

Fondamenti genetici della diatesi mesenchimosa

G. G. Neri Serneri e V. Bartoli

Sviluppo storico del concetto di "debolezza connettivale"

Le attuali conoscenze sulla fisiopatologia dei connettivi ci permettono di considerare questi tessuti soprattutto per la loro attiva partecipazione agli scambi metabolici e, in condizioni patologiche, per le loro funzioni difensive ed in genere reattive. È venuto a crearsi un grande raggruppamento nosologico — le *mesenchimopatie reattive* (impropriamente dette malattie del collagene) — la cui base istopatologica e patogenetica consiste in una particolare alterazione del connettivo, particolarmente della sostanza fondamentale di questo.

La riconosciuta essenziale importanza di questo tessuto nello svolgersi dei processi flogistici ed istoreattivi in genere non deve tuttavia far dimenticare l'altro aspetto della funzione del connettivo da più tempo noto, quello della sua funzione di sostegno, da intendersi non solamente in senso meccanico passivo, ma quale partecipazione attiva alla regolazione ed alla eufunzionalità dei vari tessuti, organi ed apparati.

Una primitiva turba della funzione meccanica di sostegno del connettivo può essere responsabile di molteplici quadri morbosi e soprattutto può costituire quella patologia di sfondo capace di creare, più spesso condizionare e modificare una eventuale patologia di primo piano.

Accanto ad una patologia del connettivo schiettamente flogistica (le *mesenchimopatie reattive*) deve essere considerata pertanto una patologia dei tessuti di origine mesenchimale a impronta non flogistica (nella quale i fenomeni flogistici, se presenti, costituiscono una contaminazione secondaria non obbligatoria) il cui momento patogenetico essenziale risiede in una primitiva alterazione della funzione di sostegno, che, pur nella più ampia visione attuale delle funzioni dei connettivi, rimane sempre fondamentale.

Il concetto di una « debolezza connettivale » nel senso di una diminuita capacità di sostegno non è nuovo nella medicina clinica derivando direttamente dall'osservazione del malato. Tuttavia con l'evolversi e l'ampliarsi delle conoscenze, tale concetto è andato incontro a notevoli modificazioni, dilatandosi a tal punto da perdere quasi del tutto il suo significato originale. Finché l'unica funzione del connettivo fu ritenuta quella di sostegno, una sua alterazione veniva ricercata soprattutto evidenziando

quelle manifestazioni, ptosi viscerali ed extraviscerali, lassità legamentosa, che di questa costituivano l'espressione clinica. Con le ulteriori conoscenze sulla funzione del connettivo, sulla sua importanza quale tessuto interposto, e molte volte predisposto alla nutrizione e agli scambi dei vari organi, sulla sua importanza nei processi di difesa e di guarigione delle ferite, il concetto di debolezza connettivale venne ad assumere un significato più ampio tendente ad esprimere una ridotta capacità trofica e riparativa. Si parlò di « ipoplasia connettivale » e Virchow (1872) segnalava la notevole frequenza della combinazione tubercolosi evolutiva, ipoplasia dell'aorta e clorosi. Bennecke alcuni anni più tardi (1881) descrive una anomalia costituzionale caratterizzata da un cuore relativamente piccolo, da ipoplasia dell'albero arterioso, da scarso sviluppo del sistema osseo e dell'apparato muscolare. I soggetti erano magri, infantilici, con crisi puberale ritardata. Sul fondo di questa « costituzione scrofoloso-tisica », come egli la chiama, si spiegava particolarmente la tubercolosi evolutiva del polmone e l'anemia cronica.

Tuffier (1894) più tardi illustra un quadro clinico caratterizzato da corporatura gracile, adinamia muscolare, enteroptosi, spesso ptosi generalizzata, tendenza alle ernie e ai prolapsi, varici, emorroidi, scoliosi ed alterazioni statiche degli arti inferiori, nevrasenia. Queste varie entità morbose sarebbero state tutte espressioni di una « mancanza di plasticità » del connettivo, di una « atonia muscolare » entrambi dovute ad una « inferiorità dei tessuti ».

