diffonderebbero lungo gli arti inferiori. I tronchi nervosi sono indolenti alla pressione.

Nel mese di febbraio si può constatare un aggravamento nei disturbi del linguaggio che è divenuto quasi incomprensibile, perchè la malata emette i suoni verbali a denti stretti, differenziando poco o affatto le sillabe. Comprende bene le domande ed esegue i comandi.

Non alterazioni della motilità della lingua e della mandibola. Deglutisce lentamente, ma senza rigurgito. Si nota un appiattimento dell'eminanza tenare di destra e del primo spazio interosseo con adduzione del pollice.

Fin dai primi di febbraio compare un catarro diffuso delle vie bronchiali con febbre, che non oltrepassa i 38°.

Il 28 febbraio 1919, si nota un focolaio di bronco-polmonite alla base del polmone sinistro. Le condizioni generali sono discrete. La coscienza è integra. Sono ancora più accentuati i disturbi del linguaggio; si può parlare di una vera e propria anartria. È difficile ed incompleta l'apertura della bocca e la protrusione della lingua.

La deglutizione dei cibi liquidi avviene abbastanza bene; riesce con difficoltà ad inghiottire i cibi solidi.

Lieve atrofia dell'eminanza tenare di sinistra.

Durante tutto il mese di marzo persistono i segni della bronco-polmonite confluyente alla base sinistra con febbre ed espettorato purulento abbondante.

Persistono tutti i disturbi già notati a carico del sistema nervoso. Le scosse cloniche spontanee sono diminuite; ma compaiono anche con stimoli lievi (basta soffiare nella cute del viso). L'esame elettrico non si è potuto eseguire perchè la malata non si prestava a tale esame, per la presenza delle scosse cloniche, che avevano un rilevante effetto locomotorio.

Eseguito nuovamente l'esame del fondo dell'occhio il 25 marzo 1919 è risultato normale in ambo gli occhi.

Nella seconda metà di marzo le scosse cloniche si sono fatte più rare e non compaiono con la prontezza abituale agli stimoli cutanei. Perde feci e urine nel letto.

Durante la prima decade di aprile 1919 hanno persistito i fatti obiettivi polmonari con febbre elevata (39° e 40° C.). Le condizioni della malata si sono andate gradualmente aggravando, pur persistendo la lucidità della coscienza.

Obitus il 13 aprile 1919.

Reperto necroscopico (dopo 24 ore dalla morte). — Nulla di notevole negli organi del collo.

Tiroide: Di volume e colorito normale; normale l'aspetto e colorito di sezione.

Pleurite sierofibrinosa destra.

Pleurite fibrinosa sinistra.

Polmone destro: Sclerosi tubercolare dell'apice. Bronchite purulenta, specialmente del lobo inferiore. Congestione ed edema polmonare. Numerosi focolai di bronco-polmonite cancrenosa del lobo inferiore.

Polmone sinistro: Polmonite indurativa del lobo inferiore con piccoli focolai suppurativi disseminati. Congestione ed edema del lobo inferiore.

Cuore ed aorta: Normali (peso del cuore 230 gr.).

Fegato: di volume normale a superficie liscia (peso gr. 1775). Superficie di sezione variegata.

Milza: Lievemente aumentata di volume (peso gr. 225).

Reni (peso gr. 160): Di volume normale; notevole la consistenza. Capsula facilmente distaccabile, senza decorticazione.

Capsule surrenali: Normali.

Cervello: Nulla di notevole a carico delle meningi. Circonvoluzioni evidenti; solchi ben pronunciati. Le circonvoluzioni sembrano assottigliate.

Alle sezioni vertico-trasversali nulla di abnorme.

Nulla di abnorme a carico del cervelletto e del midollo.

Reperto istologico (1). — Il materiale venne prelevato dalla corteccia frontale, dalle regioni rolandiche, dalle circonvoluzioni temporali, parietali, calcarina e dal corno d'Ammon, dai nuclei della base, in numerosi piccoli blocchi che vennero fissati in alcool a 96°, in formolo al 10%, in Gliabeize, in liquido di Müller. Dal cervelletto, dal ponte e dal bulbo vennero prelevati altri piccoli blocchi e vennero fissati negli stessi liquidi.

Del midollo spinale vennero prelevati dei segmenti a diverse altezze (midollo cervicale, dorsale, lombare, sacrale) e vennero ugualmente fissati negli stessi liquidi.

Venne prelevato anche un tratto di nervo mediano e venne fissato parte in formolo al 10%, parte in alcool a 96°, parte in liquido di Müller.

Dal materiale in alcool, con inclusione in celloidina, vennero eseguiti il metodo di colorazione con il bleu di toluidina, col cresilvioletto, con la fionina, il metodo di Van Gieson, quello di Heidenhain con ematossilina ferrica; senza inclusione il metodo di Anna-Papenheimer.

Dal materiale in formolo: il metodo di Spielmeyer per le guaine mieliniche; il metodo di Daddi-Hersxheimer per il grasso; il metodo di Bielschowsky; la colorazione con ematossilina-eosina; il metodo di Merzbacher per la nevrogia; di Weigert (elastica).

Dal materiale in Müller: il metodo di Marchi; il metodo di Weigert-Wolters.

Dal materiale in Gliabeize: il metodo di Alzheimer IV (con ematossilina Ribbert); il metodo di Alzheimer V (con la miscela di Mann); il metodo di Weigert per la nevrogia.

Per i corpi ialini endocellulari, di cui parlerò in seguito, vennero inoltre eseguiti numerosi metodi di colorazione: il metodo di Best; la reazione con lo iodio nelle sezioni microscopiche, con la soluzione di Lugol e acido solforico; il metodo di Weigert per la fibrina; il metodo di Lorrain-Schulth: il metodo di Russel, l'ematossilina-eosina, ecc.

Cervello. — In tutte le sezioni esaminate, con i diversi metodi su indicati, praticate nei blocchi delle circonvoluzioni frontali, rolandiche, parietali, temporali, occipitali (calcarina), del corno d'Ammon, non ho osservato alterazioni degne di nota nella *pia madre cerebrale*.

Nelle circonvoluzioni delle diverse regioni cerebrali esaminate, la *struttura architettónica* della corteccia è ben conservata, con le caratteristiche proprie delle diverse zone corticali. Le *cellule nervose* non appaiono diradate; esaminate in sezioni colorate con il bleu di toluidina presentano la forma e il volume normali; all'infuori di lieve dissoluzione delle zolle di Nissl, constatabile nelle cellule dei diversi strati corticali, un po' più accentuata nelle cellule piramidali, non si osservano con questo metodo altre alterazioni speciali delle cellule nervose.

Anche le *cellule di Betz*, all'infuori di lievi fatti di cromatolisi, non offrono nulla di particolare all'esame.

Il reticolo *fibrillare endocellulare* è ben conservato. Coi metodi di Daddi-Hersxheimer e di Marchi si osserva la presenza di scarse goccioline colorate rispettivamente in nero e in rosso in molte cellule nervose, in tutti i diversi strati corticali. In alcune cellule nevrogliche, collo scarlatto, si mettono in evidenza alcune goccioline di grasso, specie negli strati corticali profondi.

Non si nota un aumento delle *cellule satelliti*. Assenza di proliferazione *nevroglica cellulare e fibrillare*. Le *pareti dei vasi corticali* non sono ispessite e non presentano proliferazioni degli elementi cellulari, nè si notano elementi di essudazione infiammatoria nelle guaine linfatiche perivasali; nelle quali coi metodi adatti non si osservano che scarse ed insignificanti quantità di grasso.

(1) Ho eseguito l'esame istologico del sistema nervoso nel Laboratorio anatomo-patologico della R. Clinica Psichiatrica di Roma.

Coi diversi metodi di ricerca adoperati non sono state messe in evidenza alterazioni apprezzabili a carico delle fibre nervose e dei cilindri.

Assenza di emorragie o di focolai di rammolimenti corticali.

La sostanza bianca sottocorticale e il centro ovale non offrono, all'esame, modificazioni strutturali apprezzabili.

Nuclei della base. — Assenza di alterazioni degne di nota sia a carico degli elementi ectodermici che mesodermici. Il numero delle cellule nervose appare normale. La maggior parte di esse presenta una scomparsa delle zolle di Nissl, più o meno accentuata.

Assenza di proliferazioni nevrogiche sia cellulare che fibrillare. Assenza di alterazione delle fibre nervose e dei vasi.

Istmo dell'encefalo. — All'esame di numerose sezioni praticate a diverse altezze non si incontrano alterazioni apprezzabili a carico dei diversi elementi costitutivi di questo tratto dell'encefalo, all'infuori di una cromatolisi discreta di numerose cellule nervose dei vari nuclei che hanno sede in questa regione.

Cervelletto. — Nella pia madre cerebellare non si osservano alterazioni di sorta nelle sezioni colorate col bleu di toluidina.

Nelle sezioni colorate col metodo di Marchi si osservano nella pia madre numerose piccole goccioline nere, sia isolate, sia raggruppate (4-5 e anche più per gruppo), che spesso si trovano anche più abbondanti nelle guaine linfatiche perivasali.

Alcuni vasi che dalla pia madre si approfondano nello strato molecolare contengono notevole quantità di goccioline che si colorano in nero coll'acido osmico. In tutto l'ambito dello strato molecolare non si incontrano che scarse goccioline nere, all'infuori dei vasi.

Col metodo di Marchi, nello strato della corteccia cerebellare dove hanno sede le cellule di Purkinje, già ad un piccolo ingrandimento, si nota una sottile zona di tessuto, dove si osservano numerosi punticini neri, che danno risalto a questa parte di corteccia, che viene a costituire così come una zona, interposta tra lo strato molecolare e quello granuloso. Le cellule di Purkinje sono comprese nello spessore di questa zona che si osserva ininterrotta, in tutti i tratti della corteccia cerebellare esaminati.

Esaminando a più forte ingrandimento si osservano, in questo stesso tratto della corteccia cerebellare, numerosi aggruppamenti di goccioline nere, raccolte le une vicino alle altre, come avviene per le cellule granulo-adipose.

Nelle cellule di Purkinje, anche a forte ingrandimento, non si osservano sostanze annerite dall'acido osmico.

Nello strato granuloso si osservano anche, con lo stesso metodo, numerosi aggruppamenti di goccioline nere, ma in numero evidentemente inferiore a quello notato nella zona di corteccia corrispondente alla sede delle cellule di Purkinje.

Si nota, infine, nello strato granuloso, come una fine polvere nera, diffusa tra i singoli elementi cellulari che lo costituiscono.

Sono anche frequenti vasi carichi nelle loro pareti di goccioline tinte in nero dall'acido osmico.

Nel centro midollare del cervelletto, col Marchi, si osservano numerose fibre annerite, sparse in modo irregolare e numerosi aggruppamenti di piccole gocce nere, riunite a gruppi (cellule granulo-adipose).

Nei preparati coloriti col bleu di toluidina non si mettono in rilievo alterazioni degne di nota nei diversi strati della corteccia cerebellare, all'infuori delle cellule di Purkinje che sembrano qua e là diminuite di numero; in alcune di esse i blocchi di Nissl sono totalmente scomparsi, in altre la cromatolisi è meno accentuata, sebbene evidente.

Assenza di proliferazioni nevrogiche.

Assenza di infiltrati nelle guaine linfatiche dei vasi del cervelletto.

Col metodo di Daddi-Herxheimer il tratto di sostanza bianca compreso tra le volute della lamina grigia costituente i nuclei dentati, sia dell'emisfero destro che del sinistro, si presenta tappezzato di numerosissime cellule granulo-adipose, che spiccano per la loro colorazione in rosso sul fondo tinto in violaceo dall'ematosilina. È colpita, cioè, da grave degenerazione grassa quell'area di

sostanza bianca cerebellare, dove decorrono le fibre nervose che vanno a costituire i peduncoli cerebellari superiori.

