

Mbnc 373 / 75

Dott. BINI LUCIO - Dott. PAPETTI LUIGI

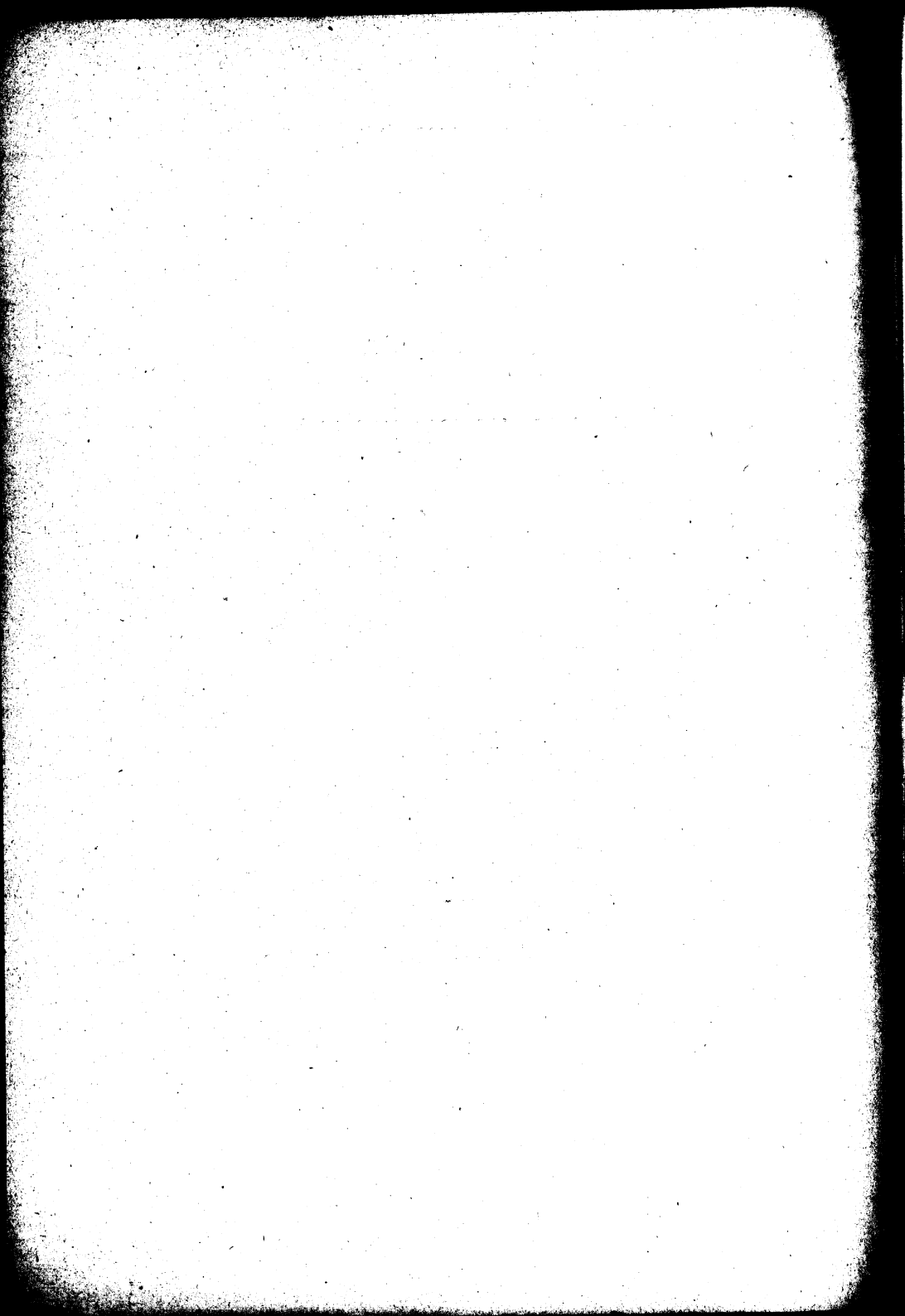
**LA MALATTIA
DI HALLERVORDEN E SPATZ**

Estratto dal BOLLETTINO E ATTI
DELLA R. ACCADEMIA MEDICA DI ROMA

Anno LXIX (1943) - Fasc. 7



DITTA TIPOGRAFIA CUGGIANI
ROMA - VIA DELLA PACE, 35
1943



CLINICA DELLE MALATTIE NERVOSE E MENTALI DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA

Direttore: PROF. UGO CERLETTI

DOTT. BINI LUCIO

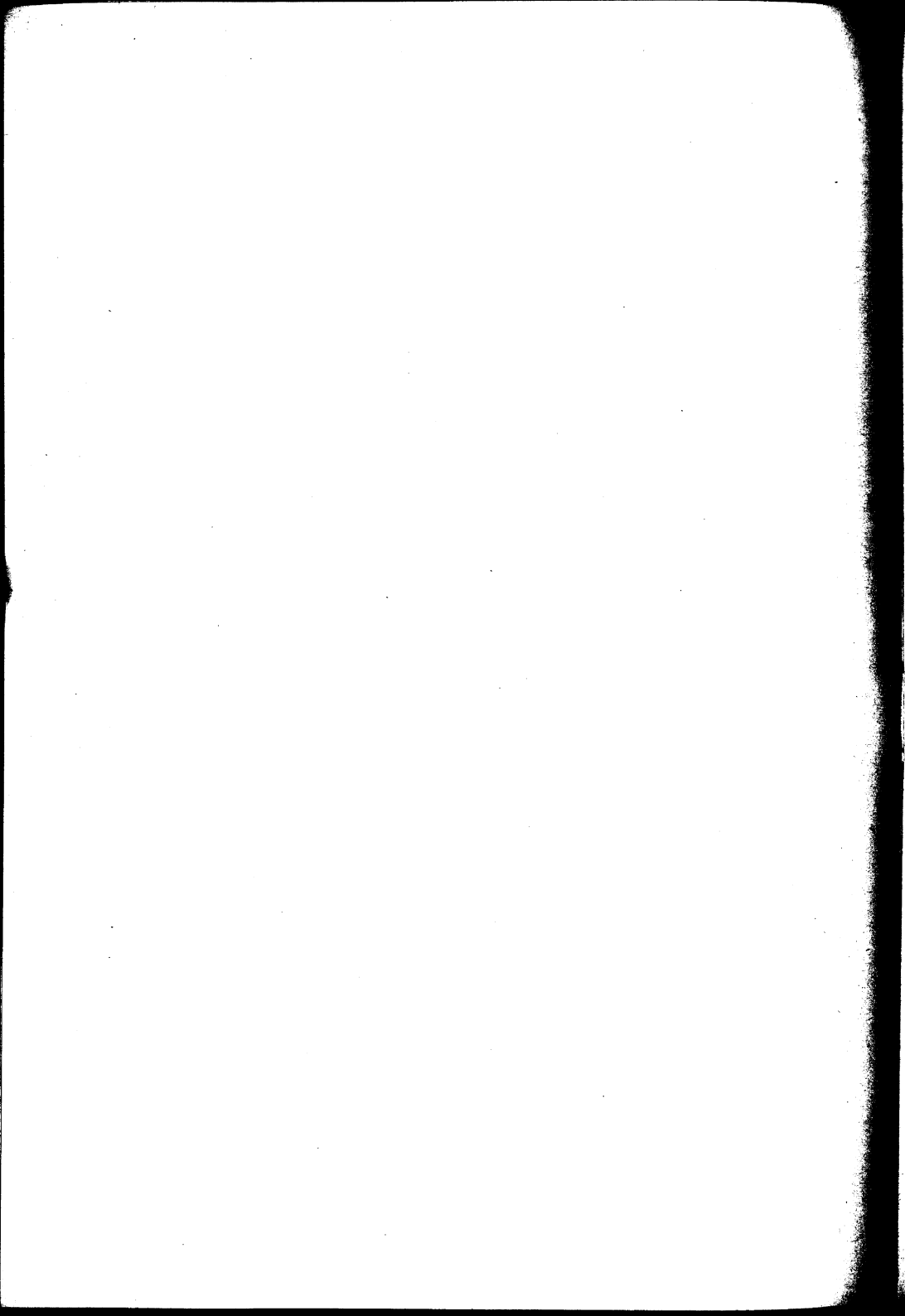
AIUTO E DOCENTE

DOTT. PAPETTI LUIGI

ASSISTENTE V.

LA MALATTIA DI HALLERVORDEN E SPATZ

*Comunicazione alla Seduta del 30 luglio 1943
della Accademia Medica di Roma*



Scopo della presente comunicazione è l'illustrazione di una malattia, molto rara, di cui presentiamo i primi reperti noti in Italia: la malattia di Hallervorden e Spatz. Questa malattia nella sua espressione tipica inizia nella seconda infanzia ed è familiare; per quanto è noto finora colpisce solo una generazione, con i caratteri dell'ereditarietà recessiva.

Fino ad oggi sono state descritte 4 famiglie con tale affezione morbosa e solo in una generazione: 2 in Germania (casi di HALLERVORDEN e SPATZ, casi di KALINOWSKY), 1 in Polonia (casi di MESSING), 1 negli Stati Uniti d'America (caso di WINKELMANN).

Le nostre osservazioni, riguardanti due sorelle rappresentano la quinta famiglia che si è potuto finora accertare essere colpita dalla malattia di Hallervorden e Spatz.

Esistono inoltre una dozzina di osservazioni cliniche ed anatomiche che sono state riferite a questa malattia, ivi compresi alcuni reperti descritti prima del 1924, prima cioè di quando il tipico reperto anatomico fosse riferito ad una ben distinta entità morbosa. Molti di questi ultimi casi presentano però, come vedremo, delle atipie sia nel quadro clinico che istopatologico, tanto che alcune di esse è anche dubbio se possono rientrare nella nosografia della malattia di H. e S.

L'inizio della malattia nei casi familiari è nella seconda infanzia dai 3 ai 9 anni, la durata di circa 15-20 anni.