Cominciava a delinearsi quel morfotipo che più tardi (1907) Stiller chiamerà « astenico » e che malgrado le critiche di alcuni AA. (Buckhardt 1913; Martius 1914) ha costituito e costituisce uno dei pilastri della costituzionalistica morfotipologica. Tuttavia con la formulazione del concetto di « costituzione astenica », dove accanto alla tendenza alle ptosi viscerali e alle ernie, alla scoliosi e alla lassità legamentosa, viene descritta anche l'astenia muscolare, l'ipoplasia del cuore e dello apparato circolatorio, in particolare della sezione arteriosa, l'anemia e la nevrasenia, la vecchia concezione di una primaria alterazione della funzione di sostegno del connettivo condizionante la comparsa di quadri morbosi molteplici perde il significato primitivo per assumerne uno che solo in una piccola parte dei casi corrisponde alla realtà delle cose. In questo stesso periodo un A. il Vogel (1905-1913) allievo di Bier, riprendeva il concetto di una debolezza connettivale intesa come una diminuita capacità di sostegno, e, con ricerche personali, dimostrava la frequente combinazione di ernie, ptosi viscerali, varici, lassità legamentosa, alterazioni scheletriche (coxa vara, ginocchio valgo e piede piatto), enfisema. Questi diversi quadri morbosi venivano riferiti ad un unico momento patogenetico: la insufficiente capacità di sostegno del connettivo, da riconoscersi come una generale anomalia costituzionale di tutto il tessuto. Questo lavoro assumeva particolare importanza perchè metteva in rilievo come i segni di una « debolezza connettivale » potessero ritrovarsi del tutto indipendentemente dalla « costituzione astenica » e pertanto come fosse erroneo identificare, come avveniva sotto la suggestione del lavoro di Stiller, l'una con l'altra.

Nello studio di Vogel si è cercato di delineare per la prima volta, sia pure con le limitazioni imposte dalle conoscenze dell'epoca, il concetto e i limiti di un raggrup-

pamento nosologico avente come momento patogenetico essenziale una ridotta capacità di sostegno del connettivo.

L'osservazione clinica consentiva continuamente il rilievo di alcune associazioni morbose già rilevate da Vogel: Kashimura trova «sorprendentemente spesso la esistenza di ernia e varici»; Miyauchi osserva con grande frequenza nei varicosi il piede piatto, e Jacquelin riferisce il piede piatto, le ernie, le varici e le ptosi viscerali ad una «diffusa distrofia osseo-connettivale». L'associazione di queste stesse forme morbose poteva facilmente essere osservata anche nei famigliari dei pazienti, così che, secondo Hanhart, si doveva ammettere una debolezza connettivale ereditaria. Uguale punto di vista veniva sostenuto da K. H. Bauer e da W. Bode a proposito dell'abito astenico di Stiller, sebbene, come abbiamo detto, i due concetti, debolezza connettivale e costituzione astenica non siano da identificarsi.

Il problema di una «displasia connettivale» fu di nuovo, e acutamente, riproposto da Curtius (1928-1935) in base alle sue osservazioni sul sistema venoso, che condussero alla formulazione dello «status varicosus». Come è noto con questo termine l'A. raggruppa manifestazioni molteplici a carico delle vene e dei capillari che vanno dalle varici degli arti inferiori alle teleangiectasie, dalle emorroidi al varicocele e ai nevi vascolari, dagli angiomi senili alle epistassi giovanili recidivanti. Anche la teleangiectasia emorragica ereditaria di Osler rientrerebbe nello status varicosus. Alla base di questo Curtius pone, riprendendo un vecchio concetto di Kramer, una displasia ereditaria generalizzata del connettivo, in particolare delle pareti venose. Il frequente rilievo nei portatori di status varicosus di ernia e di piede piatto sembra confermare una tale impostazione teoretica.

Sono ben note le polemiche sul valore dei dati raccolti da Curtius e dai suoi coll. (polemica che particolarmente aspra si svolse con il Siemens e con il suo allievo Beek) per cui anche alcuni valorosi genetisti, quale il Weitz e il Lenz, giunsero a negare l'esistenza di uno status varicosus. Vedremo tuttavia che dal complesso dei dati raccolti successivamente e, in specie dall'impostazione del problema in una luce più ampia, la concezione di Curtius risulta confermata nelle sue linee essenziali. Giova ancora una volta rilevare come lo status varicosus non si identifichi affatto con l'abito astenico, apparendo la loro associazione una pura casualità.

