

# La Gangrena asettica della Teca cranica come Aplasia circoscritta ereditaria del Neonato

L. Gedda, A. Muratore, A. Bernardi

## Introduzione

Per il convergere di interessi scientifici diversi come le conseguenze di farmaci teratogeni somministrati alla madre durante i primi mesi di gravidanza, oppure di embriopatie da virusi materna, oppure di malformazioni provocate da incompatibilità materno-fetali, come anche, e specialmente, per il significato che le forme letali, subletali o comunque ereditarie possono assumere gli avvenimenti malformativi hanno molto occupato l'attenzione scientifica in questi ultimi tempi.

In tali occasioni è stato sottolineato il valore del termine « malformazione » che significa « deformazione », cioè non alterazione di una struttura già conseguita, ma alterata genesi di una struttura che non viene prodotta, oppure che viene prodotta in modo anomalo (Gedda). In questo senso anche le aplasie, o agenesie, rientrano nelle malformazioni.

Sul margine tassonomico delle malformazioni, ma pure, come noi pensiamo, appartenendo con pieno diritto a questo gruppo, possono essere classificate determinate « gangrene asettiche » del neonato.

L'occasione che ci fu offerta di osservare un caso familiare di gangrena asettica ci permette di affrontare questo argomento anche dal punto di vista eziologico, come fino ad ora non fu possibile. Per questo motivo riteniamo utile di consegnare il caso alla letteratura.

## Rassegna bibliografica

I caratteri che distinguono le gangrene primitive del neonato dalle altre forme di gangrene, per lo più settiche, del periodo neonatale, sono state ben precisati da molti AA.

Matteucci e Patanè, che hanno riveduto tutta la letteratura in merito, ed hanno raccolto 40 casi (di cui 2 personali) di gangrena primitiva del neonato, asseriscono che i caratteri principali distintivi di tali forme sono costituiti dalla presenza dei fatti necrotici già al momento della nascita, o dalla comparsa di essi subito dopo la

nascita fino a 1-2 giorni da questa, da scarsa compromissione dello stato generale, dall'assenza di qualsiasi causa riconoscibile, dalla mancanza o quasi del polso arterioso quando le gangrene si verificano agli arti dove la localizzazione è più frequente. Questi AA. però non comprendono nelle gangrene congenite le non rare forme che si osservano sul cuoio capelluto, caratterizzate da necrosi e formazione di escare necrotiche, le quali devono essere necessariamente classificate nel capitolo delle gangrene congenite. Queste forme hanno le stesse caratteristiche della gangrena primitiva del neonato descritta dagli AA. citati, prima fra tutte, quelle di non compromettere lo stato generale e di evolvere verso la guarigione spontanea.

Tale favorevole evoluzione spontanea delle gangrene del cuoio capelluto è il motivo principale per cui queste forme sembrano tanto rare, in quanto di solito tali neonati non vengono portati all'osservazione dei medici se non, il più delle volte, per disturbi intercorrenti. Il caso della nostra probanda venne all'osservazione medica in seguito a fenomeni disepitici; il caso del fratello di 10 a. solo in seguito all'anamnesi del primo caso, e non era mai stato visto da medici. Spesso il medico si trova allora di fronte a postumi cicatriziali, a piaghe granuleggianti, a difetto di cute sostituita da membrane trasparenti (13, 17, 25, 29) e parla di agenesie, di difetti congeniti della cute; altre volte, quando si tratta di forme molto vaste, esse sono oggetto di studio degli specialisti di Chirurgia Plastica (18).

Molti AA. attribuiscono al trauma del parto, o comunque a cause inerenti alla gravidanza e al parto, la responsabilità dell'insorgenza delle gangrene primitive, per es. compressione di un arto fetale tra la sua nuca e il promontorio materno; compressione intensa e prolungata di una qualsiasi parte fetale per opera dei rigidi cercini del collo uterino (7, 11, 12, 16, 20, 21, 24, 27).

Per Pidder sarebbe sufficiente la contrattura delle fibre muscolari della vagina su un arto procidente a creare nell'intima delle sue arterie le condizioni predisponenti alla trombosi vasale e successiva gangrena a valle del trombo.

Per altri AA. (3, 15, 26, 30) esisterebbero nel feto delle alterazioni vasali di origine trombo-embolica che determinerebbero le gangrene senza alcun rapporto col parto. In tre casi di parto cesareo (1, 5, 14) fu rivelata una gangrena fetale durante l'intervento. In uno dei tre fu trovato un trombo voluminoso all'imbocco di una arteria succlavia. Gli emboli proverrebbero dalla vena ombelicale e, passando dal dotto di Aranzio al cuore e successivamente dal dotto di Botallo all'aorta e alle arterie degli arti, determinerebbero la necrosi a valle dell'embolo. Però questa teoria trombo-embolica appoggia su rarissimi casi.

Altri AA. sostengono invece una teoria angiospastica, avvalorata dal fatto che spesso le gangrene sono simmetriche, non compromettono lo stato generale, migliorano con l'uso di vaso-dilatatori (2). Beghin a tal proposito accenna ad una stimolazione simpatica durante il parto (la rotazione della testa fetale stimolerebbe il simpatico cervicale producendo uno spasmo arterioso nell'arto superiore corrispondente con possibilità di gangrena dell'avambraccio e mano omologhi). Delerue riporta un caso di gangrena primitiva in un neonato con adenomi extra-ghiandolari e spiega la gangrena come prodotto da esagerata stimolazione simpatica sui vasi periferici.



Una stimolazione simpatica di origine centrale (da eventuale emorragia endocranica), o periferica (da contusione arteriosa intra-partum o da irritazione da cardiocinetici iniettati nella vena ombelicale) potrebbe quindi determinare spasmo vasale periferico e, in soggetti con un particolare labile terreno organico (sindrome asfittica, stato di morte apparente), anche le gangrene.

Una teoria a sè, infine, è quella di Ombredanne, il quale, col nome di « malattia ulcerosa fetale », chiama una malattia intrauterina del feto tanto del periodo embrionario quanto più spesso del periodo fetale, di origine ignota ma sicuramente non infettiva, spiegabile come conseguenza di fatti distrofici di origine nervosa, e caratterizzata da una necrosi asettica di proporzioni quanto mai varie da caso a caso, suscettibile di guarigione durante il periodo della gravidanza stessa e presente ancora alla nascita. Nel primo caso, alla nascita si riscontrerebbero soltanto i postumi di tale malattia rappresentati da malformazioni tanto più gravi quanto più vicina al concepimento la malattia si è instaurata (assenza totale delle ossa, pseudo-artrosi congenita, aplasia degli arti, sindattilia, piccole amputazioni, solchi congeniti delle dita e agli arti, cicatrici al viso, alla lingua, difetti congeniti della cute sotto forma di sottili membrane rosse, trasparenti tanto da far notare le strutture dei tessuti sottostanti, ecc.). Nel secondo caso, alla nascita il feto presenta in atto la malattia sotto forma di gangrene primitive neonatali.

Anche Leveuf ammette che le gangrene siano manifestazioni di una malattia fetale che interessa il sistema arterioso, prima e subito dopo la nascita. Delerue e Courtin, a tal proposito, distinguono le gangrene in ante-, intra-, post-partum: le prime sarebbero manifestazioni terminali di una malattia fetale intra-uterina, tipo Ombredanne; le seconde sarebbero legate al trauma del parto; le ultime sarebbero più legate allo stato asfittico post-partum in soggetti in stato di morte apparente. Infine accennano alle gangrene presentatesi in neonati dopo introduzione di cardiocinetici nel cordone ombelicale (sindrome di Mills: gangrena bilaterale degli arti inferiori).