Sono colpiti bambini completamente normali. Il quadro clinico tipico, nei suoi tratti essenziali, consiste in una progressiva rigidità, che iniziando dagli arti inferiori si diffonde agli arti superiori, ai muscoli del dorso, del collo ed anche del viso. L'ipertono presenta, almeno all'inizio, i tipici caratteri del disturbo extrapiramidale; i riflessi sono aumentati, talora si riscontra il Babinski. Con il progredire della malattia si assiste non solo all' diffondersi della rigidità, ma anche ad un continuo aumento di intensità della medesima sì da rendere sempre più limitati i movimenti fino ad abolirli del tutto. Si stabilisce quindi una contrattura degli arti per lo più in flessione, che negli ultimi tempi diviene fissa; in questo stadio è costante una accentuata amiotrofia di tutti i gruppi muscolari.

Altri sintomi tipici, che iniziano e progrediscono parallelamente sono: progressiva difficoltà della loquela e regressione mentale. La parola è dapprima rallentata, emessa senza modulazione, con evidente sforzo; e con il progredire della malattia sempre più rara fino ad un mutismo quasi completo. Non è facile stabilire in tale stadio quanto il disturbo della loquela sia da attribuire alla difficoltà dell'articolazione della parola e quanto al decadimento mentale, che a giudicare dalla assenza quasi totale delle manifestazioni intellettive ed affettive, raggiunge un grado molto accentuato.

In alcuni casi, all'inizio della malattia sono stati descritti anche movimenti coreo-atetosici e tremori (HALLERVORDEN, KALINOWSKY, MESSING). E da considerare come un'associazione morbosa la progressiva diminuzione della vista, fino alla cecità, dovuta a retinite pigmentosa (WINKELMANN) o ad atrofia primaria del n. ottico (KALINOWSKY, MESSING).

Nei casi sporadici di cui non fu riscontrata familiarità la malattia si è iniziata molto più tardivamente, per lo più nella seconda, più raramente nella terza decade: il caso ad inizio più tardivo è descritto da WERNER ed EICKE all'età di 39 anni.

In quasi tutte queste osservazioni, a differenza di quanto concordemente è descritto nei casi familiari, la malattia ha colpito individui che presentarono fin dalla nascita già sintomi morbosi cerebrali: per lo più frenastenia di grado più o meno accentuato, qualche volta associata a sindromi coreo-atetosiche o ad epilessia.

Il quadro morboso simile a quello tipico nella progressione ed accentuazione della rigidità, mostra spesso delle atipie: presenza per un lungo periodo di spiccate ipercinesie extrapiramidali, accessi epilettici, precoce comparsa di disturbi della parola. Atipie, anche più spiccate, dal quadro classico, si hanno nei molti casi non famigliari, nel reperto istopatologico (vedi appresso).

La diagnosi nei casi familiari e tipici, specie se è possibile seguire nella loro progressione la rigidità extrapiramidale e la regressione mentale, si può porre con sufficiente sicurezza clinica. La diagnosi differenziale più difficile si presenta con alcune forme familiari di sclerosi diffusa. Negli stadi finali la tetraplegia spastica può far pensare alle forme a decorso subacuto della malattia di Merzbacher (casi di SCHOLZ e di ALZEIMHER). Questa forma ha però sempre dei netti segni piramidali e, per lo meno in alcuni stadi del decorso accessi epilettici: è inoltre costante l'atrofia dei nervi ottici.

Nei casi in cui sono presenti ipercinesie di tipo extrapiramidale è necessario escludere altre malattie famigliari. La corea di Huntington con precoci contratture si differenzia soprattutto per il quadro morboso

presentato da altri familiari; la malattia di Wilson e le simili forme di pseudosclerosi di Westphal-Strümpell hanno i loro dati caratteristici nel reperto corneale e nei segni della cirrosi epatica. Anche la forma di mioclonoepilessia con contrattura può entrare in discussione. La paralisi agitante giovanile, da RAMSAY HUNTER ed altri AA. distinta come entità clinica a sè, non sembra costituire un quadro anatomico uniforme. Molti casi etichettati con tale denominazione appartengono alla malattia di Wilson; fra gli altri casi ve ne sono certamente alcuni che debbono rientrare nella malattia di Hallervorden e Spatz, come il caso descritto da BOGAERT.

Nel casi sporadici, oltre alle malattie suddette è necessario differenziare il quadro morboso dal Parkinsonismo encefalitico specie nelle osservazioni ad inizio tardico; oltre i sintomi dei muscoli oculari e del sistema neurovegetativo, anche la diffusione della sindrome extrapiramidale è differente: nell'encefalite inizia in genere da un arto o dagli arti da un lato.

Più ancora che dal quadro clinico l'entità morbosa di Hallervorden e Spatz si individualizza dal reperto anatomico.

Già l'esame macroscopico del cervello permette una diagnosi sicura: è infatti caratteristico della malattia la colorazione rosso ruggine del pallido e della zona reticulata della sostanza nigra, che spiccano nettamente dal colore più tenue e grigiastro degli altri nuclei encefalici. Con il metodo per la colorazione del ferro si mette in evidenza in tali zone una reazione molto più intensa che di norma.