Da questa rassegna della letteratura sembra giustificato concludere che il concetto di una debolezza connettivale, nel senso di una ridotta capacità funzionale di sostegno, è stato continuamente sentito dai clinici, per quanto vagamente tratteggiato, e molte volte variamente espresso. L'abito astenico di Stiller non ne rappresenta affatto, come potrebbe sembrare, la sintesi concettuale ma ne costituisce una deviazione ideologica che, se in alcuni casi può essere aderente alla realtà dei fatti, in linea generale corrisponde ad una costruzione teoretica che le ulteriori conoscenze non hanno confermato.

Sebbene il concetto di debolezza connettivale corrispondesse alla osservazione dei fatti, tuttavia rimaneva ai margini della medicina scientifica, perchè frutto più di una impressione clinica che di una documentata ricerca.

Soprattutto ne rimanevano ignorati gli eventuali fattori favorenti od ostacolanti,

i rapporti con determinate forme morbose spesso associate, l'importanza della predisposizione ereditaria.

Del tutto recentemente Lunedei (1954) ha nuovamente riproposto il problema della alterata funzione di sostegno del connettivo, ponendolo alla luce delle recenti conoscenze sulla fisiopatologia dei connettivi e sui loro meccanismi di regolazione, in particolare sui meccanismi endocrini.

Secondo la nuova concezione di Lunedei, nel quadro di una diffusa labilità connettivale, rientrano, oltre tutte quelle manifestazioni già avvicinate da tempo e costituenti nel loro insieme lo status varicosus di Curtius, anche l'osteoporosi idiopatica di Albright e soprattutto l'artrosi genuina o artrosi malattia. È nato così, delineato da Lunedei, un grande complesso nosologico che va dalle varici alle ernie, dalle teleangiectasie alle ptosi viscerali, dal rilasciamento diaframmatico alla osteoporosi di Albright, dagli stati di lassità legamentosa alla artrosi e a quelle sindromi emorragiche angiopsattirosiche-ipotoniche-angiectasiche, di solito non accompagnate da difetti dell'emostasi, che hanno la loro espressione clinica nell'epistassi giovanile recidivante (e nei suoi equivalenti) e nell'ecchimosi spontanee. Evidentemente per l'ampiezza assunta da tale complesso il termine di status varicosus risulta inesatto, venendo ad esprimere solamente una parte del tutto. Per tale complesso che riconosce il suo momento patogenetico in una diffusa labilità dei tessuti di origine mesenchimale, Lunedei ha proposto il termine di mesenchimosi o di stato mesenchimosico.

Noi rimandiamo ai lavori di Lunedei per tutti i dati culturali che giustificano una tale impostazione nosologica. In questo nostro lavoro vogliamo solamente portare alcuni elementi, frutto di indagine clinica, che, ci sembra, possano ulteriormente giustificare il raggruppamento di queste diverse forme morbose, ed in particolare dell'artrosi malattia, nello stato mesenchimosico.

Criteri informativi della ricerca e criteri diagnostici

CRITERI INFORMATIVI

Come abbiamo accennato lo scopo di questo studio è quello di ricercare se esista una disposizione individuale e familiare, come caratteristica ereditaria, ad alcune manifestazioni morbose, che, comunemente, vengono riportate ad una diminuita capacità del connettivo, o meglio dei tessuti di origine mesenchimale, nella loro funzione di sostegno.

Una labilità connettivale diffusa può condizionare molteplici quadri clinici, molti dei quali, per l'influenza di fattori favorenti sono presenti solamente in determinati periodi della vita (prepubertà, fase sessuale attiva della donna, presenilità etc.). Ad esempio la tendenza puramente angiectasica, manifestantisi nella giovinezza con l'acrocianosi sopramalleolare tende molte volte ad attenuarsi e talvolta a scomparire dopo la crisi puberale, mentre, al contrario, le ecchimosi spontanee si fanno evidenti solamente in fase sessuale attiva. Altrettanto avviene per alcuni tipi di lassità legamentosa, quale il ginocchio valgo dei giovani maschi che può attenuarsi e scomparire del tutto dopo la crisi puberale.