Nei 40 casi raccolti da Matteucci e Patanè, le regioni colpite risultavano: l'avambraccio in 15, le mani in 11, la gamba in 9, il piede in 8; in qualche caso anche la regione glutea e la coscia. In alcuni casi le lesioni erano bilaterali: in 2 casi alle mani, in 2 alle regioni glutee, in 1 alle cosce, in 3 alle gambe, in 4 ai piedi. Dei 40 neonati, 8 morirono; degli altri 32, 20 guarirono con amputazione spontanea e chirurgica, 11 con cicatrice cutanea e 3 con restitutio ad integrum. Sempre sui 40 casi, 6 erano prematuri. Quanto alla sintomatologia iniziale, 12 erano in condizioni generali buone, 8 in condizioni gravi, 13 con sindrome asfittiche.

Queste descritte sono forme di gangrene gravi che interessano la cute e i tessuti sottostanti e addirittura uno o più arti. Esistono però oltre a queste forme tanti altri casi, non sempre documentati dalla letteratura perchè il più delle volte passano inosservati per la loro scarsa gravità, in cui allo stato di ischemia e cianosi cutanea non segue la gangrena, ma dopo uno stato edematoso della regione colpita, di breve durata, segue una remissione completa senza postumi (9, 16, 19, 26, 28).

Possono residuare talvolta dei grossi noduli o larghe placche cutanee che inte-

---

ressano anche il grasso del tessuto sottocutaneo, esiti di adiponecrosi, oppure delle cisti sottocutanee a contenuto oleoso (10). Altre volte possono avere partecipato al processo anche i gruppi muscolari vicini, i quali possono rimanere menomati nella loro funzione; altre volte anche le ossa sottostanti che possono presentare, come esiti, ispessimenti periosteici o processi osteolitici di lieve entità (14).

### Descrizione dei casi

ERNESTO F., di anni 10 (fig. 1).

*Anamnesi personale.* Primogenito. Nato il 17-VII-1948 a termine da parto eutocico con presentazione di vertice. La madre riferisce di non aver avuto alcuna malattia o disturbo durante la gravidanza. L'espletamento del parto dall'inizio delle piccole contrazioni fino alla nascita è durato complessivamente 5 ore. Secondamento normale. Puerperio normale. Peso alla nascita Kg. 3,600. Primi atti fisiologici neonatali normali. Allattamento materno condotto senza alcun disturbo. Prima dentizione a un anno circa; seconda dentizione normale. Deambulazione a un anno circa. Prima parola a 15-16 mesi; prima frase a 18-20 mesi. Controllo degli sfinteri in epoca e modalità normali.

*Anamnesi patologica.* Alla nascita E. presentava una zona di gangrena con escara nerastra al cuoio capelluto, di  $12 \times 12$  cm. circa, con capelli, e precisamente nella regione fronto-parieto-occipitale, comprendente gran parte della volta cranica. Dopo alcune ore dalla nascita, viene riferito dalla madre che E. ebbe un unico attacco convulsivo generalizzato ad inizio dall'arto superiore S. Nessun dettaglio è possibile riportare in merito a tale attacco convulsivo ed in merito alla gangrena della volta cranica in quanto E. non fu visitato da alcun sanitario, neppure quando all'età di 4-5 mesi cadde producendosi una contusione proprio sulla zona di necrosi. Dalle notizie raccolte sembra che questa zona di necrosi sia andata man mano riducendosi fino alla completa guarigione avvenuta spontaneamente (i familiari praticarono medicazioni con olio di oliva) al 4° anno circa, con anfrattuosità della superficie cranica.

Non malattie esantematiche; non pertosse; non parotite.

*Esame Obiettivo.* Altezza cm. 130. Circonferenza cranica occipito-frontale cm. 52. Polso, respiro, pressione, normali.

Soggetto in condizioni di nutrizione e sanguificazione discrete; normotipo. Pelle di colorito bruno con zone di discromia alla cute del viso. Capo: la superficie della volta cranica appare anfrattuosa, scarsamente convessa e quasi appiattita, con presenza di rari capelli nella zona corrispondente alla gangrena progressa, molto sottili, quasi simili a pelurie. La cute, a tipo cicatriziale, è in alcune zone lucida e tesa (fig. 2). Alla palpazione si apprezzano delle zone molli e pulsanti. Il rapporto tra cranio cerebrale e cranio digestivo è a favore del primo.

Apparato respiratorio, cardiovascolare, gastroenterico, normali.

Genitali esterni normali.

Gruppo sanguigno: A1 M P CDe/c

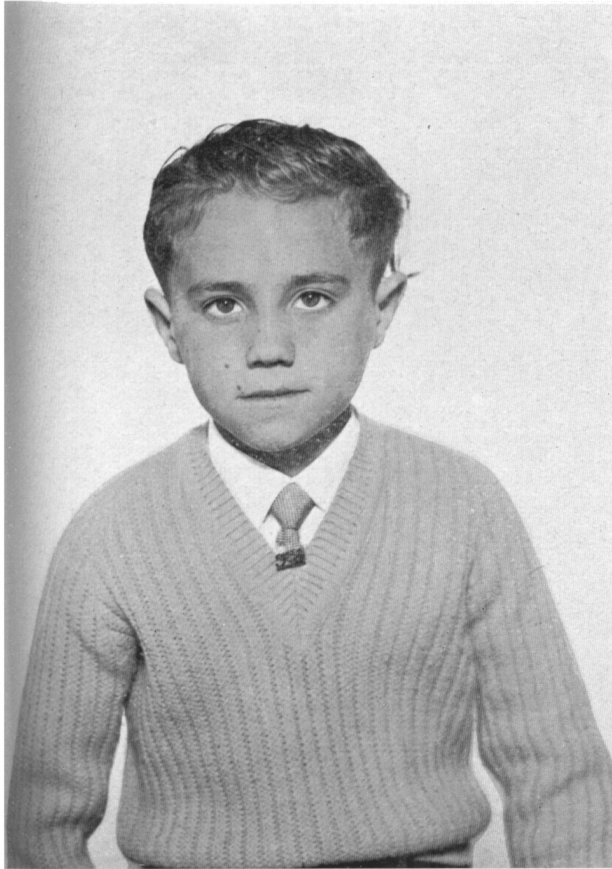


Fig. 1



Fig. 2

Esame oculistico: V OD 10/10 E I car.

V OS 10/10 E I car.

In OS sulla cornea si nota uno pterigio incipiente. Camera anteriore, iridi e fondo normali.

R. W.: negativa

Esame O.R.L.: negativo

E.E.G.: Deterioramento diffuso dei bioritmi cerebrali. Attività disritmiche, di frequenza variabile, 3-4 e 6-7 c/s, di ampiezza media, superiore a destra.

*Esame radiografico del cranio* (15-XI-1958). L'esame radiografico del cranio mette in evidenza una perdita di sostanza ossea interessante i parietali sulla linea sagittale, e costituita da due zone a margini irregolari di diametro ciascuna di circa 3-4 cm.; quella di D. situata più anteriormente e un po' più grande di quella di S., e unite fra loro da una breccia larga circa mezzo centimetro. L'aspetto di tale lacuna ossea somiglia grossolanamente ad una clessidra che, col grande asse obliquamente incrociato nella sua metà dalla linea sagittale, forma con questa angoli acuti di 20 gradi circa. All'infuori di tale difetto osseo e di un lieve appiattimento della parte posteriore dei

parietali, la teca cranica appare normalmente ossificata e conformata. Ben visibili le suture coronarie e lambdoidea.

*Esame radiografico dello scheletro.* Non si notano alterazioni. Età scheletrica (metodo di Todd) corrispondente all'età cronologica.