Nello strato di tessuto cerebellare, corrispondente alla *capsula esterna del nucleo dentato o plesso extraciliare* si osservano anche grandi quantità di cellule granulo-adipose. Nella lamina grigia costituente i nuclei dentati non si osservano sostanze colorate in rosso dallo scarlatto, che mancano anche nel corpo delle cellule nervose dei nuclei stessi le quali per altro appaiono molto più rare che in condizioni normali.

Coi metodi di colorazione delle guaine mieliniche (metodo di Spielmeyer, metodo di Weigert-Wolters) si nota una evidente rarefazione delle fibre mieli-

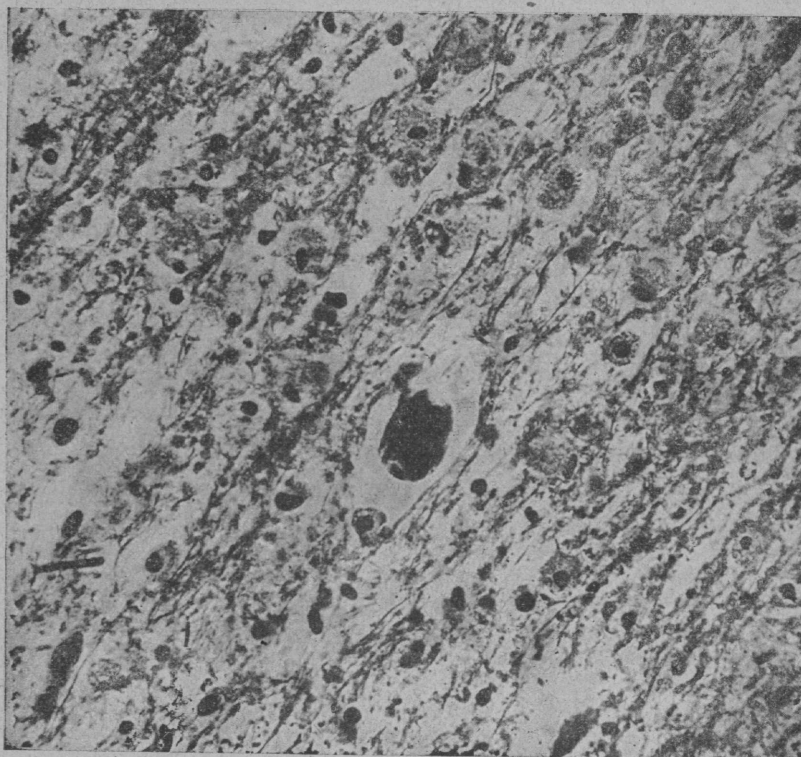


FIG. 1. — Materiale fissato in formolo al 10 % - Sezioni al microtomo a congelazione - Colorazione col metodo di Bielschowsky - Microfotografia. — Riproduce una sezione del cervelletto e precisamente una zona di tessuto, compresa fra le lamine del nucleo dentato, nella quale si vedono solo scarsissimi frammenti di cilindri assottigliati, e qua e là, specie nella parte alta della figura, delle grosse cellule a protoplasma reticolato (cellule granulo-adipose, che si mettono bene in evidenza in sezioni dello stesso blocco, colorate con lo scarlatto).

niche della stessa zona di sostanza bianca, compresa entro le lamine grigie costituenti i nuclei dentati.

Colorando col metodo di Bielschowsky delle sezioni praticate nello stesso blocco di tessuto da cui erano state tratte sezioni dei nuclei dentati colorate con lo Spielmeyer e lo scarlatto, con i reperti suddescritti, si è osservato che, mentre i cilindri si presentano in una fitta rete, in tutta la sostanza bianca, capitata alla sezione, situata all'esterno delle lamine grigie dei nuclei stessi e nelle lamine grigie, nella sostanza bianca invece compresa entro i nuclei, il tessuto appare rarefatto e non vi è più quasi traccia di cilindri, o se ne osserva qua e là qualche frammento (Fig. 1). In questo tessuto rarefatto si riconoscono all'evidenza, anche con questo metodo, delle cellule con protopla-

sma finemente reticolato, corrispondenti alle cellule granulo-adipose rilevate nelle sezioni colorate collo scarlatto.

Il reticolo endocellulare delle cellule di Purkinje, col metodo di Bieschowsky, mentre in alcune cellule è ben conservato, in altre, immediatamente vicine nello stesso preparato, ora è completamente scomparso, ora si constata una fibrillolisi perinucleare, ora una fibrillolisi periferica.

Bulbo. — Nelle sezioni del bulbo colorate con il bleu di toluidina, con la tionina o col cresilvioletto, si osservano alcune cellule nervose dei nuclei del bulbo in cromatolisi più o meno accentuata. Nella maggior parte delle cellule delle olive bulbari si constata la presenza di abbondanti quantità di sostanze grasse, che fanno apparire le cellule stesse come rigonfie; il nucleo è spesso respinto verso un lato della cellula.

È evidente una marcata reazione della nevroglia con aumento di numero dei nuclei nevroglici, con ipertrofia di essi e con abbondanza di protoplasmi nevroglici. Spesso, specie in vicinanza delle olive bulbari, si osservano dei cosiddetti focolai nevroglici (Gliarsen).

Le guaine perivascolari sono spesso infarcite di elementi di essudazione, costituiti di linfociti e plasmaciti con prevalenza dei primi. Si incontrano spesso dei cistoplasmaciti in mezzo alle altre cellule degli infiltrati. Frequenti



Fig. 2. — Materiale fissato in formolo al 10%. — Sezioni al microtomo a congelazione. Colorazione col metodo di Daddi-Herxheimer - Oc. comp. 6 - Immers. omog. $\frac{1}{12}$. Microscopio Leitz - Apparecchio da disegno Leitz. — Riproduce un piccolo vaso del bulbo, situato in vicinanza del nucleo dorsale del vago, e dimostra 4 cellule delle pareti vasali cariche di goccioline di grasso e qua e là delle goccioline di grasso libere.

sono anche le sfere ialine di Russel. Non si constata alterazioni della tunica elastica dei vasi. Numerosi i corpi amilacei, isolati e sparsi qua e là nel tessuto. Nei preparati col metodo di Daddi-Herxheimer, da sezioni del bulbo praticate a livello della parte alta delle olive bulbari, si può constatare l'assenza di sostanze grasse colorate con lo scarlatto, in corrispondenza delle piramidi.

Anche le cellule nervose dei nuclei del X posteriore e del XII presentano abbondanti quantità di sostanze colorate in rosso dallo scarlatto.

I vasi, che decorrono nei nuclei del pavimento del IV ventricolo e nelle adiacenze di essi, presentano le cellule avventizie spesso cariche di grasso.

Anche i capillari e alcune piccole vene che decorrono nelle olive bulbari presentano le cellule avventizie cariche di grasso (Fig. 2).

In sezioni trasverse del bulbo, all'altezza suindicata si osservano, inoltre, ventralmente ai nuclei del XII e del X posteriore numerose cellule granulo-adipose pressochè uniformemente distribuite, in una zona che va leggermente assottigliandosi, man mano che si allontana dalla linea mediana e si perde, in modo presso a poco simmetrico dai due lati, nei corpi restiformi. Nei preparati per le guaine mieliniche, in questa zona, si osserva una debole rarefazione delle fibre nervose.

Subito posteriormente alle olive bulbari, in vicinanza della superficie esterna del bulbo, si incontra una piccola area, dai due lati in modo simmetrico, dove si osservano numerose cellule granulo-adipose.

Midollo spinale. — Meninge e vasi. — Nelle molto numerose sezioni del midollo spinale colorate con diversi metodi (blen di toluidina, tionina, violetto di cresile, Van Gieson, Weigert, ecc.) all'infuori di un lieve ispessimento del connettivo e di qualche piccolo infiltrato, prevalentemente costituito di linfociti e di scarsi plasmacociti, osservabile nei tratti di meninge che si approfondano nel solco mediano anteriore, o qua e là in qualche breve tratto di essa, non sono state notate altre alterazioni degne di nota, a carico della meninge. Nella sostanza grigia del midollo si incontrano numerosi vasi (piccole arterie, piccole vene, capillari) nelle cui guaine linfatiche si trovano raccolti numerosi elementi cellulari costituiti di linfociti e plasmacociti. Questi elementi cellulari costi-

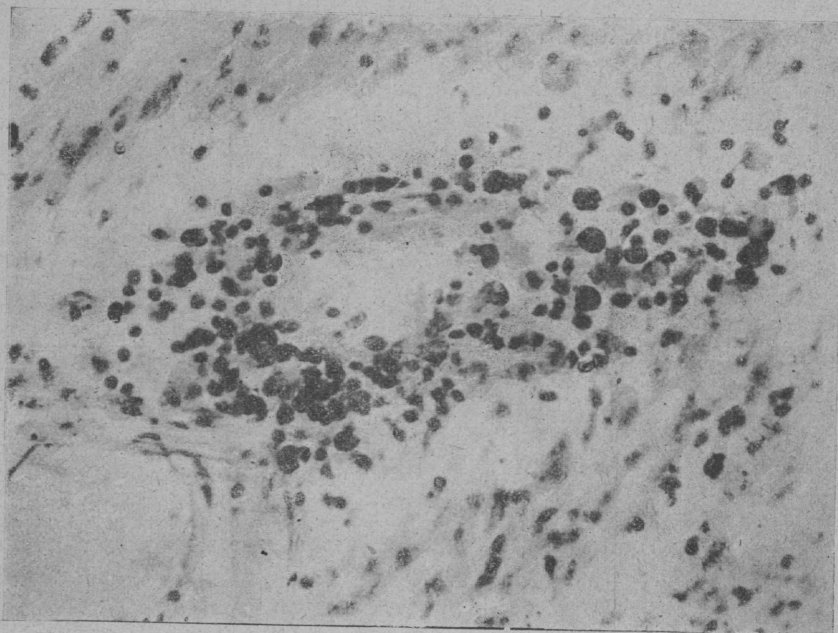


FIG. 3. — Materiale fissato in alcool a 96° - Iniezione in celloidina - Colorazione col blen di toluidina - Microfotografia. — Dimostra un vaso della sostanza grigia del midollo cervicale con la guaina perivasale infiltrata di numerosi linfociti e plasmacociti.

tuiscono intorno ai vasi come una specie di manicotto, il cui spessore varia nei diversi vasi a seconda del numero degli elementi cellulari, raccolti entro gli spazi linfatici perivasali (Fig. 3).

Negli infiltrati di una certa entità prevalgono, in genere, i linfociti sui plasmacociti; negli infiltrati lievi è in genere prevalente il numero dei plasmacociti.

I linfociti e i plasmacociti che si osservano in questi vasi così infiltrati, non offrono particolarità strutturali che meritino una particolareggiata descrizione; sono dei linfociti piccoli, con scarso alone protoplasmatico e dei plasmacociti che si incontrano abitualmente nei processi infiammatori subacuti e cronici del sistema nervoso centrale.

Non capita di rado di osservare dei plasmacociti degenerati, sotto forma dei cosiddetti cistoplasmacociti.

All'infuori delle pareti vasali, si notano qua e là, sparsi nella sostanza grigia midollare, dei plasmacociti isolati, in nessun apparente rapporto coi vasi.

Il numero dei vasi così infiltrati e la entità del processo essudativo sono notevolmente più accentuati nelle corna anteriori e laterali del midollo, che nelle corna posteriori. Anche nella commisura grigia si osservano qua e là piccoli vasi infiltrati.