Evidentemente il ricordo anamnestico di simili evenienze può risultare straordinariamente difficile anche per il paziente, oltre che per i suoi familiari. Così ci è apparso infatti in alcune indagini preliminari. Ci è sembrato perciò necessario basare la ricerca su alcuni quadri morbosi, che, pur essendo di facile osservazione e di facile ricordo per il paziente e per i suoi familiari, tuttavia ci permettessero nello stesso tempo una visione abbastanza ampia delle possibili espressioni dello stato mesenchimosico. È stata pertanto omessa la ricerca della acrocianosi e della tendenza alle sole teleangiectasie. Abbiamo tralasciato inoltre alcuni rilievi quali le strie atrofiche cutanee, la scoliosi giovanile essenziale, alcune deformità degli arti inferiori, come il piede piatto, il ginocchio valgo, la coxa vara, che, oltre a presentare difficoltà di rilievo anamnestico, possono essere espressione anche di momenti patogenetici diversi non aventi alcun rapporto con una lassità connettivale. Abbiamo infatti osservato in indagini preliminari come le strie atrofiche possono ritrovarsi, oltre che in soggetti portatori di una labilità connettivale, anche in soggetti senza alcun altro segno di questa, come conseguenza di situazioni fisiopatologiche diverse, esprimendosi tutte, in ultima analisi, attraverso un accelerato catabolismo o un deficiente anabolismo della fibra collagena. Inoltre la stessa coxa vara ed il piede piatto possono essere espressione di malformazioni congenite ereditarie (*status dysraphicus*) del tutto indipendenti dalla mesenchimosi. Purtroppo non è stato neppure possibile rilevare la osteoporosi idiopatica di Albright, perchè avremmo dovuto in tal caso sottoporre ad esame radiologico tutti i soggetti esaminati ed i loro familiari, il che per motivi diversi non è stato possibile. Altrettanto può dirsi per l'accertamento sicuro delle ptosi viscerali.

Da parte di alcuni AA., in particolare il Vogel, l'enfisema polmonare essenziale è stato considerato una delle molteplici manifestazioni di debolezza connettivale, al pari delle varici o delle ernie. Sarebbe stato pertanto giustificato prenderlo in considerazione quale espressione di uno stato mesenchimosico. Tuttavia alcune nostre ricerche preliminari sembrano indicare che l'enfisema polmonare essenziale presenta un comportamento relativamente autonomo nei riguardi dell'associazione individuale con altre manifestazioni mesenchimosiche, sì che, pur sembrando lecito il suo inquadramento nella diatesi mesenchimosica, non appare giustificato considerarlo sullo stesso piano degli altri quadri mesenchimosici.

Abbiamo pertanto preferito rinviare ad uno studio successivo il problema dell'enfisema polmonare essenziale, data la sua figura peculiare. Ci siamo pertanto limitati a considerare quale espressione di uno stato mesenchimosico l'artrosi, l'ernia, le varici e le sindromi di fragilità venulare, cioè l'espitassi giovanile recidivante e le ecchimosi spontanee. Noi sappiamo di aver in tal modo arbitrariamente ristretto il concetto di mesenchimosi, ma ci siamo sentiti autorizzati a ciò perchè ci è sembrato che la ricerca potesse essere condotta con criterio molto più sicuro.

CRITERI DIAGNOSTICI

In una indagine genetica è di fondamentale importanza stabilire una esatta diagnosi della forma morbosa in esame. Molte delle vecchie ricerche genetiche sono attualmente prive di significato per la non chiara e talvolta erronea formulazione diagnostica, come l'evolversi delle conoscenze ha successivamente messo in evidenza. Questo vale in particolar modo per l'artrosi, quadro morboso, fino a qualche decennio confuso con le forme articolari croniche infiammatorie. Deve essere inoltre tenuto presente che spesso l'artrosi è una sindrome clinica, che trae il suo determinismo patogenetico da momenti profondamente diversi: si può infatti avere una artrosi sia per lesioni chiaramente acquisite (traumi, fratture, necrosi ossee) sia per malformazioni, condizionate a loro volta da fattori genetici o paratipici. Lo studio genetico dell'artrosi è reso molto difficile anche perchè questa ha alla sua base una condizione che è presente nella quasi totalità degli uomini, progrediente con lo svolgersi della vita e che è nel destino di ognuno, la artrosi della senescenza. Evidentemente non è questa la artrosi che interessa la nostra ricerca, ma la « artrosi malattia » che si differenzia dalla « normale artrosi della senescenza » per la intensità, la precocità, e spesso la sistematicità del processo. L'essenza della distinzione fra artrosi malattia e la normale artrosi della senescenza sta non solo nella presenza di fenomeni osteo-poietico-reattivi, ma anche nella maggior gravità dei fenomeni regressivi e degenerativi della cartilagine relativamente all'età del soggetto (Lunedei).