All'esame microscopico nel pallido e nella z. reticulata della s. nigra si rileva una grandissima quantità di depositi nelle cellule gliali e liberi nel tessuto. La maggior parte di questi depositi è costituita da sostanze colorate che si possono distinguere anche in sezioni microscopiche senza colorazione. Sono i così detti pigmenti gialli o pigmenti di consumo (lipofuscine), che normalmente si trovano in piccola quantità nelle c. nervose e raramente in cellule gliali. A fresco hanno un colorito che va dal giallo chiaro al giallo bruno, nella colorazione del Nissl assumono un colorito che va dal giallo al verde ed al viola scuro. Si trovano, in forma di fini granuli di masse più voluminose, dentro le cellule e nel sincizio gliale o nell'avventizia ai vasi, raramente in c. granulo-adipose. Una parte di questi pigmenti si colorano in giallo-rosa con il Sudan III, una parte si colora con i metodi per il ferro.

Oltre i suddetti pigmenti si trovano altri depositi incolori. Fra questi i più grandi per lo più a forma di mora, liberi nel tessuto, hanno i caratteri tintoriali e microchimici dei concrementi di pseudocalcio e con-

tengono regolarmente ferro. Depositi incolori contenenti ferro sotto forma di fini granuli si mettono in evidenza nelle cellule nervose ed in cellule gliali.

Altro reperto caratteristico, che si trova con molta frequenza nel pallido e nella s. nigra, è costituito dai rigonfiamenti dei cilindrassi, sotto forma di sferule o di ovoidi, di grandezza superiore ad una cellula nervosa e contenenti spesso pigmenti.

Caratteristica del reperto microscopico di questa malattia è la scarsità delle lesioni delle cellule nervose, in confronto all'abbondanza dei depositi. Da qualche autore è descritta l'assenza di lesioni apprezzabili di questi elementi: in ogni caso le lesioni degenerative, per lo più del tipo della picnosi cellulare, o la scomparsa di cellule nervose, sono reperti discreti.

Molto frequente è la scomparsa e l'assottigliamento delle fibre mieliniche del pallido, sì da costituire il tipico reperto dello status dismielinisatus. La glia mostra costantemente una proliferazione senza aumento di fibre sottili. Sono costanti elementi mostruosi del tipo delle cellule descritte da ALZHEIMER nella pseudosclerosi.

Alcuni AA. riferiscono che accanto ai reperti tipici non hanno riscontrato nel sistema nervoso altri reperti patologici (FISCHER, VINCENT e BOGAERT, VOGT, TOMOLLA, WINKELMANN). Ma la maggior parte degli AA. descrivono lesioni, sebbene di importanza minore, anche in altri luoghi. Per costanza ed intensità predominano le lesioni della corteccia cerebrale che danno ragione della regressione mentale. Si tratta di lesioni cellulari degenerative, spesso con aumento di grassi e reazione gliale, sparse od a focolai. Frequente è una scolorazione delle cellule con scomparsa delle zolle di Nissl nucleo piccolo e diffusamente colorato. Tale reperto è particolarmente frequente nel terzo strato e predomina nel lobo prefrontale. In qualche caso (FUNFGELD) le lesioni predominanti della cortex erano nelle fibre mieliniche.

Reperti atipici sono stati descritti da singoli AA. specie in casi non familiari.

Nel pallido si è rinvenuto un notevole aumento di sostanze lipoidi (FUNFGELD, WEINER ed EIKER). Assenza dei reperti caratteristici della sostanza nigra sono stati descritti da OSMAN e SCHIKMI, JAKOB e MONTANARO e da HOLLERVORDEN, in un caso in cui nel pallido il reperto tipico era limitato alla zona vicino alla capsula interna. WERNER ed EIKER hanno descritto una pseudo-ipertrofia della sostanza nigra con focolai di proliferazione vasale. Assenza di melanina nella z. nera della sostanza di Sömmering, nel locus coeruleus e nella ala cinerea sono stati trovati da HELFAND e FUNFGELD. Lesioni abbastanza accentuate sono state de-

scritte non di rado nelle vie piramidali (HALLERVORDEN, JAKOB e MONTANARO, WERNER ed EIKE, KALINOWSKY, MESSING), nello striato, dove è stato trovato anche lo status marmoratus (HELFAND, HALLERVORDEN, ONARI, WERNER ed EIKE, FISCHER) nel talamo (ONARI), nel corpo di Louis (HALLERVORDEN e SPATZ), nel corno di Ammone.

HELFAND e WERNER ed EICKE hanno trovato nelle cellule nervose della cortex corpi argentofili del tipo di quelli che si riscontrano nel morbo di Pick. È stato anche descritta atrofia ottica (KALINOWSKI) e retinite pigmentosa (WINKELMANN).

Riferiamo ora le nostre osservazioni.

Oss. I. — *C. Maria Domenica*, anni 9, legittima, IV genita, da Pico (Frosinone).

Ammissione: 8-4-1942; deceduta 29-5-1942.