Questa essudazione linfoplasmatocitaria nelle guaine perivasali è evidentemente più marcata nelle sezioni del midollo cervicale, lombare e sacrale, più scarsa nel midollo dorsale.

Le pareti dei vasi della sostanza bianca nel midollo, a qualunque altezza esso venga esaminato, presentano più raramente una essudazione linfoplasmatocitaria e solo, qua e là, in alcuni vasi di medio calibro, specie in alcune vene,

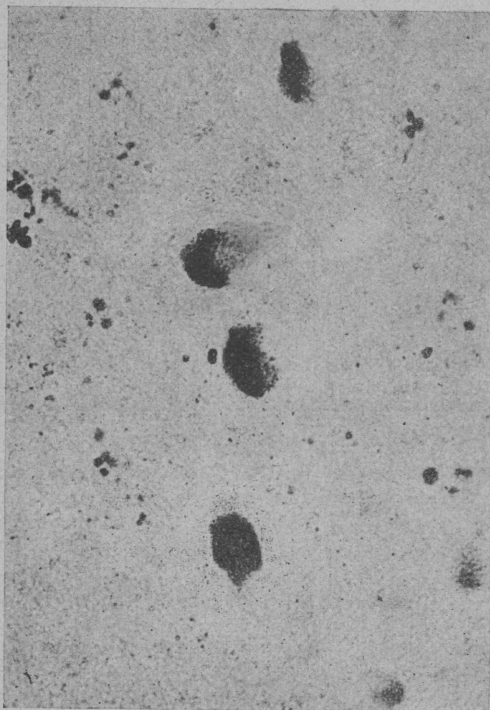


FIG. 4. — Materiale fissato in liquido di Müller - Inclusione in celloidina - Colorazione col metodo di Marchi - Microfotografia. — Dimostra 4 cellule nervose delle corna anteriori del midollo cervicale, con il corpo protoplasmatico infarcito di numerose gocciole tinte in nero dall'acido osmico.

e soprattutto in vicinanza della sostanza grigia. I vasi infiltrati della sostanza bianca, si incontrano di preferenza nei cordoni antero-laterali, meno spesso nei cordoni posteriori.

Il processo essudativo vascolare si svolge quindi con preferenza evidente nella sostanza grigia e in ispecie in quella delle corna antero-laterali del midollo.

Nei preparati allestiti col metodo di Daddi-Herxheimer si possono osservare abbondanti accumuli di grasso nelle pareti di alcuni vasi della sostanza grigia, più di frequente e in modo molto più marcato nelle corna anteriori che nelle posteriori in forma di gocciole di diversa grandezza, colorate in rosso dallo scarlatto e raccolte intorno al nucleo, più o meno conservato, di una cellula avventiziale (cellule granulo-adipose di origine avventiziale), o isolate nell'ambito della guaina avventiziale.

Nella sostanza bianca s'incontrano anche più di frequente vasi carichi di grasso, nell'ambito dei cordoni antero-laterali (esclusi i fasci piramidali crociati); solo molto di rado nei cordoni posteriori.

Gli elementi cellulari delle pareti vasali non appaiono, nè ipertrofici nè aumentati di numero.

La membrana elastica dei grossi vasi è ben conservata. Nei piccoli vasi è poco visibile, in generale, anche colla resorcina fucsina di Weigert.

Cellule nervose. — Le cellule nervose delle corna anteriori e laterali nel midollo sembrano diradate.

Alcune di esse, colorate col metodo di Nissl, appaiono ben conservate.

In altre, invece, sono mancanti i prolungamenti; i blocchi di Nissl sono totalmente scomparsi; il nucleo e il nucleolo non sono visibili.

In altre ancora si constata una eromolisi centrale, mentre alla periferia della cellula i blocchi di Nissl sono conservati. In un discreto numero di cel-



FIG. 5. — Materiale fissato in alcool a 96° - Inclusione in celloidina - Microscopio Leitz Oc. comp. 4 - Imm. omog. $\frac{1}{12}$ - Apparecchio da disegno Leitz. — Riproduce due cellule nervose delle corna anteriori del midollo sacrale. La cellula a sinistra è presa da un preparato colorato col metodo di Van Gieson; la cellula a destra col metodo di Alzheimer-Mann. In ambedue le cellule si vede nel protoplasma un corpo omogeneo (jalino), a destra perfettamente sferico, a sinistra allungato, a contorni netti.

lule, specie nel midollo lombo-sacrale, il corpo cellulare è trasformato, spesso fino per $\frac{3}{4}$ del suo volume, in un tessuto vacuolizzato, occupato da una sostanza che col bleu di toluidina appare di colore gialletto (lipocromi). In alcune cellule si osservano dei corpi speciali, nel corpo protoplasmatico, di cui parlerò più sotto, più dettagliatamente.

Nei preparati colorati col metodo di Daddi-Herxheimer e col Marchi si osservano spesso cellule delle corna anteriori e laterali contenenti goccioline di grasso in maggiore o minore quantità (Fig. 4).

Delle cellule delle corna posteriori e della colonna di Clarke, che sembrano rarefatte, alcune si presentano sottili, ipercolorate, con prolungamenti visibili per lungo tratto, altre sono sprovviste, o quasi, dei blocchi di Nissl ed i prolungamenti o non si vedono affatto o sono appena accennati.

Anche nelle cellule delle corna posteriori si osservano col Daddi-Herxheimer, alcune goccioline di grasso, ma non in quantità abbondante.

Col metodo di Lorrain-Schmith, sia nelle cellule delle corna anteriori che laterali e in quelle posteriori, si notano più o meno voluminosi accumuli di piccole goccioline, colorate in bleu oscuro. Col metodo di Bielschowsky, nella

grande maggioranza delle cellule nervose delle corna anteriori e posteriori, il reticolo fibrillare endocellulare è ben conservato. Nelle cellule in cui è raccolta una notevole quantità di grasso, il reticolo endocellulare appare soltanto alla parte periferica della cellula, essendo la parte centrale e profonda di essa occupata dalle sostanze grasse.

Corpi ialini endocellulari. — In un notevole numero di cellule, sia delle corna anteriori che laterali (mai delle posteriori) del midollo spinale ho osservato la presenza di corpi sferici od ovoidali, grandi spesso due o tre volte il nucleo, contenuti entro il protoplasma delle cellule stesse, omogenei, limitati da un orletto sottile.

Questi corpi, per lo più in numero di uno soltanto, entro una cellula nervosa, qualche volta sono in numero di 2-3, di diversa grandezza.



FIG. 6. — Materiale fissato in alcool a 96° - Inclus. in celloidina - Colorazione col bleu di toluidina - Microfotografia. — Dimostra una cellula nervosa delle corna anteriori del midollo lombare contenente nel protoplasma un grosso corpo ialino.

Si osservano con maggior frequenza nelle sezioni del midollo lombo-sacrale che nel dorsale e nel cervicale. Non li ho mai osservati nel bulbo, nei nuclei della base, nella corteccia cerebrale, nel cervelletto.

Con le diverse sostanze coloranti assumono una tinta uniforme.

Colorati col metodo di Mann (bleu di metile ed eosina) si tingono in un bel vermiglio, leggermente suffuso di violaceo alla periferia.

Col metodo di Van Gieson si colorano in orange omogeneo (Fig. 5).

Col metodo di Weigert (per la fibrina) si colorano intensamente in violetto.

Col metodo di Russel questi corpi si colorano in rosso, mentre il protoplasma della cellula si colora in verde-chiaro.

Con l'Unna-Pappenheim si colorano in azzurro-chiaro.

Col bleu di toluidina si colorano in bleu-verde (Fig. 6).

Coll'ematossilina eosina si colorano in rosso.

Col metodo di Bielschowsky si colorano in grigio sporco.

Non si colorano con lo scarlatto, nè col metodo di Lorrain-Schmith, nè col metodo di Best, per il glicogeno.

Trattati con lo iodio e con iodio e acido solforico si colorano in gialloglialia.

Queste formazioni non si sciolgono nè in acqua nè in alcool. Esse non sono costituite di sostanze lipoidi. Non danno le reazioni delle sostanze amiloidee e amilacee, ma in base alle reazioni istochimiche suaccennate, mi sembra lecito concludere che le formazioni, da me osservate, sieno costituite da una sostanza appartenente al gruppo delle sostanze jaline.

I corpi da me descritti differiscono da quelli osservati da Lafora nelle cellule nervose della corteccia e del midollo spinale in un caso di epilessia mioclonica che davano le reazioni delle sostanze amilacee; e da quelli incontrati da Bielschowsky, in un caso di atetosi doppia, nelle cellule nervose del *globus pallidus* i quali davano le reazioni della sostanza amiloide. Essi presentano qualche analogia con i corpi endocellulari studiati successivamente da Lafora nella paralisi agitante (già descritti da Lewy); ma se ne differenziano per il fatto che quelli notati da Lafora sembrano costituiti da una sostanza molto simile a quella dei corpi amilacei.

Le formazioni endocellulari da me osservate, per la loro costituzione chimica sembrano identiche alle *formazioni allargate e serpeggianti*, contenute entro una massa omogenea più o meno abbondante, studiate da Lafora, sempre nella paralisi agitante (anch'esse già descritte da Lewy); ma se ne differenziano, sia per la forma, sia perchè queste formazioni di Lafora non sembrano contenute entro le cellule nervose.

È probabile anche che alcune delle formazioni descritte da Ciarla, e precisamente quelle che egli vide circondate da una sostanza che può essere interpretata come un avanzo di cellula nervosa, abbiano qualche analogia con le formazioni che io ho osservato, ma il confronto è pressoché impossibile su semplici dati morfologici, in quanto che il Ciarla, pur escludendo la natura amiloide dei nuovi corpi, non ci dà ragguagli sul loro portamento di fronte alle reazioni per le sostanze jaline.

I corpi jalini da me osservati sono con molta probabilità da interpretarsi come un prodotto di degenerazione delle cellule nervose (1).

Nevroglia. — Nella sostanza grigia di tutto il midollo, accanto a cellule nevrogliche di aspetto normale, se ne osservano spesso altre che, col bleu di toluidina, presentano dei nuclei grandi, pallidi, a membrana sottile con piccoli granuli di cromatina ed uno o due corpuscoli nucleari colorati in violetto. Questi nuclei sono contornati da un abbondante protoplasma, che è ben messo in evidenza dalla toluidina.

Cellule nevrogliche con questi caratteri sono spesso molto numerose nelle corna anteriori, spesso, ma di solito, in modo meno marcato, anche nelle corna posteriori. Non di rado capita anche di osservare accumuli di numerosi nuclei nevroglici, con i caratteri suddescritti, i cui corpi protoplasmatici si fondono insieme costituendo i cosiddetti *Gliarsen* (Fig. 7).

Nei cordoni antero-laterali del midollo (ad eccezione dei fasci piramidali crociati) le cellule nevrogliche appaiono anche aumentate di numero ed ipertrofiche; la proliferazione nevroglica, in queste zone di sostanza bianca è però meno accentuata che nella sostanza grigia.

Nei cordoni posteriori del midollo le cellule nevrogliche non appaiono aumentate di numero; quà e là se ne incontra qualcheuna con i caratteri delle cellule nevrogliche ipertrofiche su descritte.

Con i metodi di colorazione di Alzheimer per la nevroglia, con l'ematosilina Ribbert (Mallory) o con la miscela di Mann, si mettono in evidenza nella sostanza grigia del midollo numerosi grandi astrociti, con abbondante protoplasma, colorato, rispettivamente, in violetto o in bleu, in modo omogeneo e con numerosi e lunghi prolungamenti (grandi astrociti).