Sebbene la nostra Scuola respinga il concetto di coloro che parlano di malattia artrosica solamente quando in corso di artropatia deformante si ha la cosiddetta « esterizzazione clinica » e chiamano artrosi della senescenza ogni forma di artrosi deformante anatomico-radiologica, clinicamente silente, tuttavia per la impossibilità pratica di sottoporre ad esame radiologico tutti i soggetti interessati nella nostra indagine, ci siamo dovuti limitare a prendere in considerazione solamente quei soggetti che presentavano l'artrosi con « esterizzazione clinica » o « artrosi clinicamente manifesta ».

Poichè lo scopo della nostra indagine è quello di ricercare se alcune entità anatomico-cliniche quali l'artrosi, le varici, le ernie, alcune manifestazioni di fragilità venulare riconoscano un comune fattore genetico condizionante la diffusa labilità connettivale che è alla base del raggruppamento stesso, potrebbe sembrare ingiustificato assumere come espressione di tutta l'artrosi solamente quelle forme di artrosi clinicamente manifesta, ove accanto al fattore puramente degenerativo riveste importanza il fattore flogistico-reattivo. Prendendo in considerazione solamente l'artrosi dolorosa ci può essere fatta l'obiezione che la correlazione possa interessare solo questa forma di artrosi e non tutte le altre artrosi clinicamente silenti. Tuttavia siccome in una precedente ricerca abbiamo escluso un rapporto genetico fra forme degenerative e forme reumatiche (Neri Serneri e Bartoli) ne deriva che se il rapporto di cui sopra esiste deve essere basato sulla manifestazione degenerativa, e quindi valido anche per tutte le artrosi non dolorose.

L'impossibilità di sottoporre ad indagine radiologica riguardava soprattutto i parenti dei probandi, mentre la maggior parte di quest'ultimi sono stati esaminati

anche radiologicamente. Tuttavia allo scopo di mantenere uniforme il criterio diagnostico, anche per questi soggetti la diagnosi di artrosi veniva posta non in base all'esame RX ma in base a quello clinico. Anche il fatto che molte volte non esiste una stretta correlazione fra dolore e quadro radiologico — come già da tempo era noto e come recentemente è stato raffermato da Hussar e Guller per quanto riguarda i rapporti fra spondilosi e dolore vertebrale — non ci sembra che costituisca una obiezione valida, poichè è ben noto che le fasi precoci del processo artrosico non sono radiologicamente visibili, pur potendosi avere già una discreta sintomatologia clinica. La negatività dell'esame radiologico infatti non esclude un processo artrosico (Abrams). Per queste considerazioni abbiamo ritenuto che un accurato esame clinico fosse sufficiente, anche in mancanza della conferma radiologica, per la diagnosi di artrosi.