Bisnonni e prozii paterni morti in tarda età. Nonni e prozii paterni: nonno morto a 45 anni, per malattia imprecisata; non bevitore. Nonna morta a 60 anni per ictus. Padre contadino, bevitore occasionale; nega lues. Zii e zie paterne: sani. Nonni e prozii materni: nonno morto a 50 anni per bronchite.

Madre, leucoma occhio S. dopo trauma. Non bevitrice. Un aborto. Zii e zie materne: uno zio morto a 23 a. per malattia imprecisata. Fratelli e sorelle: un fratello di 3 a. sano; due sorelle sane di 5 e di 6 a. Una sorella ricoverata nella medesima clinica.

I genitori sono cugini.

Antecedenti personali. — Nata a termine, da gravidanza e parto regolari. Allattamento materno. Sviluppo psicosofico normale. Le prime parole a 15 mesi. Deambulazione a 18 mesi.

Nessuna malattia degna di nota fino a 4 anni e mezzo. A tale età la bambina ebbe temperatura febbrile elevata, durata 15 giorni, di natura imprecisata. Dopo alcuni mesi i genitori notarono che cadeva con facilità e che mentalmente era diventata torpida. A 6 anni riduzione progressiva del linguaggio parlato, fino a completa scomparsa. A 7 anni la deambulazione divenne impossibile. A 8 anni perdita di urine e di feci. Non convulsioni nè movimenti involontari. Non ha frequentato la scuola.

Esame morfologico, fisiologico e clinico obiettivo. — Condizioni generali scadentissime. Mucose visibili pallide.

Apparato respiratorio: nulla di notevole.

Cuore e vasi: cuore nei limiti, toni cardiaci netti.

Muscoli addominali contratti. La palpazione non suscita dolore.

Circonferenza cranica: cm. 49. Radice del naso infossata.

Prognatismo superiore. D'astema mediano dentario ampio.

Esame neurologico. — Oculomozione normale. Masticazione lenta. Deglutizione difficoltà. La p. non pronuncia alcun fonema, solo suoni inarticolati durante il pianto.

Dei movimenti attivi del collo la p. compie solo quelli di lateralità ed incompletamente. Nei movimenti passivi, resistenza superiore alla norma. La bam-

bina giace in decubito laterale, tenendo gli arti superiori aderenti al tronco, l'avambraccio piegato sul braccio, dita flesse con pollice addotto.

Tutti i gruppi muscolari, specie quelli degli arti, sono ipotrofici. Gli arti inferiori presentano le cosce piegate sul bacino, le gambe flesse sulle cosce, piedi equino-vari.

Rigidità del tronco e degli arti permanente. I movimenti passivi sono quasi del tutto aboliti, per contrattura invincibile del gruppo muscolari flessori del braccio e dell'avambraccio, della coscia e della gamba. Nei tentativi di mobilitazione forzata si provocano vivaci espressioni di dolore. Impossibili i movimenti attivi.

Riflessi rotulei vivaci; achillei presenti; Babinski bilaterale. Addominali: non provocabili (muscoli contratti). Osteo-tendinei arti superiori: vivaci e simmetrici. Pupille reagenti alla luce.

Non è possibile praticare l'esame della sensibilità, date le condizioni psichiche del soggetto.

Riflesso palpebrale del suono presente.

Note psicologiche. — Mutismo assoluto. Sguardo mobile, vivace. Rigidità mimica. Frequenti le reazioni mimiche emozionali spontanee o provocate da dolori fisici a tipo di pianto spastico. Scolo salivale.

Nessun'altra manifestazione psichica.

Catamnesi. — Nei 5 mesi di degenza al reparto non vi è stata alcuna modificazione al quadro clinico. Le condizioni generali si fecero sempre più gravi, con accentuatissimo dimagrimento. Comparvero decubiti ai trocanteri.

Il 15 settembre 1942 si ebbe l'obitus, per bronco-polmonite.

Esami biologici. — Esame delle urine: negativo.

Reazioni sierologiche per la lues nel sangue e nel Liquor: negative.

Esame del Liquor: albumina totale gr. 0,15 %; Pandy e Weichbrodt: neg. Reaz. del mastice mtd. Goebel: 0,0,0,000. Citometria: n. n.

Glicemia, azotemia, esame emo-citometrico e morfologico: risultati nelle medie normali.

Takata: negativa.

Oss. II. — *C. Alessandra*. Anni 7, legittima, V genita, da Pico (Frosinone). Ammissione 8-4-42, dimissioni 15-9-1942.

Nata a termine da gravidanza e parto regolari. Allattamento materno. Dentizione a 8 mesi. Deambulazione e prime parole a 16 mesi.

I genitori affermano che la p. non ha sofferto malattie fino a 6 anni. A detta età insorsero disturbi della deambulazione per cui cadeva facilmente e frequentemente. Comparve inoltre progressiva riduzione del linguaggio parlato.

Dal marzo 1942 deambulazione impossibile.

Mai convulsioni nè movimenti involontari.

Esame morfologico, fisiologico e clinico obbiettivo. — Condizioni di nutrizione scadenti. Mucose pallide.

Apparato respiratorio: nulla. Cuore nei limiti; toni cardiaci netti.

Addome e muscoli addominali contratti.