(1) Ho già fatto una comunicazione su questi corpi jalini al Congresso della Società Freniatrica Italiana, tenuto in Genova il 9-10 novembre 1920. (V. gli Atti di questo Congresso, nella *Rivista Sperimentale di Freniatria*, 1921).

Cellule nevrogliche con i caratteri di queste ultime si osservano in discreto numero, minore invero di quello della sostanza grigia, anche nei cordoni antero-laterali del midollo, nell'ambito dei quali, però, ne appaiono quasi sprovviste le zone occupate dai fasci piramidali crociati.

Fibre nervose. — All'esame del midollo cervicale, in sezioni colorate con il metodo di Marchi, si può rilevare in ogni campo microscopico, nell'ambito dei cordoni anterolaterali la presenza di un grande numero di cellule granulo-adipose, alcune delle quali attorniano delle fibre nervose; queste si presentano ora colorate in giallo, ora in giallo-piombo, ora completamente annerite dall'acido osmico. Queste cellule granulo-adipose sono osservabili in sezioni tra-

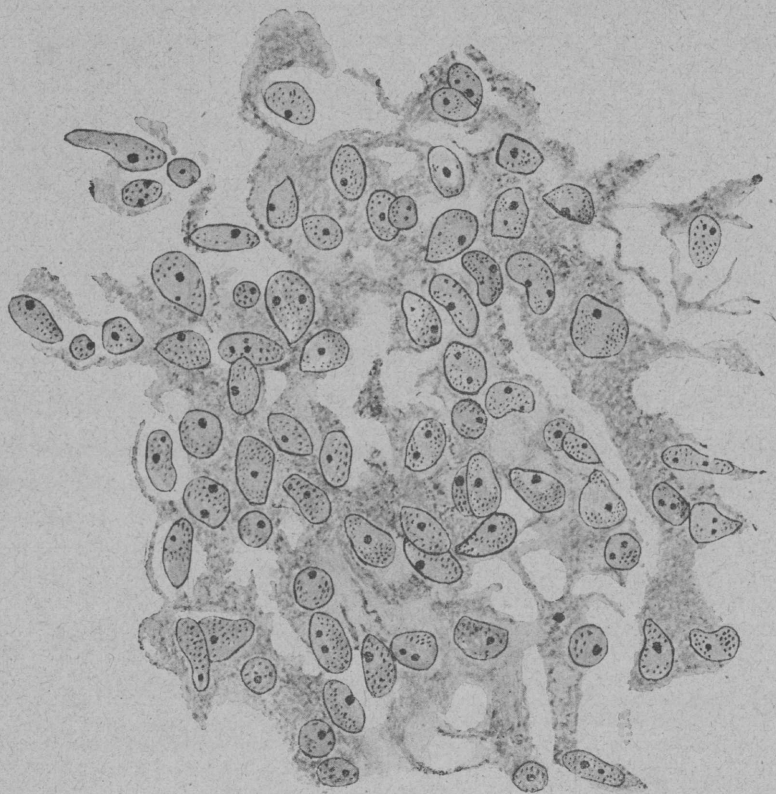


FIG. 7. — Materiale fissato in alcool a 96° - Inclus. in celloidina - Colorazione col bleu di toluidina - Microscopio Leitz - Oc. comp. 4 - Imm. omog. $\frac{1}{12}$ - App. da disegno Leitz - Midollo lombare. — Dimostra un forte accumulo di nuclei nevroglici ipertrofici, muniti di abbondanti protoplasm, che tendono a fondersi gli uni con gli altri; questo cespuglio di glia è situato nella sostanza grigia, alla base del corno anteriore.

sverse del midollo, per tutta l'ampiezza dei cordoni antero-laterali, ad eccezione dei fasci piramidali diretti che ne contengono solo uno scarso numero e dei fasci piramidali crociati che contengono solo rare fibre annerite e, qua e là, alcune cellule granulo-grasse (Fig. 8).

Nel midollo cervicale il numero di queste cellule, osservate col Marchi, va decrescendo, in corrispondenza dei diversi fasci nell'ordine seguente:

- 1° Fasci laterali profondi e fasci laterali residui del cordone antero-laterale, d'ambo i lati, in numero pressochè uguale.
- 2° Fasci di Gowers, in tutta la loro estensione.
- 3° Fasci cerebellari diretti, che ne presentano in maggior numero nella loro metà anteriore che nella loro metà posteriore e non sempre in modo simmetrico dai due lati.

4° Fasci piramidali diretti che ne presentano in numero minore dei precedenti.

5° Fasci piramidali crociati che ne contengono un numero molto esiguo. Nei cordoni di Goll e di Burdach, nei fasci ventrali dei cordoni posteriori e nella zona di Lissauer si osservano scarsissime fibre annerite e mancano in modo completo le cellule granulo-adipose.

Le fibre della commissura bianca appaiono notevolmente alterate. Le ra-

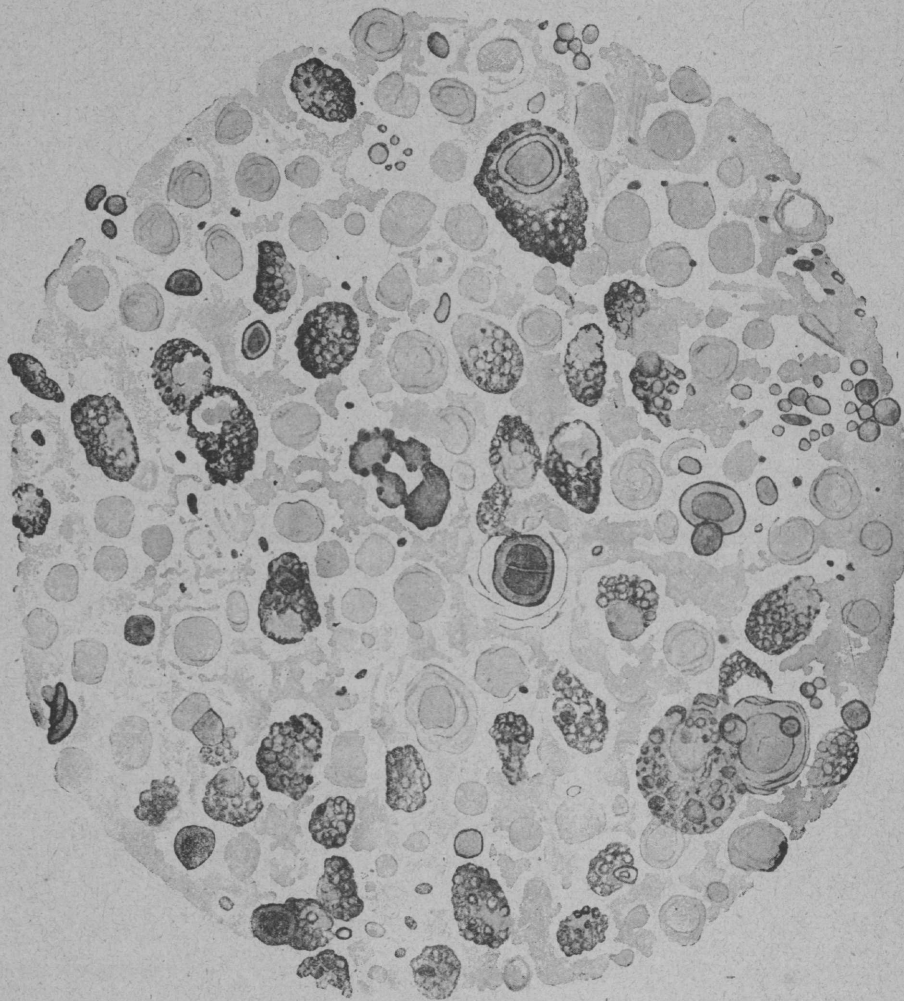


FIG. 8. — Materiale fissato in liquido di Müller - Inclus. in celloidina - Metodo di Marchi - Microsc. Leitz. - Oc. comp. 4 - Imm. omog. $\frac{1}{12}$ - App. da disegno Leitz. — Sezione trasversa del midollo lombare (fascio laterale profondo). Si vedono numerose cellule granulo-adipose e parecchie fibre nervose annerite dall'acido osmico.

dici anteriori e posteriori non presentano con questo metodo alterazioni apprezzabili.

Nel midollo dorsale e nel midollo lombare e sacrale le cellule granulo-adipose e le fibre nervose annerite con l'acido osmico hanno nei cordoni antero-laterali una distribuzione pressochè uguale a quella che si verifica nel midollo cervicale; sono cioè molto più rare nei fasci piramidali e numerose invece nel rimanente dei cordoni antero-laterali dove sono sparse in modo pressochè uniforme.

Nelle sezioni del midollo spinale colorate col metodo di Daddi-Herxheimer si può, analogamente ai risultati ottenuti col metodo di Marchi, constatare una grave degenerazione grassa uniformemente diffusa nell'ambito dei cordoni antero-laterali, ad eccezione dei fasci piramidali crociati che sono completamente risparmiati e dei fasci piramidali diretti nei segmenti di midollo dove essi esistono meno intensamente lesi dei fasci ad essi contigui. I cordoni posteriori sono completamente risparmiati; solo nello spessore del fascio di Burdach si osservano raccolte di grasso, in una zona, che per la sede e la forma corrisponde al comma di Schultze.

Cellule granulo-adipose sono presenti ed abbastanza numerose nell'ambito della commissura bianca; mancano invece completamente nello spazio occupato dalla commissura grigia. Con questo metodo di colorazione, nei tratti degenerati, si può osservare in ogni campo microscopico esaminato a forte ingrandi-

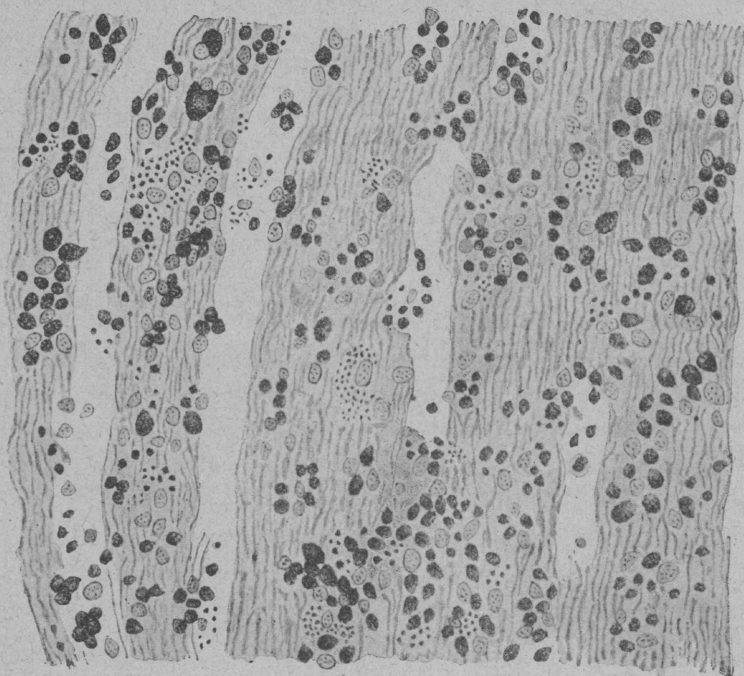


FIG. 9. — Materiale fissato in formolo al 10% - Sezione al microtomo a congelazione - Colorazione col met. di Daddi-Herxheimer - Microsc. Leitz - Oc. comp. 4 - Obiettivo a secco N. 5 Leitz - Apparecchio da disegno Leitz. — Sezione longitudinale del midollo lombare al davanti dei fasci piramidali crociati. Dimostra un notevole numero di cellule granulo-adipose, spesso disposte in serie lungo il decorso delle fibre nervose.

mento, un grandissimo numero di cellule granulo-adipose, cariche di goccioline tinte in rosso dallo scarlatto; in ogni campo esaminato con l'immersione se ne possono contare da 25 a 30.