Un altro punto sul quale vogliamo richiamare l'attenzione riguarda i rapporti fra artrosi dolorosa ed epistassi. In un precedente lavoro abbiamo¹ messo in evidenza come circa il 50% dei soggetti con reumatismo acuto primario soffrano di epistassi recidivante e come tale epistassi non sia da ritenersi espressione di uno stato mesenchimatoso, ma appaia legata ad alcune ignote caratteristiche della reattività individuale, verosimilmente favorevoli l'insorgenza del reumatismo stesso. Dato che abbiamo considerato come « artrosici » solamente quei soggetti con artrosi dolorosa, cioè quei soggetti ove accanto al fattore degenerativo, che è alla base dell'artrosi, esiste uno stato di variata reattività tissulare che condiziona l'aspetto flogistico-doloroso dell'artrosi stessa, si potrebbe pensare che il rapporto, in atto o anamnestico fra epistassi e artrosi non sia tanto fra epistassi e fondamento degenerativo dell'artrosi, quanto fra epistassi e disreattività tissulare. A questo scopo abbiamo condotto una breve indagine preliminare per evidenziare con quale incidenza si presenta l'epistassi giovanile recidivante nei soggetti con segni radiologici certi di artrosi, ma senza alcuna sintomatologia clinica. Sono stati esaminati a questo scopo 42 uomini e 25 donne di età compresa fra i 25 e i 55 anni. In tutti questi soggetti, in assenza di ogni sintomatologia clinica un esame radiologico del rachide cervicale e lombosacrale, dell'articolazione dell'anca, del ginocchio e della spalla, avevano messo in evidenza chiare note di artrosi. In questo gruppo di soggetti noi abbiamo osservato che l'epistassi giovanile recidivante compare pressochè con la stessa incidenza con la quale si presenta nei soggetti con artrosi dolorosa. Su 42 uomini con artrosi, venti avevano sofferto di epistassi (47,6%). Fra le donne questa compariva con una incidenza minore, tuttavia dello stesso valore di quello con la quale si presenta nei soggetti con artrosi dolorosa; sei donne su 25 (24%) soffrivano di epistassi. La diversità di incidenza nei due sessi è dovuta al fatto che nella donna sono molto più frequenti le ecchimosi spontanee che la epistassi recidivante. Questa breve indagine ci permette di ritenere che l'epistassi giovanile recidivante nei soggetti con artrosi dolorosa non è legata alla componente flogistica dell'artrosi, ma alla componente degenerativa di

¹ NERI SERNERI G. G. e BARTOLI V.; Sul significato di una pregressa epistassi giovanile recidivante nei soggetti con reumatismo acuto primario. In corso di stampa su Riv. Clin. Med., 1957.

questa, poichè se così non fosse noi avremmo dovuto osservare l'epistassi prevalere di gran lunga nei soggetti con artrosi dolorosa.

Passiamo adesso a precisare dettagliatamente i criteri diagnostici da noi seguiti nella presente ricerca.

1. *Artrosi*. Premessa una accurata diagnosi differenziale con altre forme reumatiche noi abbiamo considerato come « artrosici » quei soggetti che presentavano a) scroscio articolare chiaramente dimostrabile; b) dolore con le peculiari caratteristiche del dolore per artrosi (comparsa al risveglio, senso di legatura, comparsa con il movimento, attenuazione con il riposo etc.); c) riduzione funzionale, di entità variabile, delle articolazioni colpite; d) impegno di almeno due articolazioni, e ciò allo scopo di escludere tutte quelle forme di « artrosi sintomatiche » che il più spesso sono monoarticolari.

2. *Varici*. Venivano considerati come « varicosi » quei soggetti che fossero stati portatori di uno o più dei seguenti segni dello status varicosus di Curtius: flebectasie cutanee ravvicinate, flebectasie subcutanee e varicose, varicocele. I soggetti portatori di sole emorroidi non sono stati presi in considerazione per la difficoltà di poter escludere, specialmente dal punto di vista anamnestico, la evenienza di emorroidi sintomatiche.

3. *Ernie*. Abbiamo considerato come erniosi tutti quei soggetti che presentavano una ernia esterna evidente, in qualunque sua localizzazione. È necessario far osservare che nella grandissima maggioranza si trattava di ernie inguinali e femorali, assai rare essendo le ernie ombelicali e del tutto eccezionali gli altri tipi di ernie.

4. *Sindromi di fragilità venulare*. Con questo termine abbiamo voluto intendere quel complesso di manifestazione emorragiche da microangiopsatiosi venulare (talvolta venulare e capillare) con o senza tendenza microangiopotonica e microangiectasica, da Lunedei chiamate sindromi venulari (angiopsatiosi venulare intermittente) delle quali sono prototipi clinici l'epistassi recidivante anteriore (epistassi giovanile recidivante), prevalente nei maschi in fase prepuberale, e le ecchimosi spontanee, sole o accompagnate da epistassi recidivante. Quest'ultime quasi esclusive della femmina tendono a manifestarsi dopo la crisi puberale, in fase sessualmente attiva.