Impossibile l'esame degli organi ipocondriaci.

Cranio carenato. Circonferenza 50 cm. Fronte stretta. Radice del naso infossata. Prognatismo superiore. Diastesi dentari ampi.

Cianosi delle estremità. Piedi piatti.

Esame neurologico. — Oculomozione normale. Valida la costrizione palpebrale. Masticazione e deglutizione normali, ma lente.

Linguaggio: qualche fonema. Voce a timbro nasale, senza modulazioni.

Collo: rigido. Impossibili i movimenti attivi. Nei movimenti passivi resistenza superiore alla norma.

La bambina giace in decubito laterale, tenendo gli arti superiori aderenti al tronco, l'avambraccio piegato sul braccio, le gambe flesse sulle cosce. Tutti i gruppi muscolari, specie quelli degli arti, sono diffusamente ipotrofici.

Arti inferiori: coscie piegate sul bacino, gambe flesse sulle cosce.

Rigidità del tronco e degli arti permanente. Nei movimenti passivi è possibile solo la mobilitazione forzata del capo e dei vari segmenti degli arti superiori, in tali manovre si apprezza un notevole ipertono a carattere plastico (quasi uguale per tutta l'estensione del movimento ed ugualmente distribuito nei vari gruppi muscolari).

Agli arti inferiori i movimenti passivi sono quasi del tutto aboliti, per una contrattura invincibile dei gruppi muscolari flessori della coscia e della gamba; nei tentativi di mobilitazione forzata si provocano vivaci espressioni di dolore, con grida inarticolate e pianto monotono.

Un poco più ampi sono i movimenti che è possibile imprimere ai piedi ed alle dita dei piedi.

Impossibili i movimenti attivi.

Stazione eretta impossibile.

Riflessi rotulei ed achillei: presenti.

Babinski bilaterale.

Addominali: non si provocano (muscoli contratti).

Osteo-tendinei arti superiori: vivaci, simmetrici.

Pupille: uguali, reagenti alla luce ed all'accomodazione.

Non è possibile praticare l'esame della sensibilità date le condizioni psichiche del soggetto.

Riflesso palpebrale del suono (ammiccamento) presente.

Note psicologiche. — Rigidità mimica. Sguardo mobile, vivace.

Pianto monotono, persistente. Scolo salivare. Sudicia.

Catamnesi. — Non vi è stata alcuna notevole modificazione del quadro clinico durante gli 11 mesi in cui la malata è stata in osservazione in Clinica prima e poi all'Ospedale Psichiatrico. Negli ultimi due mesi di vita comparve quasi di continuo movimento automatico di masticazione con digrignamento dei denti. Le condizioni generali si fecero sempre più gravi, con accentuatissimo dimagrimento. Comparvero decubiti ai gomiti ed ai trocanteri.

Il 6 aprile 1943 si ebbe l'obitus in stato di marasma avanzato.

Esami biologici. — Esame urine: negativo.

Reazioni sierologiche per la lues nel sangue e nel L'iquor: negative.

Glicemia, azotemia, esame emocitometrico e morfologico: risultati nelle medie normali.

Takata: positiva parziale.

La diagnosi clinica nei nostri casi, esclusa la malattia di Wilson in base alla sintomatologia e soprattutto in base al reperto della reazione di Takata, oscillò fra la malattia di H. S. e la forma di sclerosi diffusa familiare del tipo descritto da SCHOLZ.

La presenza del Babinski bilaterale, in tutte e due le malate, la contrattura quasi invincibile degli arti che non permetteva di obiettivare con sicurezza la natura extrapiramidale della rigidità, l'anamnesi assolutamente muta nei riguardi della presenza durante tutto il decorso di ipercinesie, e soprattutto il decorso troppo rapido per la malattia di H. e S. ci fecero propendere con maggiore probabilità per una forma di sclerosi diffusa, ad onta dell'assenza di accessi epilettici e di atrofia ottica. Il reperto autopsico della prima malata mostrò invece le tipiche lesioni della malattia di H. S. che furono riscontrate anche nella sorella venuta a morte dopo alcuni mesi.

Per la loro stretta somiglianza descriveremo insieme i reperti macro- e microscopici delle due malate.

Nulla di anormale si rileva nel volume, peso e conformazione esterna dell'encefalo e del midollo (esaminato solo nella I malata).

Ai tagli frontali in entrambi i casi spicca il reperto caratteristico del pallido, che si presenta di forma e grandezza normale, ma di colorito rosso-ruggine (fig. 1). Analogo reperto si osserva nella sostanza nigra dell'oss. n. I: questa di forma e grandezza normale, ha il medesimo colore rosso-bruno del globus pallidus; non è possibile macroscopicamente distinguere la zona composta per il suo colorito nero. Nell'oss. n. II si osserva invece una notevole riduzione di ampiezza della zona di Sömmering che ha un colorito rosso bruno molto pallido; nelle sezioni caudali del mesencefalo la s. nigra è rappresentata da una stria grigiola, appena visibile: in nessun punto si scorge la distinzione della zona compatta.