In sezioni longitudinali del midollo spinale, colorate col metodo di Daddi-Herxheimer, si osservano numerosissime cellule granulo-adipose, disposte in senso longitudinale, lungo il decorso delle fibre nervose, nelle zone corrispondenti ai fasci lesi ed identificati nelle sezioni trasversali, come ho detto poco sopra (Fig. 9).

Nei preparati colorati col metodo di Weigert-Wolters si osserva in tutti i segmenti del midollo una marcata rarefazione delle guaine mieliniche nei cordoni antero-laterali, d'ambo i lati, ad eccezione dei fasci piramidali diretti che presentano, invece, un maggior numero di fibre ben conservate e ben colo-

rate dei fasci con essi confinanti; e dei fasci piramidali crociati che, come i cordoni posteriori, appaiono minimamente lesi, qualunque sia il segmento di midollo esaminato. Le fibre della commissura bianca sono rarefatte ed alterate in gran numero. Le radici spinali anteriori appaiono lievemente rarefatte. Le radici posteriori sono ben conservate.

Nelle zone degenerate oltre alla rarefazione suaccennata si possono osservare numerose fibre atrofiche, altre rigonfie e pallide.

Col metodo di Alzheimer (Mann) si osservano numerosi esemplari di degenerazione eosinofila dei cilindrassi, si vedono, cioè, le guaine mieliniche a strati colorate in rosso ed anche la parte centrale della fibra, corrispondente al cilindrasse, che normalmente assume un colore bleu, colorata invece anch'essa in rosso. In genere le fibre così degenerate appaiono rigonfie.

Di più è messo in evidenza con questo metodo una piuttosto intensa proliferazione della nevroglia fibrillare nell'ambito delle zone midollari degenerate, mentre nelle zone immuni il reticolo nevroglio appare evidentemente meno spesso. Ciò è anche confermato dal metodo di Merzbacher per la nevroglia.

In sezioni trasverse del midollo colorate col metodo di Bielschowsky si può osservare la rarefazione dei cilindrassi, nell'ambito dei cordoni degenerati dei cordoni antero-laterali, corrispondentemente alle alterazioni osservate coi metodi di colorazione delle guaine mieliniche. Un discreto numero di cilindrassi si presentano più voluminosi degli altri, che sono di spessore normale.

In sezioni longitudinali del midollo colorate con lo stesso metodo, si può osservare la rarefazione dei cilindrassi nelle zone lese; nelle altre essi appaiono normali, per numero e per forma. Nelle prime, invece, accanto a cilindrassi normali, in tutto il decorso capitato alla sezione, se ne incontrano, spesso, alcuni molto più voluminosi degli altri, tortuosi, di spessore variabile, che terminano qualche volta a forma di clava.

L'esame del nervo mediano riuscì negativo coi diversi metodi di colorazione adoperati.

Dopo tutto ciò che ho riferito nelle prime pagine di questo lavoro sulla posizione nosologica, sull'anatomia patologica e sulle idee correnti a proposito della patogenesi delle mioclonie, l'interpretazione del quadro clinico ed istopatologico, osservato nella mia malata, mi sembra riesca più agevole, per quanto io ritenga che non sia facile rendersi conto appieno di tutto ciò che in essa è stato osservato, sia durante la vita, sia *post-mortem*.

Riassumo brevemente la sintomatologia: La paziente non aveva tare ereditarie, nè si trovarono dati anamnestici degni di nota. All'ingresso in Ospedale, presentava una gastroenterite presto guarita, ed una sclerosi dell'apice destro. All'insorgere di questi segni, il fatto saliente era rappresentato da scosse muscolari cloniche, rapide e brevi, che colpivano ora un muscolo ora un altro; qualche volta erano simmetriche nei muscoli delle due metà del corpo, per lo più asimmetriche e non isocrone. Esse avevano un effetto locomotorio che si rendeva visibile con lo spostamento del capo in diversi sensi, con il sollevamento e la flessione delle braccia, delle spalle, ecc. Non furono mai osservate contrazioni parziali di muscolo, cioè contrazioni fascicolari o fibrillari. Le contrazioni muscolari aumentavano se la malata subiva una qualche impressione: si potevano spesso provocare, anche con stimoli lievi sulla cute. Non comparivano però nei muscoli sottostanti alla cute stimolata, ma in altri punti lontani da essa, in altre parti del corpo. Cessavano nel sonno. Il numero di esse era variabilissimo, in diverse ore del giorno, non si succedevano in modo

regolare, ritmico, sibbene con intervalli di tempo molto ineguali fra loro. Presentava, inoltre, tremori a scosse irregolari delle palpebre. Gli altri muscoli della faccia erano risparmiati, come quelli della lingua. Paresi oculari del muscolo retto esterno di sinistra e del muscolo retto sup. di destra. Nistagno ora verticale ora orizzontale. Diplopia. Incesso traballanté, per le clonie. Disordini vasomotori emotivi.

Assenza di disturbi a carico della motilità attiva e passiva degli arti; assenza di disturbi sensitivi, sensoriali e dei riflessi superficiali e profondi. Pupille normali. Fondo dell'occhio normale. Reazione di Wassermann negativa nel sangue e nel liquor. Esame del liquor negativo; esame del sangue negativo, esame delle urine negativo. Cutireazione con la tubercolina positiva.

Durante la degenza si stabilì lentamente una paraparesi inferiore con inizio dall'arto inferiore sinistro; ipertonìa di tutti e due gli arti; esagerazione dei riflessi patellari ed achillei, clono del piede, prima uni- poi bilaterale; assenza dei segni di Babinski e di Oppenheim. Non si provocavano i riflessi addominali. Disturbi sensitivi e sensoriali assenti. Impossibilità della stazione eretta. Quindi, prolungandosi la degenza, si osservò aumento dei riflessi tendinei e periosteali degli arti superiori, senza alterazioni dei movimenti attivi e passivi di essi, ma con diminuzione della forza. I disturbi oculari persistevano immutati; così la paraparesi inferiore.

Vescica e retto normali.

Le clonie andarono facendosi più rare agli arti inferiori, ma erano evidenti ai muscoli del tronco, degli arti superiori e al capo.

Una seconda puntura lombare dette esito a liquido, nel quale la reazione di Nonne-Apelt era positiva, l'albumina era leggermente aumentata ed anche gli elementi cellulari erano in numero di poco superiore alla norma.

Successivamente si stabilì una diminuzione della forza all'arto superiore di destra. Atrofia dell'eminenza tenare, prima a destra, poi a sinistra. Comparvero disturbi del linguaggio di natura disartrica, per cui il linguaggio, negli ultimi periodi della malattia divenne quasi incomprensibile.

La coscienza fu sempre integra, però l'intelligenza appariva ottusa e l'ammalata mostrava di interessarsi solo a ciò che si riferiva alle circostanze più abituali della sua esistenza.

Sonno abitualmente buono. Si doveva nutrire, negli ultimi periodi della malattia, porgendole i cibi alla bocca. Da ultimo perdeva feci e urine nel letto.

Deglutizione buona.

Morte per broncopolmonite.

L'autopsia dimostrò una pleurite bilaterale, una sclerosi tubercolare dell'apice destro, broncopolmonite cancerosa del lobo inferiore destro, polmonite indurativa del lobo inferiore del polmone sinistro, con focolai suppurativi disseminati.

L'esame macroscopico del cervello e del midollo spinale fu negativo.

L'esame istologico del sistema nervoso fece rilevare assenza di alterazioni degne di nota a carico della corteccia cerebrale e delle cellule di Betz, all'infuori della dissoluzione più o meno estesa delle zolle di Nissl. Assenza di alterazioni di qualche importanza nei nuclei grigi della base.

Nel cervelletto si trovò abbondanza di sostanze colorate in nero dall'acido osmico, sotto forma di goccioline raggruppate le une vicino alle altre, numerose, nello strato delle cellule di Purkinje, più rare nello strato granuloso. Fibre nervose, annerite col Marchi, si osservarono nel centro midollare del cervelletto. Nelle pareti dei vasi cerebellari, numerose goccioline nere coll'acido osmico.

Assenza di proliferazioni nevrogliche.

Le cellule di Purkinje apparivano diminuite di numero e presentavano una più o meno accentuata cromatolisi; il reticolo fibrillare in alcune di esse conservato, in altre fortemente lesa.

Col metodo di Daddi-Herxheimer si osservò la sostanza bianca compresa fra le lamine del nucleo dentato tappezzata di cellule granulo-adipose, che erano presenti anche nel tessuto corrispondente alla capsula esterna dei nuclei dentati, mentre nella lamina grigia dei nuclei dentati, dai due lati, mancavano sostanze colorate in rosso dallo scarlatto come anche mancavano nelle cellule nervose dei nuclei stessi, le quali erano molto rarefatte. Anche i cilindri erano quasi totalmente scomparsi nella zona compresa fra le due lamine dei nuclei dentati. Le guaine mieliniche si coloravano anch'esse molto scarsamente, in questa zona, e le fibre apparivano molto rarefatte.

Nel bulbo e nel midollo spinale si constatò una flogosi cronica con presenza di infiltrati perivasali assai frequenti, costituiti di linfociti e plasmacociti e di elementi vacuolizzati (cistoplasmacociti, corpuscoli di Russel, ecc.). Questi infiltrati perivasali erano nel midollo più evidenti nei rigonfiamenti cervicale, lombare e sacrale. Si osservavano di preferenza nella sostanza grigia, in specie nelle corna anteriori, molto più di rado nella sostanza bianca.

Degenerazione diffusa dei cordoni antero-laterali del midollo, in tutta la sua altezza, che si rivelava, con una rarefazione evidente delle fibre nervose, colorate col metodo di Weigert, e, con la presenza di numerose cellule granulo-adipose, colorate in modo evidente dall'acido osmico (metodo di Marchi) e col metodo di Daddi-Herxheimer. Col metodo di Marchi numerose fibre nervose si presentavano annerite, nei cordoni antero-laterali, ad eccezione dei fasci piramidali crociati, dove le alterazioni erano molto lievi. Le cellule nervose apparivano diradate. Alcune di esse apparivano ben conservate, altre erano mancanti di prolungamenti e presentavano una più o meno grave dissoluzione delle zolle di Nissi. Le cellule nervose delle corna anteriori apparivano cariche di grasso, specie nel midollo lombare e sacrale.

In numerose cellule delle corna anteriori, specie delle sezioni inferiori del midollo, si osservavano i corpi jalini, che ho descritto.

Le cellule della colonna di Clarke erano rarefatte e variamente lese.

Proliferazione della nevroglia cellulare diffusa in tutta la sostanza grigia del midollo, che si osservava anche, ma molto meno accentuata, in corrispondenza dei cordoni antero-laterali, ad eccezione dei fasci piramidali crociati. Una proliferazione della nevroglia fibrillare si notava nei cordoni antero-laterali, in vicinanza della sostanza grigia.

Alterazioni, nell'ambito dei cordoni posteriori, non si osservavano, all'infuori della degenerazione delle guaine mieliniche del comma di Schultze.

Lieve rarefazione delle fibre delle radici anteriori.

Epicrisi.

La sintomatologia presentata dalla mia malata era evidentemente molto complessa, tanto da renderne difficile il giudizio diagnostico. Non era possibile attribuirle infatti ad uno qualsiasi dei processi morbosi del sistema nervoso centrale a noi noti, senza trovarsi di fronte ad obiezioni gravi.