*Caratteri psicologici.* Soggetto con carattere mite. Ha vissuto sempre in campagna. Frequenta la II elementare con buon profitto per quanto preferisca andare col padre al pascolo del gregge. In complesso è abbastanza socievole coi coetanei e in famiglia.

*Il Controllo clinico-radiologico* (15-XI-1962) all'età di 14 anni. Il soggetto ha subito notevole accrescimento e sviluppo corrispondenti all'età cronologica. È pubere. Ha terminato da un anno le scuole elementari e svolge attualmente la propria attività aiutando il padre che è pastore.

Sul cuoio capelluto non si osservano sostanziali differenze dal precedente esame clinico eseguito circa 4 anni fa, tranne che una notevole riduzione delle zone molli corrispondenti alle lacune ossee.

*Esame radiografico del cranio* (15-XI-1962). L'esame radiografico del cranio mette in evidenza rispetto al precedente esame (Novembre 1958) una notevole riduzione della ampiezza delle lacune ossee interessanti i parietali sulla linea mediana, ed in particolare si osservano ora due distinte lacune delle quali l'anteriore sul parietale D. si presenta più grande della posteriore (figg. 3-4). La rimanente teca cranica appare nei limiti della norma. Nulla da segnalare a carico della base cranica.

GIUSEPPINA F., di mesi 2 (fig. 5).

*Anamnesi personale.* Secondogenita. Nata il 14-V-1958 a termine di parto eutocico con presentazione di vertice. La madre riferisce di avere avuto disturbi simpatici accentuati nei primi due mesi di gestazione.

L'espletamento del parto dall'inizio delle piccole contrazioni fino alla nascita è durato 2 ore circa. Secondamento regolare. Dieci giorni dopo il parto la madre, a seguito di metrorraggia, ha subito raschiamento uterino. Peso alla nascita Kg. 3.300. Primi atti fisiologici neonatali normali. Allattamento materno per i primi 10 giorni, poi misto con latte vaccino.

*Anamnesi patologica.* Alla nascita la B. si presentava asfittica per un doppio giro di cordone ombelicale intorno al collo. A carico del cuoio capelluto della regione fronto-parieto-occipitale vasta zona di gangrena con escara a contorni frastagliati, di colore rosso cianotico, delle dimensioni di 6×6 cm., con presenza di capelli. Nei primi due giorni dopo la nascita la superficie necrosata si ingrandiva fino a raggiungere 8 cm. di diametro. Al quindicesimo giorno di vita, a causa dell'allattamento artificiale intrapreso per avvenuto ricovero della madre in Ospedale, presentò disturbi dispeptici, che si protrassero per dieci giorni circa. In seguito presentò qualche episodio febbrile in relazione a suppurazione della superficie cutanea necrosata, specie lungo i margini. Nessun altro disturbo degno di nota.



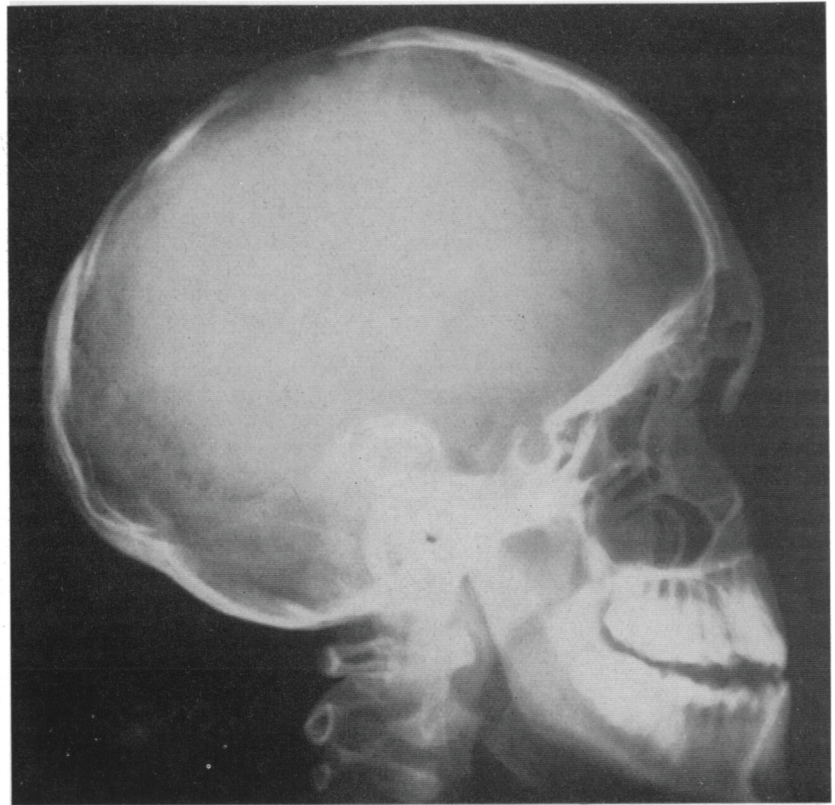
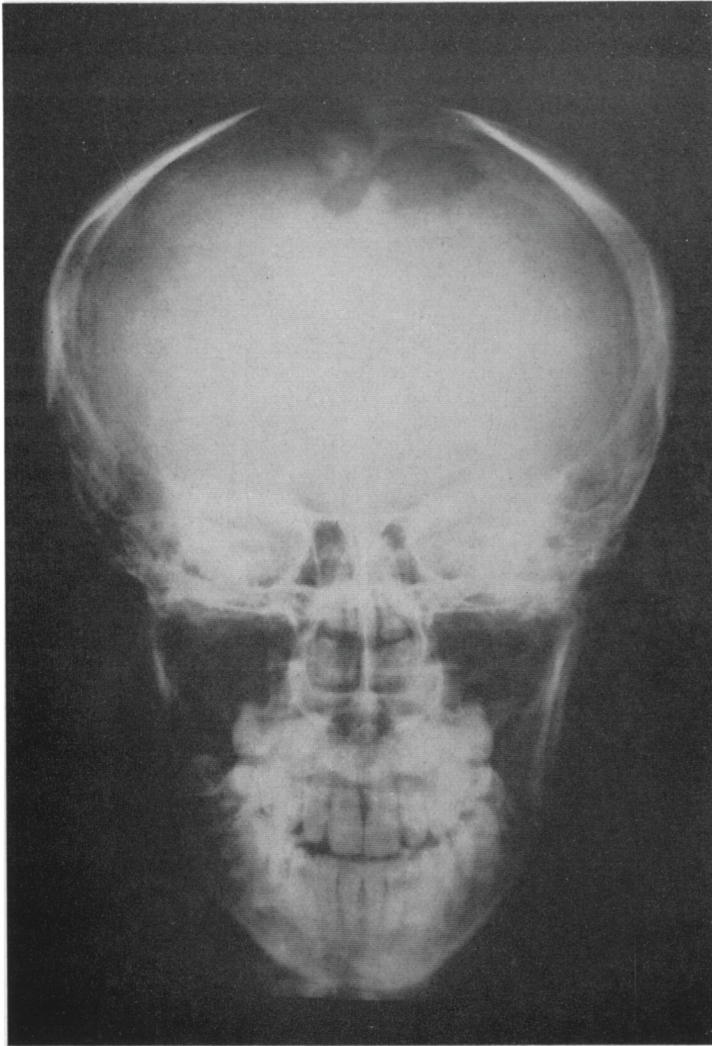


Fig. 3-4. ERNESTO F. Radiografie del cranio agli anni 14. Sono evidenti le perdite di sostanze ossee a margini irregolari in corrispondenza di entrambi i parietali lungo la linea sagittale