Senza fare una particolareggiata descrizione dei reperti microscopici, che del resto non sono ancora completi, riassumeremo per sommi capi le loro caratteristiche.

Oss. n. I. — Nel pallido si trovano i tipici accumuli di depositi di pigmenti, gialli, pseudocalce e ferro già descritti, particolarmente abbondanti nelle zone confinanti con il putamen e la capsula interna.

Nei preparati colorati col Sudan III è evidente un enorme accumulo di sostanze lipoidiche, in alcuni punti (specie alle zone confinanti con la capsula interna e con il putamen), talmente numerosi e grossolani da essere visibili nei preparati anche ad occhio nudo. Una parte dei grassi ha l'aspetto caratteristico del così detto grasso pallidale (Kodama) è cioè libero nel tessuto in grosse e grossissime gocce; la maggior parte è invece contenuta in cellule granulo-adipose sparse nell'avvicinanza dei vasi od in fini goccioline in cellule gliali.

Le cellule nervose non contengono grasso, raramente presentano aspetti degenerativi non gravi, il loro numero è modicamente ridotto.

Non molto frequenti sono i rigonfiamenti delle fibre nervose, alcuni di essi contengono pigmenti gialli. Nei preparati per la mielina si nota un modico status dismielinisatus, evidente dove maggiore è l'accumulo di sostanze lipoidee.

Le lamine midollari, l'ansa lenticolare ed il fascio lenticolare H_2 di Forel sono pallidi più che di norma. La sostanza nigra presenta analoghi reperti di accumulo di pigmenti gialli e di sostanze lipoidee, alcuni contenenti ferro, ma

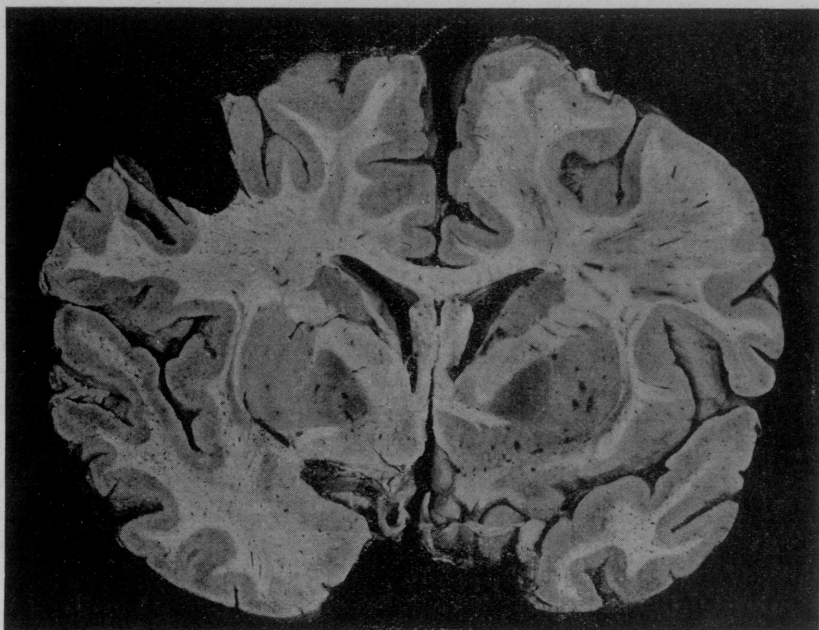


FIG. 1. — È evidente il colore più scuro del « globus pallidus ».

in quantità molto più discreta che nel pallido. Le sostanze lipoidee sono per lo più contenute in cellule granulo-adipose, più raramente libere nel tessuto. Assenti i concrementi moriformi di pseudocalcio. Rari i rigonfiamenti cellulari. Le alterazioni sono molto più evidenti nelle sezioni prossimali e specialmente nella zona mediale. In tale zona è evidente una riduzione numerica delle cellule con figure di degenerazione e neuronofagia. In nessun luogo vi è distinzione netta della z. nigra. Alcune cellule nervose contengono pochi granuli di melanina, rare sono le c. gliali con fagocitosi di pigmento nero. Vi è proliferazione gliale reattiva, senza aumento di cellule con prolungamenti sottili; rarissime le cellule gliali con nucleo ipertrofico e lobato.

Oss. n. II. — Reperto del pallido analogo al precedente, meno abbondanti le sostanze lipoidee ma distribuite più uniformemente. Lo status dismielinisatus ed il pallore delle fibre pallidofugali è più evidente che nel caso precedente.

La sostanza nigra è rappresentata da scarsi accumuli di c. n. le quali però solo eccezionalmente mostrano fenomeni regressivi non accentuati. Non distinguibile la z. compacta. Rare le cellule con pochi granuli di melanina. Quasi assente è il reperto di pigmenti gialli, che si trovano in qualche cellula gliale o nell'avventizia vasale. Scarsa è la colorazione diffusa ed i granuli colla reazione del Fe. Assenti i corpi moriformi ed i concrementi di pseudocalcio. Discreta quantità di grasso, però solo in cellule granuloadipose, si trova nella zona mediale. Rari i rigonfiamenti dei cilindrassi.

In altre zone dell'encefalo in entrambi i casi, ma particolarmente evidenti nell'oss. II, si trovano lesioni.