Il fenomeno più saliente, col quale la malattia si manifestò fin dallo inizio era rappresentato dalle scosse cloniche che colpivano svariati muscoli e gruppi muscolari, ad eccezione della maggior parte dei muscoli della faccia (v'era, però, tremore delle palpebre) ed interessavano anche i muscoli oculari (nistagno orizzontale e verticale). Non essendo all'inizio ancor manifesta la paresi degli arti inferiori, la prima ipotesi diagnostica fu quella di una policlonia, intendendo con ciò di riferire la malattia al quadro delineato per primo da Friedreich, colla denominazione di paramioclono molteplice. Il quadro offerto dalla mia malata non coincideva, in verità, in modo preciso con quello descritto da Friedreich, in quanto le scosse muscolari avevano, nel caso da me osservato, un effetto locomotorio che nel caso di Friedreich mancava; ma come nel malato di Friedreich cessavano nel sonno, e sembravano influenzate dalla volontà, aumentavano nei momenti di eccitazione, ecc.

Con questo concetto diagnostico si veniva in qualche modo ad escludere la possibilità di un processo organico a carico del sistema nervoso, che d'altra parte non si era peranco rivelato. Si era così interpretata la malattia di cui era affetta la paziente come l'espressione di un disturbo del sistema nervoso centrale, sintomatico di una costituzione degenerativa, allo stesso modo che Raymond e altri avevano concepito le manifestazioni miocloniche in generale, fino a pochi anni or sono.

Anche la presenza di nistagno poteva trovare la sua giustificazione in questo modo di vedere, poichè è ammesso da molto tempo (Légrand du Saule 1873) che il nistagno può essere uno dei tanti segni del cosiddetto stato degenerativo. D'altra parte è noto che la mioclonia può accompagnarsi con il nistagno, sia verticale, sia orizzontale. Basta pensare al quadro clinico descritto da Lenoble e Aubineau, in cui si nota la presenza dei due fenomeni: nistagno e mioclonia. Secondo Meignan le scosse nistagmiche dei muscoli oculari, che si osservano in questi malati, sono da interpretarsi come sintoma di mioclonia e, tutt'al più, si può fare di questa forma una varietà clinica, che non si distingue punto dalle mioclonie parziali o localizzate.

Ma la comparsa, durante il decorso della malattia, di altri segni, veniva a mettere in dubbio il concetto di malattia a substrato semplicemente degenerativo. La constatazione della paresi degli arti inferiori, che andò sempre più accentuandosi, tanto da impedire in modo assoluto la stazione eretta; l'esagerazione dei riflessi patellari ed il clono del piede; e successivamente l'estendersi della paresi all'arto superiore destro, con il sopravvenire di lievi atrofie delle eminenze tenari dai due lati; i disturbi disartrici che, comparsi da ultimo, andarono rapidamente accentuandosi, in modo da rendere pressochè incomprendibile il linguaggio della malata; la difficoltà nei movimenti della lingua e della deglutizione che da ultimo si osservarono; ed insieme a tutti questi se-

gni la persistenza immutata delle clonie e del nistagmo, fecero orientare la diagnosi verso un processo organico vero e proprio a carico del sistema nervoso centrale.

Se non ch  per quanto era agevole pensare ad un processo organico a svolgimento lento, altrettanto era difficile precisare maggiormente le nostre idee in proposito. Non si poteva ammettere una paralisi progressiva, perch  mancavano di essa i segni fondamentali (assenza di delirii, di alterazioni della condotta, di disturbi della memoria, di deficienza della critica, di segni demenziali, di disturbi pupillari, assenza della lues, ecc.).

E neppure era probabile una sclerosi a placche, poich  mancavano di essa i segni pi  salienti, ad eccezione del nistagmo, quantunque anche in questa malattia sieno stati osservati fenomeni mioclonici (Pic e Porot).

Eguale si doveva respingere l'ipotesi di un tumore intracranico, sia perch  mancavano di esso i fenomeni generali e di localizzazione, sia perch  le mioclonie che possono accompagnarsi al tumore corticale e sottocorticale non si presentano diffuse a cos  gran numero di muscoli del corpo, come nel caso attuale, ma sono in genere circoscritte, o, se si diffondono, assumono spesso le forme di un vero accesso convulsivo.

Si pensava che potesse trattarsi di una mioclonia epilettica, e si attendeva la comparsa di qualche attacco convulsivo che potesse convalidare questa supposizione, ma durante la lunga degenza in Ospedale della malata, convulsioni epilettiche non comparvero mai, n  in passato essa ne aveva mai sofferto (1).

Per la presenza delle paresi su ricordate degli arti, si poteva pensare a una polinevrite; ma mancavano i dolori, e, malgrado la paresi fosse divenuta una vera paralisi negli arti inferiori, non si osservavano atrofie, n  ingrossamento dei tronchi nervosi, che erano indolenti alla pressione, ed i riflessi, nonch  scomparire, erano anzi accentuati; ed erano assenti disturbi della sensibilit , l'atassia, ecc.; non solo, ma non era possibile neppure svelare una qualsiasi causa di polinevrite (non c'era abuso di alcool, n  altre intossicazioni).

La comparsa, negli ultimi tempi della malattia, di lievi atrofie delle eminenze tenari dai due lati, fece pensare ad una poliomielite cronica, ma le atrofie muscolari erano troppo lievi e troppo circoscritte, mentre i fatti paralitici e paretici erano molto estesi e datavano da molto tempo; nella poliomielite anteriore cronica, di solito, invece, com'  noto, alla paralisi tien dietro l'atrofia, che colpisce tutti i muscoli che non rispondono pi  alla volont . Inoltre, nella poliomielite anteriore cronica, la paralisi   flaccida, mentre nel caso nostro i riflessi erano accentuati e vi era clono del piede. Nella poliomielite, poi, non si osservano di solito delle scosse cloniche, ma soltanto dei tremori fibrillari.

Per la mancanza dei disturbi della sensibilit  caratteristici, dei disturbi trofici, ecc. non era il caso di parlare di siringomielia, quantunque anche in

(1) Non fu neanche posta l'ipotesi di una encefalite letargica, perch  all'epoca dell'inizio dei sintomi presentati dalla P. (marzo-aprile 1918), non erano stati osservati casi di tale forma morbosa, in Roma, n  la sintomatologia permetteva di pensare ad un caso sporadico di encefalo-mielite epidemica.

questa malattia sia stato osservato il nistagno in una discreta percentuale di casi (Schlössinger).

Un'altra forma morbosa, ancora poco conosciuta, fu tenuta presente nella formulazione della diagnosi della malattia, da cui era colpita la nostra malata, cioè la corea di Huntington o corea cronica. Però si esclude tale ipotesi, tenendo conto del fattore ereditario e familiare, presente nella grande maggioranza dei casi di corea di Huntington e assente nel nostro caso; dei caratteri del disturbo motorio che, nella nostra paziente, era di tipo nettamente mioclonico, a scosse rapide, non gesticolatorie, mentre nella corea di Huntington i movimenti sono di tipo coreico e piuttosto lenti; inoltre in tale malattia i muscoli oculomotori sono risparmiati dai movimenti involontari, nè si osservano fenomeni paretici o paralitici. Di più, quantunque nella mia malata si osservasse un umore piagnucoloso ed un restringimento dell'attività psichica, spiegabile, d'altra parte, sia coi disturbi disartrici che ne rendevano non comprensibile il linguaggio, sia colla costrizione abituale a letto, perchè impossibilitata a muoversi ed a provvedere ai suoi bisogni elementari, tanto che doveva essere anche imboccata dall'infermiera, tuttavia essa si mantenne sempre bene orientata, percepiva chiaramente le domande che le venivano rivolte, conservò sempre il senso della malattia, non ebbe mai nè illusioni nè allucinazioni, nè delirii; non si osservò, cioè, uno stato demenziale. Anche la presenza di rialzi termici, notati ad intervalli durante il decorso della malattia, antecedentemente alle complicazioni polmonari terminali, e non spiegabili con alterazioni rilevabili degli organi interni (neppure da mettere in rapporto con la sclerosi dell'apice polmonare), parlava contro la corea di Huntington.

Nè si poteva ammettere che la malata P. fosse affetta dalla sindrome descritta qualche anno fa da Wilson: poichè questa è malattia familiare, colpisce individui d'età giovanile (tra i 10 e i 26 anni); ha tra i suoi segni fondamentali un disturbo motore essenzialmente diverso da quello osservato nella nostra malata, poichè, nella degenerazione lenticolare progressiva, il tremore delle estremità, del capo e del tronco, è per lo più regolare, ritmico e cessa per il completo rilasciamento delle membra. In questa malattia, mentre l'ipertonìa colpisce le membra e il volto, sono risparmiati i soli muscoli esteriori dell'occhio: mentre nel mio caso c'era il nistagno. I disturbi disartrici e disfascici della malattia di Wilson sono dipendenti dalla rigidità della corrispondente muscolatura, mentre nel mio caso la disartria era da mettere invece in rapporto con una paresi (nucleare) dei muscoli corrispondenti. La mancanza di segni clinici, a carico del fegato, aveva poca importanza in quanto essi sogliono mancare, in vita, anche nella malattia di Wilson; ma già era sufficiente la constatazione degli altri segni differenziali suaccennati per escludere la degenerazione lenticolare progressiva.

Con criteri analoghi si poteva escludere la forma morbosa descritta da C. Vogt come sindrome del corpo striato (atetosi doppia con spasmi, ma senza paresi e disturbi della sensibilità e senza difetti intellettuali).

D'altra parte la paralisi degli arti inferiori e la paresi dell'arto superiore destro, con esagerazione dei riflessi tendinei e presenza del clono del piede

bilaterale, malgrado l'assenza dei segni di Balinski e di Oppenheim, doveva portare ad ammettere, nella mia paziente, un interessamento delle vie piramidali, quantunque fosse ben difficile stabilire a quale altezza del loro decorso fossero lese. Però male si conciliava con la sola lesione piramidale l'atrofia bilaterale delle eminenze tenari; nè era facile spiegare con una lesione circoscritta tutto l'insieme dei sintomi, in ispecie i movimenti clonici.

Come la più probabile tra tutte le accennate si ritenne l'ipotesi di una poliomielite anteriore cronica, quantunque, come ho già accennato, per molti riguardi tale diagnosi non fosse del tutto soddisfacente. Così che da ultimo si tornò al primitivo concetto diagnostico di policlonia, intesa come manifestazione sintomatica di un processo organico del sistema nervoso centrale a decorso cronico, di natura non precisata.

Venuta a morte la paziente, l'esame macroscopico del sistema nervoso centrale non ci apportò maggior luce di quella che ci era fornita dai segni clinici, poichè esso apparve completamente negativo.

Più redditizio, invece, è stato l'esame istologico come si desume dalla dettagliata relazione di esso che ho già esposto e riassunto.

Il reperto istopatologico del cervello non ci ha fornito nuovi elementi, poichè, come ho già detto, non furono riscontrati segni flogistici, nè a carico delle meningi, nè della corteccia cerebrale, nè dei nuclei della base, e mancavano anche alterazioni delle guaine mieliniche e dei vasi. Le cellule di Betz erano abbastanza ben conservate. Non v'era aumento delle cellule satelliti, nè proliferazioni nevrogliche. Alla dissoluzione delle zolle di Nissl, notata in un discreto numero di cellule nervose, sia della corteccia che dei nuclei basali, non si può attribuire un particolare significato, poichè questo è un reperto che si osserva pressochè costantemente ogni qualvolta siano constatati in vita dei processi infettivi, febbrili, gravi, anche al di fuori del sistema nervoso centrale. E nella mia malata si svolse un'infezione grave del polmone per più di un mese, e si osservarono all'autopsia i segni di una polmonite indurativa, con focolai suppurativi e numerosi focolai di broncopolmonite cancerosa, da cui la morte, e spiegano le alterazioni osservate nelle cellule nervose.