Fig. 5

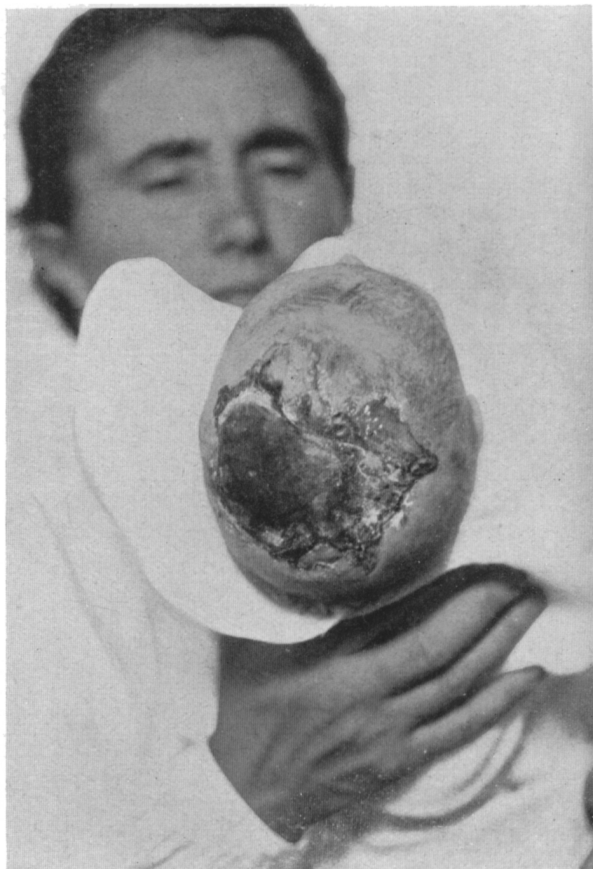


Fig. 6

*Esame obiettivo.* Altezza 52 cm. Circonferenza cranica (occipitofrontale) 33 cm. Polso, respiro, pressione, normali.

Condizioni generali di nutrizione e sanguificazione scadenti. Pelle di colorito roseo. Capo: in corrispondenza della volta cranica estesa soluzione di continuo a margini irregolari di diametri  $10 \times 12$  cm. circa, ricoperta in gran parte da un'escara necrotica di colore rossonerastro. In alcune parti di tale escara si notano ancora dei capelli (fig. 6). Alla palpazione si apprezza una consistenza molle-elastica pulsante.

Apparato respiratorio, cardiovascolare, gastroenterico, normali.

Genitali esterni normali.

Gruppo sanguigno: A1 M p cde/c (Slide negativa)

R. W.: negativa

Esame emocromocitometrico: Gl. r. 3.900.000; Gl. b. 12.000; Hb 73; V.G. 0,93

Formula leucocitaria: Neutr. 48%, Linf. 40%, Mon. 12%.

Calcemia = 9,6

Fosfatemia = 4,3

Prove emogeniche negative.

Esame oculistico: l'esame obiettivo sembra normale.

Esame O.R.L.: negativo.

*Esame radiografico del cranio.* Si rivela la mancanza di ossificazione di una vasta zona della volta cranica che interessa la parte superiore delle ossa frontali, il parietale mediano di S. ed entrambi i parietali posteriori, e la squama dell'occipitale. Tale mancanza di ossificazione della volta cranica appare interrotta da rare isole di sostanza ossea a contorni irregolari, nella regione parietale mediana. La teca cranica residua, presente in corrispondenza delle regioni temporo-parietale S. ed occipitale, appare assottigliata rispetto alla controlaterale.

Nulla da rilevare a carico delle ossa della base e della faccia.

*Esame radiografico dello scheletro.* Presenza di callo esuberante da progressa frattura al III medio della clavicola D.

Nulla da rilevare nei confronti degli altri segmenti scheletrici. Età scheletrica (metodo di Todd) corrispondente all'età cronologica.

*I Controllo clinico (15-XI-1958).* Il primo controllo clinico a distanza di 4 mesi ha messo in evidenza una notevole riduzione della superficie ulcerata alla volta cranica, che si presenta ben granuleggiante ed epitelizzata ai margini. Le vene epicraniche sono turgide e molto evidenti: la circonferenza occipitofrontale è aumentata a 42 cm. e nell'insieme il cranio ha un aspetto arieggiante alla turricefalia. Lo sviluppo somato-psichico è regolare. La bambina ha interesse all'ambiente e dimostra vivacità psichica normale. Non si nota ancora l'eruzione di alcun dente.

*II Controllo clinico (12-I-1959).* Al secondo controllo clinico a distanza di 7 mesi la superficie granuleggiante al cuoio capelluto è ridotta a cm.  $3 \times 5$  con maggior sviluppo trasversale (fig. 7); anteriormente alla zona di granulazione, la superficie del cuoio capelluto, di color rosa, sprovvista di capelli, è convessa per un raggio di 2 cm. circa, non pulsante, di consistenza molle-elastica.

La consistenza nelle altre zone circostanti è meno molle, non pulsante. La B. dimostra normale sviluppo somato-psichico; nessun disturbo nervoso, riflessi cutanei e tendinei pronti e vivaci. Non si nota ancora eruzione di alcun dente.

*III Controllo clinico-radiologico (15-XI-1962)* all'età di anni 4, 6, 12. La bambina ha presentato accrescimento e sviluppo somato-psichico regolare. Il cranio appare notevolmente aumentato di volume specie in corrispondenza della circonferenza massima (cm. 56). La volta cranica appare quasi appiattita e presenta nella parte centrale una vasta zona di cute priva di capelli, lucida, a carattere cicatriziale. Nella regione posteriore del parietale S., a circa 2 cm. dalla linea mediana, si osserva ancora una piccola escara rotondeggiante (diametro cm. 1,5). Alla palpazione della volta cranica si apprezza una zona di consistenza molle-elastica, in corrispondenza dei parietali, di forma pressochè ovalare a grande asse trasversale e prevalentemente a S.