Raccolta dei dati

Nella presente indagine si è proceduto in un primo tempo all'esame clinico di 600 soggetti scelti per uno dei quadri morbosi considerati e successivamente alla ricerca familiare su 166 famiglie ottenute da altrettanti probandi meschimosici. Contemporaneamente si procedeva ad analoga indagine su soggetti e famiglie di controllo.

1. *Soggetti con manifestazioni mesenchimosiche*

Questo gruppo è costituito da 600 soggetti, 297 uomini e 303 donne ricoverati negli Istituti di Patologia Medica, di Semeiotica Medica e di Patologia Chirurgica della nostra Università, nonché nella divisione chirurgica dell'Arcispedale di S. Maria Nuova diretta del Prof. G. Mangione.² Dei soggetti in esame 142 soffrivano di artrosi clinicamente manifesta, 220 di varici, 148 di ernia e 90 di manifestazioni di fragilità venulare (ecchimosi spontanee ed epistassi giovanile recidivante).

Poichè i quadri morbosi da noi studiati tendono a comparire e ad accentuarsi con il progredire dell'età, la nostra indagine è stata limitata a soggetti di età inferiore ai 60 anni. Per brevità e per maggior chiarezza riportiamo per ogni gruppo in esame la distribuzione per età dei soggetti all'epoca della nostra indagine.

Tabella 1 A
Distribuzione per età dei 600 soggetti con mesenchimosi (uomini)

	0-20	%	21-30	%	31-40	%	41-50	%	51-60	%	Totale
Artrosi	—	—	4	5,5	11	15,2	30	41,6	27	37,5	72
Varici	—	—	5	5,5	11	12,2	36	40,0	38	42,2	90
Ernia	4	3,8	12	11,4	15	14,2	32	30,4	42	40,0	105
Manif. frag. ven.	30	100	—	—	—	—	—	—	—	—	30
Totale	34	11,4	21	7,0	37	12,4	98	32,9	107	35,8	297

Tabella 1 B (donne)

	0-20	%	21-30	%	31-40	%	41-50	%	51-60	%	Totale
Artrosi	—	—	6	8,5	17	24,4	29	41,4	18	25,7	70
Varici	2	1,5	12	9,2	21	16,1	38	29,2	57	43,8	130
Ernia	—	—	1	2,3	9	20,9	15	34,9	18	41,8	43
Manif. frag. venulare	3	5,0	13	21,6	15	25,0	29	48,3	—	—	60
Totale	5	1,6	29	9,5	62	20,4	114	37,6	93	30,6	303

2. *Famiglie di probandi con mesenchimosi*

Sono state esaminate 166 famiglie i cui probandi facevano parte del gruppo precedente. Le famiglie sono state scelte basandosi sul fatto che risiedevano in Firenze.

In questo studio venivano esaminati il probando, i suoi figli, fratelli, genitori e

² Ringraziamo vivamente il Prof. A. Severi, Direttore dell'Istituto di Patologia Chirurgica ed il Prof. G. Mangione, Primario della Divisione Chirurgica dell'Arcispedale di S. Maria Nuova per averci facilitato nella ricerca.

nei limiti del possibile i fratelli dei genitori ed i nonni sia materni che paterni. Abbiamo escluso da questo studio tutte quelle famiglie nelle quali non potemmo accertare con sicurezza nei genitori e nei fratelli l'esistenza dei quadri morbosi in esame, poichè il metodo impiegato nel calcolo genetico (metodo di Lenz-Hogben) tiene conto esclusivamente dei genitori e dei fratelli del probando. Nei limiti del possibile i familiari del probando venivano esaminati durante il periodo del ricovero del paziente stesso, altrimenti si procedeva ad una visita a domicilio, onde raccogliere una accurata anamnesi e procedere ad un esame clinico dei familiari presenti.

Per i parenti deceduti o per quelli che non fu possibile esaminare, la diagnosi veniva formulata sulla base di una sicura anamnesi. Se in alcuni casi, in special modo per i nonni o per i collaterali ascendenti non si poteva giungere ad una raccolta esauriente dei dati, il soggetto o i soggetti in esame non venivano considerati nell'elaborazione statistica. Nell'indagine familiare anamnestica e nell'esame clinico veniva ricercata oltre la presenza di manifestazioni mesenchimose anche di malattie reumatiche (reumatismo acuto primario e reumatismo cronico primario).