Nel cervelletto, invece, si trovarono alterazioni delle guaine mieliniche, sia nel centro midollare, sia tra le lamine dei nuclei dentati. Inoltre una rarefazione delle cellule di Purkinje, ed una dissoluzione dei blocchi di Nissl e alterazioni del reticolo endocellulare in molte di queste stesse cellule.

L'alterazione descritta a carico delle fibre nervose (numeroso cellule granulo-adipose, scomparsa dei cilindri) comprese entro le lamine dei nuclei dentati è stata osservata e descritta da Sioli, che, in un caso di epilessia mioclonica notò ^{nella} ~~nella~~ regione del cervelletto un'abbondante raccolta di lipoidi, ma non ricercò le condizioni dei cilindri. In ogni modo egli ritiene che questo reperto possa avere un'importanza per la spiegazione dei disturbi mioclonici; ed io convengo in ciò, in quanto mi sembra che basti pensare al fatto che nei nuclei dentati si raccolgono le fibre che costituiscono le braccia congiuntive per trovar giustificato il valore che si vuole attribuire ad una lesione grave, come quella da me osservata, localizzata in questo punto del cervelletto.

Non sto a ripetere qui quanto ho già esposto sulle opinioni recenti intorno all'origine dei disturbi motori (mioclonici, coreici, atetosici, ecc.) che ho già riassunto parlando della patogenesi delle mioclonie.

Anche più interessanti mi sembrano le alterazioni riscontrate nel bulbo e nel midollo spinale. A differenza di ciò che si è visto nel cervello e nel cervelletto, era evidente, nel bulbo e in tutta l'estensione del midollo spinale, la presenza di un processo flogistico cronico, manifestantesi con una infiltrazione linfoplasmatocitaria delle guaine perivasali, che interessava soprattutto i piccoli vasi, prevalentemente le piccole vene e i capillari, localizzata in ispecie nella sostanza grigia, più rara nella sostanza bianca. Oltre a ciò, era rimarchevole nel midollo l'alterazione e la rarefazione diffusa delle guaine mieliniche dei cordoni antero-laterali (ad eccezione dei fasci piramidali crociati, che erano solo molto scarsamente interessati, mentre i fasci piramidali diretti erano parzialmente colpiti), per cui era evidente una rarefazione delle fibre nervose che li compongono, in modo pressochè uguale, per tutta l'altezza del midollo. Questa distribuzione pseudo-sistematica di degenerazione dei fasci midollari può essere spiegata con la degenerazione e la scomparsa di numerose cellule nervose midollari, sia delle corna anteriori che posteriori.

Sono infatti le fibre che costituiscono i fasci laterali profondi ed i fasci residui o fondamentali dei cordoni antero-laterali le più colpite; queste sono fibre a decorso breve (fibre d'associazione longitudinali) che traggono la loro origine dalle cellule nervose, sia delle corna anteriori che delle posteriori, e collegano fra di loro i diversi piani vicini della colonna grigia centrale.

Ora le alterazioni di questi fasci come quelle del fascio di Gowers e del fascio cerebellare diretto possono essere spiegate con l'alterazione o la scomparsa delle cellule da cui prendono origine nel midollo le fibre che li costituiscono.

Importanti mi sembrano le alterazioni delle cellule nervose, nelle quali, come ho detto, si notavano abbondanti raccolte di grasso, deformità più o meno rilevanti del corpo cellulare e la presenza dei corpi jalinì, da me descritti, nelle cellule delle corna anteriori.

La constatazione, oltre a tutto ciò, delle proliferazioni nevrogliche (cellulari e fibrillari) notate nel midollo spinale ed anche nel bulbo, mi sembra non possano mettere in dubbio l'esistenza di una flogosi cronica del midollo spinale e del bulbo, prevalentemente localizzata nella sostanza grigia. Occorre tener conto, tuttavia, dei lievi fatti infiammatorii osservati a carico della sostanza bianca e degli scarsi infiltrati notati nella meninge, che mi sembra autorizzino ad una diagnosi istologica di mielite diffusa, prevalentemente accentuata nella sostanza grigia spinale. Con questo reperto e con le alterazioni notate a carico delle radici spinali (rarefazione delle fibre nervose) mi sembra si possano spiegare le alterazioni notate nel liquido spinale, estratto con la 2ª puntura lombare (Nonne positiva, lieve aumento di albumina), e si possono spiegare in gran parte i sintomi clinici. Alla paraplegia inferiore e alla paresi dell'arto superiore destro e alle atrofie delle eminenze tenari si può contrapporre l'alterazione infiammatoria della sostanza grigia del midollo spinale specialmente accentuata nel midollo lobo-sacrale e in quello cervicale, la scom-

parsa e l'alterazione delle cellule nervose, specie delle corna anteriori (corpi jalinii), le lesioni del fascio piramidale diretto e quelle, per quanto molto scarse, dei fasci piramidali crociati. Ai disturbi disartrici fa d'altro lato riscontro il processo infiammatorio osservato nei nuclei bulbari.

Con il reperto istopatologico, da me rilevato, come possono ora spiegarsi le policlonie, che hanno costituito il sintoma iniziale presentato dalla malata e che son persistite per tutto il decorso della malattia? Se si vuol tener conto di tutto ciò che il microscopio ha messo in evidenza, sia cioè dei fatti positivi, come di quelli negativi, date le gravi lesioni del midollo e del bulbo, da un lato, e la scarsità di lesioni corticali e dei gangli basali dall'altro, bisognerebbe concludere confermando l'opinione di Friedreich ed altri, che le clonie son dovute alle alterazioni del midollo spinale e probabilmente a quelle delle cellule delle corna anteriori, che sono certamente molto gravi.

Ma d'altra parte, occorre tenere presenti le alterazioni, già ricordate, a carico dei nuclei dentati, alle quali, secondo recenti ricerche, si deve attribuire una non trascurabile importanza nella produzione di disturbi motori, mioclonici o coreici. Ho già ricordato i reperti descritti da Sioli, nel nucleo dentato nell'epilessia mioclonica, e voglio accennare alle lesioni degenerative dei nuclei dentati e dei nuclei rossi descritte da Mumorzeff, in un caso di corea di Huntington, lesioni che egli considerò come causa della corea, e ricordo anche le lesioni che Kiesselbach trovò nel nucleo dentato, nella corea di Huntington, insieme ad atrofie dei gangli infracorticali. Accenno soltanto alle lesioni del nucleo dentato trovate da Alzheimer e da Westphal nella pseudo-sclerosi.

Ma, poichè mi sembra evidente che tutti i disturbi funzionali non debbano avere necessariamente un riscontro anatomico, nel senso che esso sia rilevabile con alterazioni morfologiche visibili al microscopio, è chiaro che anche all'infuori del midollo e del nucleo dentato si possa cercar la causa dei disturbi mioclonici.

È certo che le alterazioni del tessuto nervoso sono di gran lunga più diffuse di quello che appaia all'esame istopatologico. Perciò mi sembra che noi, malgrado i reperti anatomici positivi accennati, nel midollo, nel bulbo e nel nucleo dentato, non siamo autorizzati a negare qualsiasi importanza alla corteccia cerebrale, nella produzione dei fenomeni mioclonici: in quanto la fisiologia ci insegna che si possono provocare sperimentalmente con la stimolazione chimica, elettrica o meccanica di essa, cloni che in tutto assomigliano a quelli che si possono osservare nei malati affetti da policlonia, ed in considerazione della possibilità che sostanze tossiche, prodottesi per lo svolgersi del processo flogistico cronico del midollo e del bulbo, giungendo, comunque, alla corteccia cerebrale, ne alterino la funzione, in modo da determinare la comparsa delle clonie.

La constatazione costante, fatta nella nostra malata, della facilità di provocare la comparsa di scosse cloniche, con stimoli lievissimi (anche un semplice soffio sulla cute), porterebbe ad ammettere uno stato di irritabilità della zona motoria della corteccia cerebrale, allo stesso modo che Strassmann ha interpretato le mioclonie da lui osservate in un caso di tabe dorsale avanzata, con perdita dei riflessi. In questo malato esisteva una iperestesia per i tocchi fini

ai piedi ed una grande ipersensibilità ai rumori; ed erano appunto le zone di più forte eccitabilità cutanea che, stimolate, potevano provocare le clonie nel modo più facile e in più gran numero. In altre parole, si tratterebbe di stimoli che vengono percepiti e perciò il loro substrato anatomico deve essere ricercato nella corteccia cerebrale.

Concludendo, mi sembra che la questione della patogenesi delle clonie, malgrado tutte le ipotesi emesse per spiegarle e malgrado i reperti anatomici con i quali si è cercato di metterle in rapporto, a volta a volta, sia che fossero presenti alterazioni della corteccia o del midollo spinale o di altre regioni del sistema nervoso centrale, rappresenti tuttora, almeno in gran parte, una questione aperta, che attende la sua soluzione. In generale, i casi in cui si osservano questi disturbi motori, sieno quelli a decorso cronico come è quello da me osservato, ed i pochi altri analoghi studiati istologicamente, sieno quelli a decorso acuto, come le forme di encefalite epidemica a tipo mioclonico, presentano per lo più una troppo grande complessità, sia nelle manifestazioni cliniche che in quelle istopatologiche, tale da non permettere, a mio modo di vedere, una sicura cernita delle lesioni che possono essere ritenute le sole responsabili del disturbo motorio, da quelle altre, pur numerose, che con esso non hanno nulla da vedere.

È probabile che l'origine delle clonie non debba ricercarsi in una unica sede, cioè solo nella corteccia o solo nel midollo spinale o nelle lesioni del mesencefalo (sulle quali ultime la frequente prevalenza di localizzazione dei processi flogistici dell'encefalite letargica richiama tutta l'attenzione degli studiosi per la soluzione del problema), e che, anzi, oltre alle clonie che certamente sono di origine corticale (come quelle provocate dai tumori delle zone rolandiche o quelle che si osservano negli isterici, ecc.), anche altre lesioni situate nel mesencefalo o nel midollo spinale, possano provocare questi disturbi di moto, con un meccanismo che finora ci sfugge.

Dicembre 1920.

INDICAZIONI BIBLIOGRAFICHE.

I lavori sul paramioclono molteplice e sulle mioclonie sono numerosissimi. Indicazioni bibliografiche complete su questo argomento si trovano, fino al 1900, nel lavoro di Schupfer («Il Policlinico», Sezione Medica, 1901) e, fino al 1914, nella rivista generale: «Ueber Myoklonie, Myoklonus-Epilepsie und verwandte Krankheiten», di WALTER GORN, nella *Zeitschrift f. d. ges. Neurologie und Psychiatrie* (Ref. u. Ergebnisse, Bd. IX, n. 4, 1914).

Da qui soltanto le indicazioni bibliografiche dei lavori successivi e di altri sullo stesso argomento non citati dai due Autori suaccennati.

ANTON. *Jahrbücher f. Psychiatrie*, 1896, 14.

BIGNAMI e NAZZARI. Atti del I Congresso Internazionale dei Patologi, Torino, 2-5 ottobre 1911.

— Unione Tipografico-Editrice, Torino, 1912.

CLARK L. PIERCE. *Journ. of Nervous and Mental Disease*, 1919.