---



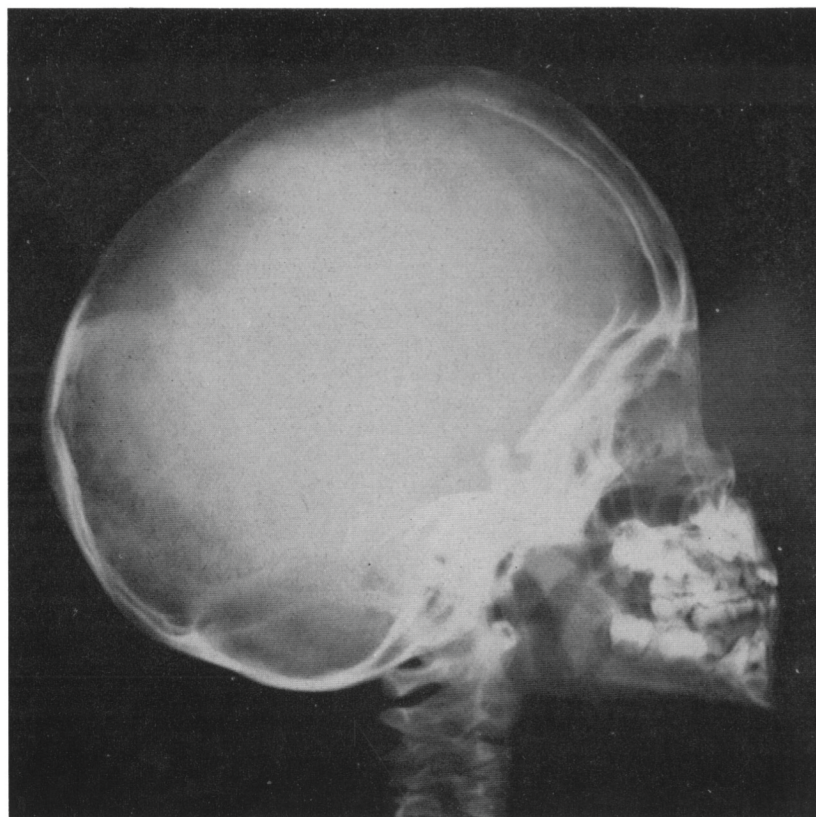
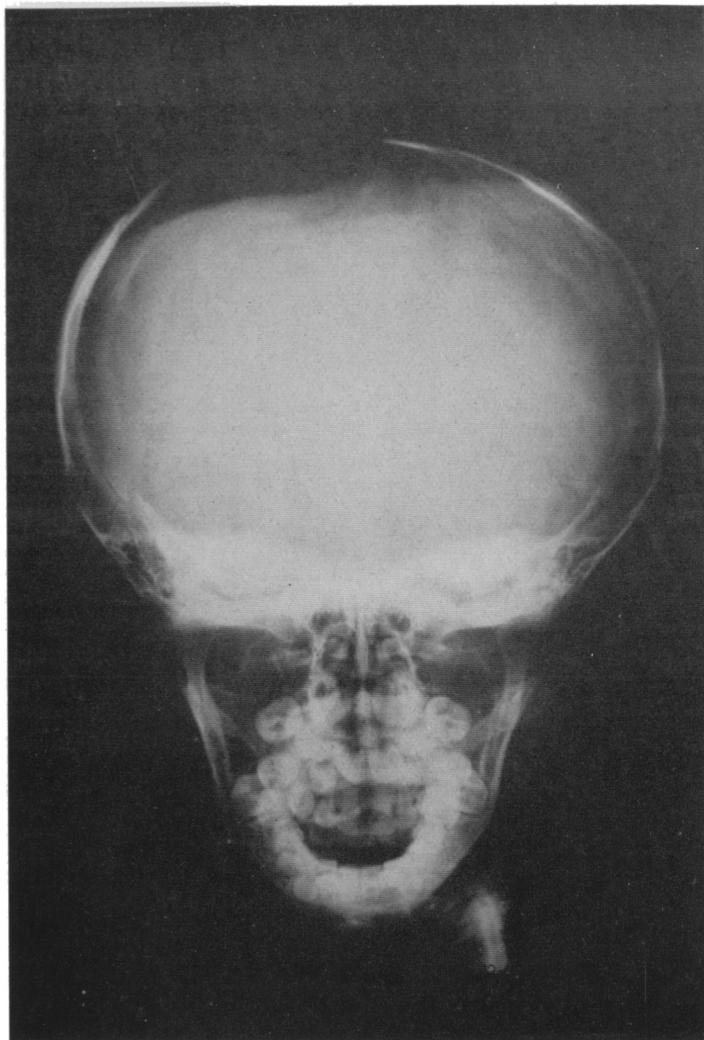


Fig. 7

*Esame radiografico del cranio (15-XI-1962).* L'esame radiografico del cranio mette in evidenza, confrontato al precedente esame del 1958, una riduzione della vasta zona di mancata ossificazione in corrispondenza della volta cranica, che attualmente interessa la parte superiore di entrambi i parietali sulla linea mediana, ed appare maggiormente estesa nel parietale S. (figg. 8-9). La rimanente teca cranica appare, per quanto un poco assottigliata, nei limiti della norma. Si osserva un aumento di tutti i diametri, prevalentemente quelli trasversali con spostamento del rapporto cranio cerebrale-cranio digestivo a favore del primo. Nulla da rilevare a carico della base. Si segnala la presenza di numerose piccole ossa Wormiane in corrispondenza delle suture sagittale e lambdoidea.

*Reperto familiare.* Come risulta dall'albero genealogico (fig. 10) i genitori dei due bambini sono consanguinei e precisamente cugini di II grado da parte materna: le nonne materne e paterne dei due probandi sono sorelle. Il luogo di origine di tutta la famiglia è Frosinone.

*Padre.* È un contadino pastore di 35 anni (fig. 11). Nato a termine di parto eutocico secondogenito di 6 figli (la nonna paterna dei probandi ha avuto anche due aborti dopo le sei gestazioni) ha avuto un accrescimento regolare; non ricorda particolari malattie ed affezioni. Ha fatto regolare servizio militare. All'età di 23 anni si è coniugato con una cugina da parte di madre. Non dedito ad alcolici, nega malattie



Figg. 8-9. GIUSEPPINA F. Radiografie del cranio agli anni 4. È evidente la vasta area di mancata ossificazione a carico della volta cranica interessante la parte superiore di entrambi i parietali, maggiormente estesa a S., presenti numerose ossa Wormiane in corrispondenza delle suture sagittale e lambdoidea

veneree. Ha abitudini di vita semplici e sane; vive per gran parte della giornata e dell'anno all'aria aperta pascolando il gregge.

All'esame obiettivo si presenta come un uomo di sana e robusta costituzione. Pelle di colorito bruno con rare zone discromiche alla cute del viso. Nulla a carico del capo, dove la superficie della volta cranica appare regolare, come pure la disposizione dei capelli. Alla palpazione non si apprezzano zone di rammollimento.

Apparati respiratorio, cardiovascolare, gastroenterico, normali.

Genitali esterni normali.

Gruppo sanguigno: A<sub>1</sub> M p CDe/c

Esame oculistico: V OD 10/10 E I car.

V OS 10/10 E I car.

Sulla cornea dal lato nasale si nota uno pterigio incipiente (anche la madre presenta la medesima affezione).

Camera anteriore normale. Iridi ben reagenti. Fondo oculare normale.

Esame O.R.L.: negativo.

*Esame radiografico del cranio.* Lieve assottigliamento del tavolato interno, della parte superiore del frontale in vicinanza del bregma. Areole di rarefazione ossea imputabili ad aumento della locale circolazione diploica in corrispondenza della parte posteriore del parietale D. *Foramina parietalia permagna.* Doppia calcificazione della Falce. Sella normale.

*Madre.* È una contadina di 34 anni (fig. 12). Nata a termine di parto eutocico; sestogenita; ha avuto accrescimento regolare. Ha avuto le comuni malattie esantematiche nell'infanzia, menarca in epoca normale. All'età di 22 anni si è coniugata con un cugino materno. Ha avuto due sole gravidanze decorse regolarmente (probandi in questione). Ha abitudini di vita semplici e sane. All'esame obiettivo si presenta di sana e robusta costituzione, e in condizioni di sanguinificazione normali. Pelle di colorito roseo-bruno. Nulla a carico del capo dove anche la palpazione non dà riscontro ad alterazioni della volta cranica.

Apparati respiratorio, cardiovascolare, gastroenterico, normali.

Genitali esterni normali.

Gruppo sanguigno: A<sub>1</sub> M P CDe/c

Esame oculistico: V OD 10/10. È analfabeta.

V OS 10/10 e

Sulla cornea in oo si nota uno pterigio. Camera anteriore, iridi e fondo, normali.

Esame O.R.L.: negativo.

*Esame radiografico del cranio.* Tavolati ossei normali. Sella turcica svasata e seni sfenoidali sottostanti quasi assenti.