Nella corteccia cerebrale non sono rari i reperti di alterazioni regressive di c.n. diffuse od a piccoli focolai, per lo più del tipo picnotico con reazione gliale, con figure di rosette che indicano fenomeni di neuronofagia. Nelle zone finora esaminate non abbiamo trovato il caratteristico impallidimento delle cellule, particolarmente evidenti nel III strato. Questa lesione è invece presente con distribuzione a focolaio nella zona presubiculare del c. di Ammon del l'oss. n. II dove esiste un forte aumento di sostanze lipoidee.

Lesioni di c. n. con distribuzione a focolaio, si trovano anche nella parte mediale ed interna del corpo del nucleo caudato; in tale zona vi è un grosso accumulo di cellule granulo-adipose e di cellule gialli contenenti grassi, con l'aspetto del tipo fisso di lesione distruttiva (Fixe Abbauvorgänge).

Lesioni di elementi nervosi e reazione gliale si trovano anche nel nucleo rosso ed in alcuni nuclei vegetati intorno al III ventricolo.

Nell'oss. I si trovano abbondantissimi rigonfiamenti di cilindrassi nel midollo spinale, particolarmente nella sostanza grigia.

In conclusione le malate da noi osservate presentavano il tipico quadro della malattia di Hallervorden e Spatz nella sua espressione più pura: e cioè la rigidità progressivamente crescente ed estendentesi dagli arti inferiori ai superiori, con stadio terminale di contrattura in flessione. Casi familiari con manifestazioni così tipiche sono stati descritti solo da WINKELMANN; nel suo caso però, vi era associazione morbosa con la retinite pigmentosa.

Caratteristica propria dei nostri casi è il decorso della malattia. La nostra osservazione clinica che è durata per due mesi nell'oss. I, deceduta per bronco-polmonite, e per circa un anno per l'oss. II, ha colpito la malattia esclusivamente nello stadio terminale. L'inizio dei primi disturbi risaliva nella prima malata a 4 anni prima e nella seconda malata a poco più di un anno.

Tale decorso è da considerarsi eccezionalmente rapido in questa malattia. Fra i casi familiari finora osservati si ha un'inizio fra i 4 ed i 10 anni e l'esito finale è compreso fra i 16 ed i 27 anni. In nessun caso la malattia è durata meno di 12 anni.

A tale eccezionale progressione della malattia fa riscontro il reperto, finora mai descritto su casi familiari dell'enorme accumulo di sostanze lipoidee nel pallido.

FUNFGELD, che ha trovato analogo reperto in un caso non familiare a decorso abbastanza rapido, lo mette in rapporto con una lesione relativamente acuta delle fibre mieliniche. Tale ipotesi è adatta a spiegare l'evidente stato dismielinico dei nostri casi e dimostra come il fondamento della patogenesi della malattia si impenni sulla lesione delle vie nervose e non delle cellule. Ma se consideriamo l'aspetto di una parte del grasso contenuto nel pallido, che ha le caratteristiche che si possono riscontrare anche in condizioni fisiologiche, si può anche dare un'altra spiegazione al grande accumulo di questa sostanza.

Si può cioè pensare che la « noxa » che ha agito nei nostri casi sia stata di tale intensità da coinvolgere il particolare metabolismo del pallido, non solo riguardo agli elementi di natura proteica, estrinsecati nell'accumulo di pigmenti di pseudo-calcio e del Fe, ma anche nei riguardi del ricambio lipoideo, il quale non mostra in condizioni fisiologiche alcun rapporto con il precedente (KODAMA).

L'assenza dei reperti dell'aumento del grasso pallidale nei casi a decorso più lento, potrebbe dipendere da un più veloce riassorbimento di tali prodotti, rispetto a quelli di natura ferro-proteica.

In ogni modo crediamo che i nostri reperti siano difficilmente inquadrabili nella ipotesi ammessa da alcuni AA. che vogliono spiegare la patogenesi della malattia di Hallervorden e Spatz (in analogia a quanto oggi si ammette per le malattie di Tay-Sachs e di Niemann-Pick), come un disturbo generale del ricambio ferro-proteico, con accumulo di tali sostanze in particolari zone predisposte.

Sia che l'accumulo di grassi dipenda da un'intensa lesione mielinica, sia che dipenda da una alterazione del ricambio, ci sembra più logico pensare ad un disturbo locale di un particolare metabolismo a cui la cellula nervosa è devoluta solo in linea secondaria, metabolismo sul cui significato non sappiamo ancora oggi nulla di preciso.

RIASSUNTO. — Gli AA., dopo aver riassunto le caratteristiche della sintomatologia e della anatomia patologica della malattia di Hallervorden e Spatz, riferiscono due casi famigliari con reperto. Sono questi i primi casi descritti in Italia e la quinta famiglia riferita finora nella letteratura mondiale.

Vengono sottolineati come particolarità riscontrate in entrambe le malattie: dal punto di vista clinico il decorso della malattia eccezionalmente rapido e dal punto di vista istopatologico l'enorme accumulo di sostanze grasse nel globus pallidus.