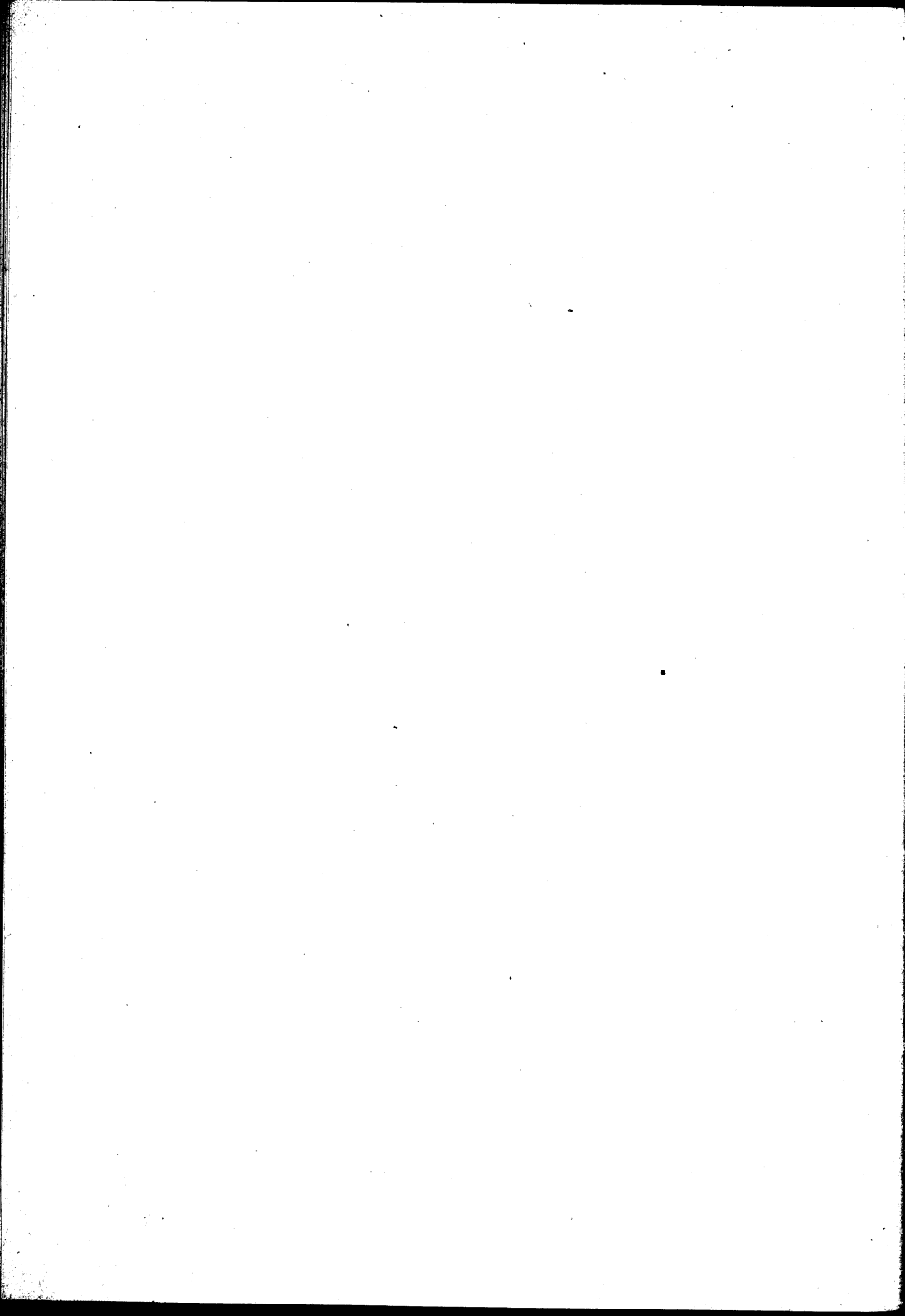
FAZIO. *Riforma Medica*, settembre 1913.

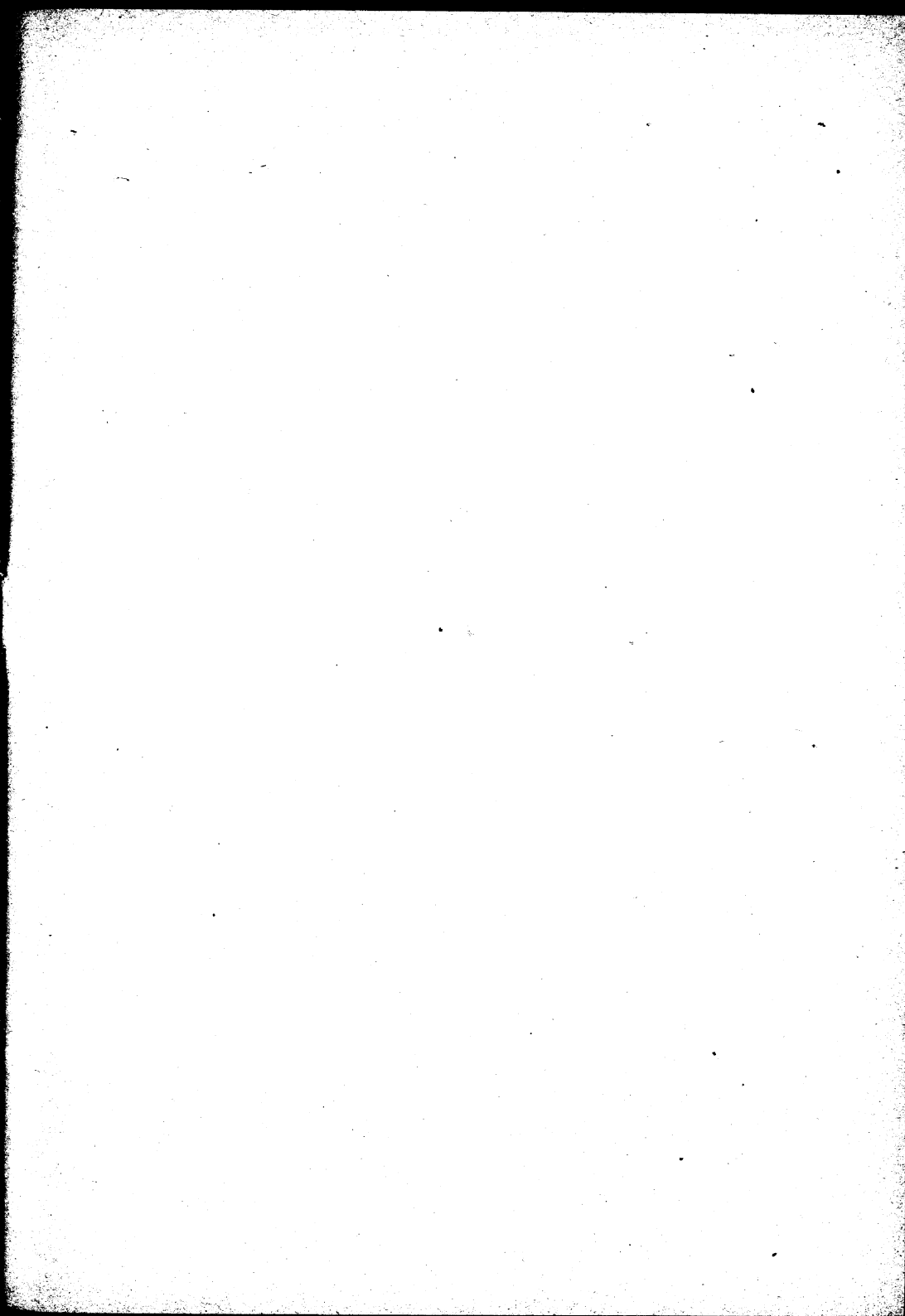
FRAGNITO. *Rivista Italiana di Neuropatologia, Psichiatria ed Elettroterapia*, fascicolo 8, agosto 1920.

GRANDE E. *Riforma Medica*, febbraio 1915.

HUNT. *Trans. Amer. Neur. Ass.*, 1917.

WALLEMBERG. Citato da Brodmann in «*Neue Deutsche Chirurgie*», von P. v. Bruns. — Verlag v. Ferdinand Enke, Stuttgart, 1914.





IL POLICLINICO

PERIODICO DI MEDICINA, CHIRURGIA E IGIENE

FONDATA DA' PROFESSORI

GUIDO BACCELLI - FRANCESCO DURANTE

Collaboratori: Clinici, Professori e Dottori italiani e stranieri

Si pubblica a ROMA in tre sezioni distinte:

Medica - Chirurgica - Pratica

IL POLICLINICO

nella sua parte originale (Archivi) pubblica i lavori dei più distinti clinici e cultori delle scienze mediche, ricamente illustrati, sicchè i lettori vi troveranno il riflesso di tutta l'attività italiana nel campo della medicina, della chirurgia e dell'igiene.

LA SEZIONE PRATICA

che per sé stessa costituisce un periodico completo, contiene lavori originali d'indole pratica, note di medicina scientifica, note preventive, e tiene i lettori al corrente di tutto il movimento delle discipline mediche in Italia e all'estero. Pubblica perciò numerose e accurate riviste in ogni ramo delle discipline suddette, occupandosi soprattutto di ciò che riguarda l'applicazione pratica. Tali riviste sono fatte da valenti specialisti.

Pubblica brevi ma sufficienti relazioni delle sedute di Accademie, Società e Congressi di Medicina, e di quanto si viene operando nei principali centri scientifici.

Non trascura di tenere informati i lettori delle scoperte ed applicazioni nuove, dei rimedi nuovi e nuovi metodi di cura, dei nuovi strumenti, ecc., ecc. Contiene anche un ricettario con le migliori e più recenti formule.

Pubblica articoli e quadri statistici intorno alla mortalità e alle malattie contagiose nelle principali città d'Italia, e dà notizie esatte sulle condizioni e sull'andamento dei principali ospedali.

Pubblica le disposizioni sanitarie emanate dal Ministero dell'Interno, potendo esserne informato immediatamente, nonchè una scelta e accurata Giurisprudenza riguardante l'esercizio professionale.

Reca tutte le notizie che possono interessare il ceto medico: Promozioni, Nomine, Concorsi, Esami, Condotte vacanti, ecc.

Tiene corrispondenza con tutti quegli abbonati che si rivolgono al *Policlinico* per questioni d'interesse scientifico, pratico e professionale.

A questo scopo dedica due rubriche speciali e fornisce tutte quelle informazioni e notizie che gli vengono richieste.

IL POLICLINICO

contiene ogni volta accurate recensioni bibliografiche, e un indice di bibliografia medica, col titolo dei libri editi recentemente in Italia e fuori, e delle monografie contenute nei Bollettini delle Accademie e nei più accreditati periodici italiani ed esteri.

LE TRE SEZIONI DEL POLICLINICO

adunque, per gl'importanti lavori originali, per le copiose e svariate riviste, per le numerose rubriche d'interesse pratico e professionale, sono i giornali di medicina e chirurgia più completi e meglio rispondenti alle esigenze dei tempi moderni

ABBONAMENTI ANNUI PER IL 1921

	Italia	Unione postale
Singoli:		
(1.) Alla sola sezione pratica (settimanale) . . . L.	50	Fr. 60
(1.a) Alla sola sezione medica (mensile) . . . L.	25	Fr. 30
(1.b) Alla sola sezione chirurgica (mensile) . . . L.	25	Fr. 30
Cumulativi:		
(2.) Alle due sezioni (pratica e medica) . . . L.	65	Fr. 80
(3.) Alle due sezioni (pratica e chirurgica) . . . L.	65	Fr. 80
(4.) Alle tre sezioni (pratica, medica e chirurgica) L.	90	Fr. 100

Un numero separato della sezione medica o chirurgica L. 4.

Un numero separato della sezione pratica L. 3.

Il *Policlinico* si pubblica sei volte il mese.

La sezione medica e la sezione chirurgica si pubblicano ciascuna in fascicoli mensili illustrati di 32-48 pagine, che in fine d'anno formano due distinti volumi.

La sezione pratica si pubblica una volta la settimana in fascicoli di 24-32 pagine oltre la copertina.

❧ Gli abbonamenti hanno decorrenza dal primo di gennaio di ogni anno ❧