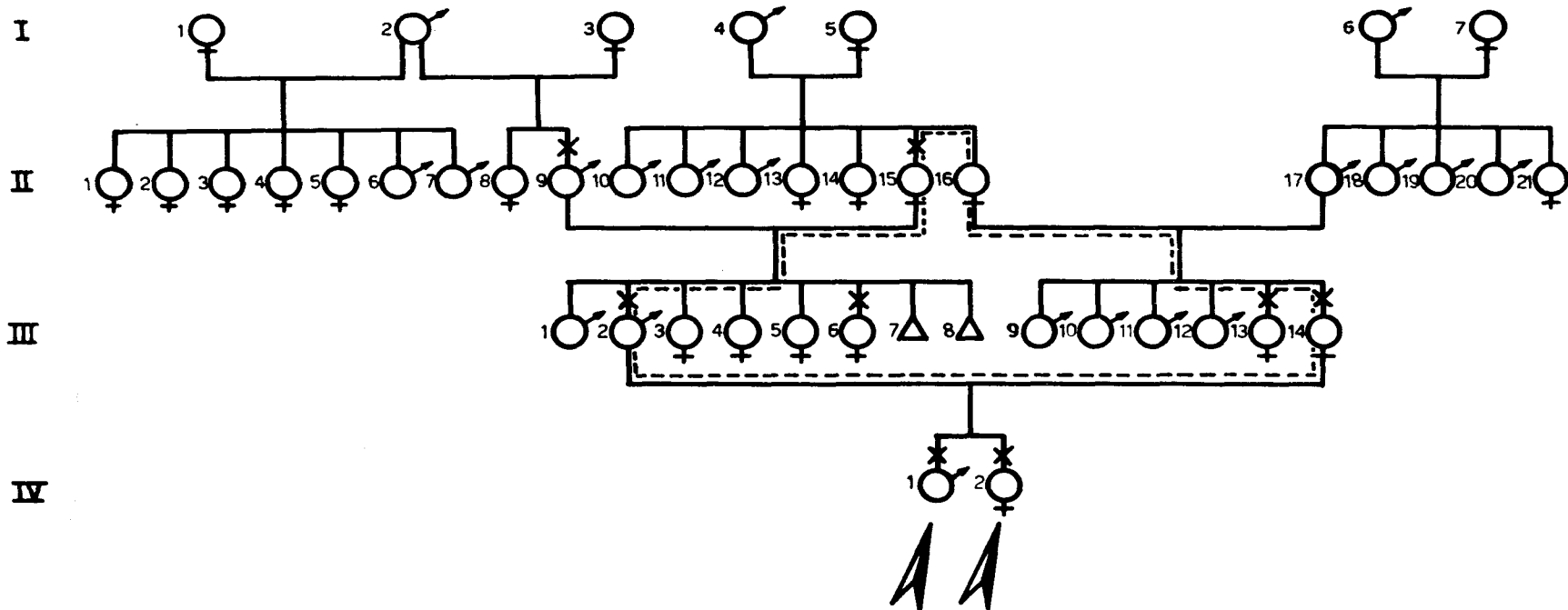


Fig. 10

- I - 1: seconda moglie del nonno paterno del padre dei probandi, morta a oltre 70 a. di vecchiaia.  
 2: nonno paterno del padre dei probandi morto a 76 a. di ictus.  
 3: nonna paterna del padre dei probandi (prima moglie del nonno paterno del padre dei probandi) morta giovane ad età imprecisata per cause ignote.  
 4: nonno paterno e materno dei genitori dei probandi morto in vecchiaia ad età e per cause imprecisate.  
 5: nonna materna e materna dei genitori dei probandi morta in vecchiaia ad età e per cause imprecisate.  
 6: nonno paterno della madre dei probandi morto a 70 a. circa di vecchiaia.  
 7: nonna paterna della madre dei probandi morta a 75 a. circa di vecchiaia.
- II - 1 - 2 - 3 - 4 - 5 - 6 - 7: fratellastri del nonno paterno dei probandi di cui non si hanno notizie.  
 8: sorella del nonno paterno dei probandi morta a 4 a. per cause sconosciute.  
 9: nonno paterno dei probandi di 57 a., vivente e sano. Cranio di conformazione regolare; non si apprezzano irregolarità o zone di rammollimento alla palpazione.  
 10: morto a 23 a. circa nella guerra '15-'18.  
 11: morto a 57 a. di ictus (?) dopo tre anni di immobilità.  
 12: morto a 58 a. di neoplasia (?) pochi anni dopo il ritorno dall'America.  
 13: di 62 a. vivente e sana; coniugata con uomo apparentemente sano, ha avuto due maschi e quattro femmine tutti normali.  
 14: di 48 a. circa, vivente e sana; coniugata con uomo apparentemente sano, ha avuto 4 maschi e 2 femmine tutti normali.  
 15: nonna paterna dei probandi di 59 a. ha avuto 8 gravidanze. Si presenta in buone condizioni generali; cranio di conformazione regolare, senza zone di rammollimento o irregolarità apprezzabili palpatariamente. L'esame RX del cranio non mette in evidenza alcuna alterazione.  
 16: sorella della nonna paterna dei probandi e contemporaneamente nonna materna dei medesimi. Morta a 60 a. circa per ictus dopo tre anni di infermità. Ha avuto 6 gravidanze.  
 17: nonno materno dei probandi di 68 a., vivente e sofferente di asma.  
 18: morto in America ad età e per causa ignota.  
 19: morto per causa violenta (fu ucciso da un pastore con cui venne a litigio) all'età di 30 a. circa.  
 20: vivente e sano di 60 a. circa; coniugato con donna sana, ha avuto 4 femmine e 2 maschi tutti normali.  
 21: di 80 a. circa vivente e in ancor buona salute; coniugata con uomo apparentemente sano, ha avuto 4 femmine e 2 maschi tutti normali.
- III - 1: morto a 9 giorni per causa ignota.  
 2: padre dei probandi di 35 a. vivente e sano.  
 3: di 32 a. è coniugata con uomo apparentemente sano. Risiede attualmente in Argentina; ha avuto 3 figli tutti normali.  
 4: di 29 a. coniugata con uomo apparentemente sano, ha avuto 4 femmine, l'ultima delle quali nata con lussazione dell'anca congenita bilaterale.  
 5: morta a 12 a. circa di tifo.  
 6: di 19 a. coniugata con un cugino, ha avuto due gravidanze decorse la prima con eclampsia dal 7° mese di gestazione e la seconda regolare: entrambi i figli viventi e sani.  
 7: aborto ad epoca e per cause imprecisate.  
 8: aborto ad epoca e per cause imprecisate.  
 9: morto ad 1 anno circa per ernia inguinale strozzata.  
 10: morto a 6 anni circa di tifo.  
 11: di 43 a. sano, coniugato senza figli.  
 12: di 38 anni sano, coniugato, ha avuto 3 maschi e 1 femmina.  
 13: di 37 a. sana, coniugata senza figli.  
 14: di 34 a. madre dei probandi in questione: ha avuto solo due figli nati entrambi con lacuna cranica e gangrena del cuoio capelluto.





Fig. 12

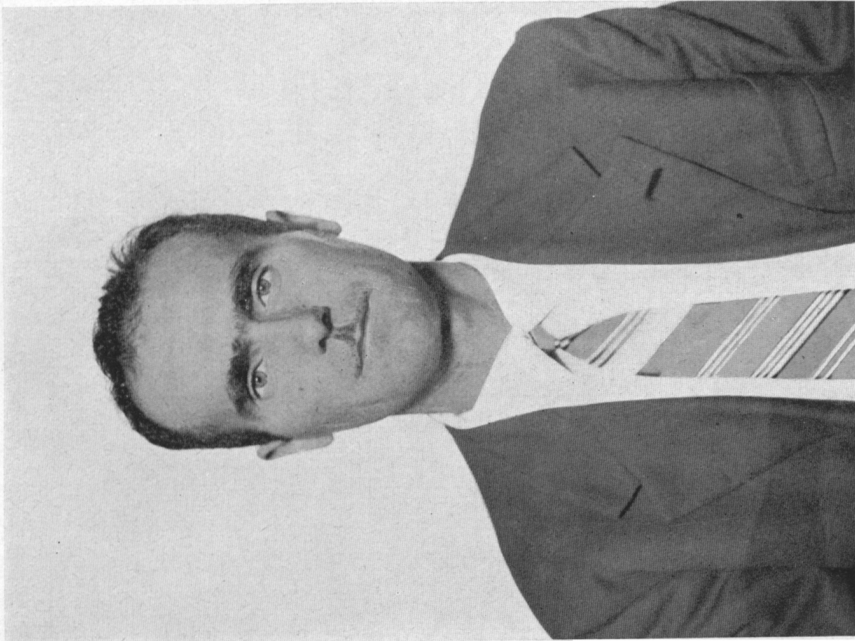


Fig. 11

## Discussione

La gangrena asettica di cui hanno sofferto in periodo neonatale i fratelli mononati F. è un processo che offre anzitutto un problema patogenetico di non facile soluzione. Tale gangrena infatti sembra consistere in tre processi convergenti ed in qualche modo sovrapposti: I, la mancanza di parte dei tavolati ossei della teca cranica; II, la parziale mancanza dei corrispondenti tessuti molli; III, i processi riparativi che prendono origine dal tavolo osseo e dagli strati tegumentari. Quando il soggetto più giovane cadde sotto la nostra osservazione, l'aspetto complessivo della lesione giustificava il nome di gangrena asettica ma, ad uno studio più approfondito e sulla base dei tre processi sovrapposti a cui abbiamo fatto cenno, il termine di gangrena solleva dei dubbi perchè la gangrena consiste essenzialmente in un processo demolitore di una struttura esistente, mentre qui il « primum movens » della lesione sembra corrispondere ad una mancata formazione di tessuto scheletrico e tegumentario in una zona circoscritta della teca cranica.

L'impressione che si ricava è quella di un deficit primitivo della parte scheletrica e di una primitiva mancanza del tessuto molle sovrastante. I processi di granulazione coesistenti sono secondari come anche i processi di sofferenza dei tessuti non coperti dai tegumenti normali e di risoluzione in escara delle emorragie capillari e degli essudati. Questi avvenimenti secondari conducono gradualmente ad una guarigione con esito cicatriziale che avrebbe potuto rendere difficile la diagnosi retrograda per chi non avesse avuto occasione di osservare direttamente la breccia della teca cranica con la quale i due soggetti vennero alla luce. La naturale tendenza alla guarigione clinica caratterizza queste gangrene congenite anche se localizzate, come talora avviene, all'infuori della teca cranica.

Quando si sia accertato questo, appare ovvio precisare che nel caso nostro e in casi affini nei quali la gangrena è localizzata al cranio, il processo consiste in una primitiva aplasia circoscritta del tavolo cranico e dei tessuti molli corrispondenti e pertanto in un particolare tipo di malformazione localizzata. Il termine « gangrena » per quanto moderato dall'aggettivo contraddittorio « asettica » sembra essere poco adatto a descrivere questo tipo di malformazione soprattutto per il fatto che può non trattarsi di una demolizione, per quanto parziale, del tavolo cranico e del cuoio capelluto, ma della non formazione di questi due involucri dell'encefalo in una zona localizzata del cranio. È chiaro per altro che questo noi consideriamo a proposito delle cosiddette gangrene asettiche del tavolo cranico e non siamo in grado di pronunciarci sulle altre forme di gangrena asettica.

Stabilito che in questo caso per gangrena asettica del tavolo cranico debba intendersi un processo di malformazione parziale e circoscritta, possiamo affrontarne il problema eziologico. L'importanza della nostra osservazione familiare consiste nel fatto che possiamo individuarne l'eziologia mettendo il processo sul conto dell'eredità. La natura genetica, e cioè ereditaria, di questa aplasia circoscritta primitiva della teca cranica, viene rivelata da due circostanze: I, dall'essere i due ammalati fratelli mononati; II, dall'essere i genitori dei due mononati affetti, cugini di secondo

---

grado. Non si può pensare con facilità che un processo patologico così raro come la c.d. gangrena asettica del tavolato cranico si ripeta per ragioni puramente casuali in una medesima fratria, mentre possiamo molto più facilmente pensare ad una causalità ereditaria essendovi un legame di consanguineità fra i due genitori, legame particolarmente indicato per evidenziare dei genotipi recessivi ordinariamente eterozigoti latenti.

Trattandosi pertanto di una malformazione ereditaria a meccanismo di trasmissione probabilmente recessivo, sarebbe interessante poter impostare e risolvere il problema fenogenetico, cioè il problema del come, attraverso quale catena di effetti secondari, l'azione del gene tarato possa essersi manifestata. Purtroppo in occasione di questa prima interpretazione genetica di un caso familiare della cosiddetta gangrena asettica non ci è possibile di approfondire come si vorrebbe il problema fenogenetico.

Sotto questo profilo bisogna tener conto dell'osservazione di Ingraham e Matson che dei « difetti persistenti del cranio sono occasionalmente visibili nella regione dei *foramina parietalia* della vena emissaria; di solito sono asimmetrici e bilaterali; in parte si riducono, talvolta invece possono aumentare, ma non si chiudono mai completamente ». Cioè può darsi che si tratti dell'alterazione di una normale morfogenesi che trovi nei « foramina » un « locus minoris resistentiae ». Inoltre si deve tener presente che, nel nostro caso almeno, ed a prescindere dalle crisi convulsive di tipo Jaksoniano che il maschio presentò nel primo anno, il cervello sottostante appare, nei due casi, indenne. Cioè la tara sembra esercitarsi sopra l'ectoderma a differenziazione avvenuta del tubo neurale e limitatamente a questo, senza compromissione del contenuto. Infine giova tener presente che Ingraham e Matson ritengono che l'assenza congenita di una porzione di cranio con « perdita di sostanza » (tale è la criticabile espressione usata dagli AA.) variabile da 1 cm. a 8-10 cm. di diametro « è forse paragonabile alla spina bifida occulta ». Analogamente, Wrethe ritiene che « I difetti mediani meno estesi della scatola cranica si chiamano *cranio bifido*... Se non si forma l'encefalocele, si parla di *cranio bifido occulto* ». Questi accenni sono preziosi per il genetista perchè suggeriscono l'ipotesi di un collegamento fondamentale ereditario fra la malformazione del cranio di cui si discute e altre, più frequenti, malformazioni del rachide come la spina bifida nelle sue varie espressioni. Può darsi infatti che cranio bifido e spina bifida siano degli equivalenti di un unico genotipo malfornativo. Dobbiamo però dire che, nel caso speciale, le ricerche radiografiche che abbiamo condotto sui genitori, non ci hanno permesso di rilevare delle anomalie malfornative del rachide all'infuori del fatto che il padre presenta dei *foramina parietalia permagna*.

### Riassunto

I due casi riportati di gangrena asettica della teca cranica in fratello e sorella mononati, obbligano a rivedere le teorie fino ad ora esposte sulla eziopatogenesi delle gangrene primitive del neonato e ad affacciare la possibilità di un'eziologia ereditaria. Gli AA. sottolineano la consanguineità dei genitori e ritengono che trattasi di un'aplasia cranica localizzata probabilmente trasmessa con meccanismo ereditario monomero recessivo.



## Bibliografia

1. ASKNE W. E., WONG R.: Gangrene of the extremities in the newborn infant. *J. Pediat.* 40, 588, 1952.
2. BALLANTINE M.: *Traité de maladies de l'enfance*. Ed. Masson. Paris 1925.
3. BARBERI M.: Alcuni dati statistici sulle malformazioni congenite. Primo Simposio di Statistica Medica, Istat, 11-12 giugno 1961.
4. BARR M. L., CARR D. H., POZSONYI J., WILSON R. A., DUNN H. G., JACOBSON T. S. and MILLER J. R.: The XXXXY Sex Chromosome Abnormality. *The Can. Med. Assoc. Journal*, 87, 891-901, October 27, 1962.
5. BAZAN C. M.: Gangrena del miembro superior en el recién nacido. *El Rec. Nacido* 2, 53, 1954.
6. BEGHIN M. R.: Un cas de gangrène du nouveau-né. *Bull. Fed. Franç. Soc. Gyn. et Obst.* 4, 363, 1952.
7. BROWN R. J., SMITH S. R. N.: Gangrene of the forearm in the newborn. *Arch. Dis. Child.* 25, 574, 1951.
8. COODIN FISCHEL J., UCHIDA I. A. and MURPHY C. H.: Phocomelia: Report of Three Cases. *The Can. Med. Assoc. Journal*, 87, 735-739, October 6 1962.
9. COTES-PREEDY D.: A case of gangrene of the right foot in the newborn. *Lancet* 1, 575, 1904.
10. DELERUE M. G.: Gangrène sèche du nouveau-né avec amputation spontanée d'un membre inférieur. *Bull. Fed. Franç. Soc. Gynec. et Obst.* 2, 313, 1950.
11. DELERUE M. G., COURTYN P.: Les gangrènes du nouveau-né. *Bull. Fed. Franç. Soc. Gyn. et Obst.* 4, 884, 1952.
12. DE SNOO K.: Gangrène de la peau du pied droit chez un nouveau-né. *Nederl. tijdschr. geneesk.* 72, 3915, 1928.
13. FABERI M. e MENICHELLA V.: *Il neonato*. Ed. Pozzi. Roma 1954.
14. FREUND H. W.: Wegen Gangrän amputierter Vorderarm eines Neugeborenen. *Kindes-Verhand. Deutsche Gesell. Gynäk.* 8, 500, 1899.
15. GRASSI A.: Di un raro caso di gangrena secca dell'avambraccio D. in un neonato di 10 giorni. *Riv. Clin. Ped.* 5, 120, 1931.
16. GREIG D. M.: Localized congenital defect of the scalp. *Edimburg M. J.* 38, 341, 1931.
17. GROSS R. E.: Arterial embolism and thrombosis in infancy. *Am. J. Dis. Child.* 70, 61, 1945.
18. GROWE W. R., CANTAB M. D.: Gangrene in an infant seven days old recovery. *Brit. M. J.* 1, 738, 1926.
19. HELLER G., ALVARI G.: Gangrene of the extremities in the newborn. *Am. J. Dis. Child.* 62, 133, 1941.
20. INGALLS W. N.: Congenital defects of the scalp. *Am. J. Obst. and Gynec.* 25, 861, 1933.
21. KAHN E. A. and OLMEDO L.: Congenital defect of the scalp: with a note on the closure of large scalp defects in general. *Plastic & Reconstructive Surgery* 6, 435, 1950.
22. LEVEUF J., LAURENCE C., MALLET R.: Gangrène de l'avambras chez un nouveau-né. *Arch. Franç. Pediat.* 4, 405, 1947.
23. LOEWY L.: *Mitt. Gesell. med. Kinderh* 21, 153, 1922.
24. MANLEY H. E.: Ante-partum gangrene of the lower extremities. *Lancet*, 2, 1173, 1888.
25. MATTEUCCI G. B. e PATANÈ E.: Le gangrene primitive del neonato. *Ped. Internazionale* VI, 3, 199, 1956.
26. MILLS W. G.: A new neonatal syndrome. *Brit. Med. J.* 4625, 454, 1949.
27. MILLER H.: Ueber Gangrän von Extremitäten bei Neugeborenen, inaug. Dissert. Strassburg C. J. Goebler 1899.
28. OMBREDANNE N., LACASSIE R.: La maladie ulcèreuse intrauterine. *Arch. Med. des enfants*, 33, 199, 1930.
29. PELMUTTER H. D., WAGNER D. H.: Arterial thrombosis in the newborn infant. *Pediat.* 37, 259, 1950.
30. PIDDER E.: Fall von Gangrän bei einem Neugeborenen. *Jahrb Kinderh* 16, 248, 1881.
31. RIVERS T. M., WARKANY J., FRASER F. C., WILSON J. G., MATSON D. D. and McINTOSH R.: Conference on congenital Malformations. *Journal of Chronic Diseases*, Vol. 10, N. 2, 83-151, August 1959.
32. RUGH R. and GRUPP E.: Ionizing radiations and congenital anomalies in vertebrate embryos. *Acta Embryologiae et Morphologiae Experimentalis*, Vol. 2, N. 3, Agosto 1959.
33. STADLER HAROLD E.: Neonatal symmetrical pedal gangrene with complete recession. *J. pediat* 43, 477, 1953.
34. TRILLANT M., CORNUT P.: Absence congénitale de la peau sur l'avantbras droit. *Bull. Soc. Obst. Gynec.* 257, 1936.

35. UCHIDA I. PATAU K. and SMITH D.: Dermal patterns of 18 and D<sub>1</sub> trisomics. *The Am. Journ. of Human Genetics*, Vol. 14, N. 4, December 1962.
36. VIGNALI M.: Considerazioni statistiche sui fattori patogenetici delle mostruosità fetali (Rilievi clinico-statistici sulle malformazioni rilevate dal 1934 al 1950). *Folia Hereditaria et Pathologica*, Vol. XI, Fasc. III, Juli 1952.
37. WANG H. CH., MELNYK J., McDONALD L. T. and UGGIDA I. A.: Ring chromosomes in human beings. *Nature*, Vol. 195, N. 4842, 733-734, August 18, 1952.
38. WINSLOW R.: *Tr. South. S. Gynec. A.* 24, 208, 1911. *South M. J.* 5, 48, 1912.
39. *Congenital Malformations. A Ciba Foundation Symposium.* J. & A. Churchill LTD, London 1960.
40. *Prematurity congenital malformation and birth injury. Proceedings of a Conference, Sponsored by Association for the aid of crippled children New York, 1953.*

### RÉSUMÉ

Les deux cas de gangrène aseptique du crâne chez un frère et une sœur, nous induisent à une révision des théories jusqu'ici exposées sur l'étiopathogénèse des gangrènes primitives du nouveau-né et à l'hypothèse d'une étiologie hé-

réditaire. Les Auteurs soulignent la consanguinité des parents et déduisent qu'il s'agit d'une aplasie crânique localisée, probablement transmise avec un mécanisme héréditaire monomérique récessif.

### SUMMARY

The reported cases of aseptic gangrene of the skull in a brother and his sister, induce the Authors to reexamine the present theories on the etiopathogenesis of primitive gangrene of the newborn and to put forth the hypothesis of a hereditary etiology. The Authors stress the consanguinity of the parents and interpret the case as a localised skull aplasia probably inherited with a recessive monomeric hereditary mechanism.

### ZUSAMMENFASSUNG

Die beiden, bei zwei Geschwistern beobachteten Fälle von aseptischem Gangrän der Theca cranica machen es erforderlich, die bisher dargelegten Theorien über die Ätiopathogenese der primitiven Gangräne bei Neugeborenen zu überprüfen und zu überlegen, ob dabei nicht erbliche Ursachen mitspielen.

Die Verf. betonen, dass die Eltern blutsverwandt sind und nehmen an, es handelt sich um eine wahrscheinlich monomer rezessiv übertragene, lokalisierte Schädelaplasie.