Riportiamo nella tavola seguente la distribuzione per età dei 166 probandi.

Tabella 2 A
Distribuzione per età dei 166 probandi mesenchimosici (uomini)

	0-20	%	21-30	%	31-40	%	41-50	%	Totale
Artrosi	—	—	2	6,4	11	35,5	18	58,0	31
Varici	—	—	1	6,6	6	40,0	8	53,3	15
Ernia	—	—	2	10,5	10	52,6	7	36,8	19
Manif. frag. venulare	30	100	—	—	—	—	—	—	30
Totale	30	31,5	5	5,2	27	28,3	33	34,7	95

Tabella 2 B (donne)

	0-20	%	21-30	%	31-40	%	41-50	%	Totale
Artrosi	—	—	3	6,9	17	39,5	23	53,4	43
Varici	—	—	2	13,3	7	46,5	6	40,4	15
Ernia	—	—	1	7,7	6	46,1	6	46,1	13
Manif. frag. venulare	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Totale	—	—	6	8,4	30	42,2	35	49,3	71

3. *Soggetti di controllo*

Questo gruppo comprende due serie di controllo:

a) una serie di 600 soggetti ricoverati nell'Istituto di Patologia Medica nel periodo Novembre 1954-Febbraio 1956. Questi pazienti ricoverati per le malattie

più diverse venivano interrogati ed esaminati per accertare l'esistenza di artrosi, di varici, di ernia e di manifestazioni di fragilità venulare, allo scopo di stabilire con sufficiente approssimazione l'incidenza dei quadri morbosi in esame nella popolazione generale. L'età dei pazienti oscillava dai 20 ai 60 anni.

Tabella 3
Distribuzione per età dei 600 soggetti di controllo

	20-40	%	31-40	%	41-50	%	51-60	%	Totale
♂	37	12,3	56	18,6	117	39,0	90	30,0	300
♀	42	14,0	60	20,0	105	35,0	93	31,0	300

b) una serie di 100 famiglie per un totale di 1133 soggetti (esclusi i probandi) ottenute partendo da 100 individui ricoverati in Patologia Medica (50 uomini e 50 donne). Si sceglievano quei pazienti che non presentavano nessuna delle manifestazioni considerate. L'indagine è stata condotta seguendo gli stessi criteri che ci hanno guidato nella raccolta dei dati nelle famiglie mesenchimosiche. La distribuzione per età di tali probandi è riportata nella tavola seguente.

Tabella 4
Distribuzione per età dei 100 probandi delle famiglie di controllo

	20-30	%	31-40	%	41-50	%	51-60	%	Totale
♂	6	12	25	50	17	34	2	4	50
♀	9	18	31	62	10	20	—	—	50

Pertanto nel suo complesso il materiale in esame appare sufficientemente omogeneo in quanto sia i soggetti mesenchimosici e le loro famiglie sia i soggetti di controllo e le loro famiglie risiedevano nella stessa zona, appartenevano alle stesse classi sociali, ed erano uniformemente distribuiti per sesso e per età.

ATTENDIBILITÀ DEI DATI

La metodica da noi seguita nella raccolta dei soggetti di controllo può dar luogo a qualche irregolarità nel rilievo dei dati.

Infatti l'incidenza dei singoli quadri morbosi calcolata nel nostro materiale può discostarsi in parte da quella ricavata da un campione ideale.

Questo per il fatto che in qualsiasi centro di studio si verifica una particolare concentrazione di forme morbose in relazione con l'orientamento di ricerca ivi esistente. È possibile pertanto che nell'Istituto di Patologia Medica dal quale sono stati tratti i soggetti di controllo si abbia una maggior concentrazione di malati con artrosi ed una minore concen-

trazione di soggetti con ernia, soprattutto per il fatto che la terapia di quest'ultima è prettamente chirurgica. Tuttavia poichè si tratta di valori comparativi e non di valori assoluti, l'aver rilevato una più alta incidenza di artrosi nei soggetti di controllo, non pregiudica, anzi rafforza le conclusioni derivanti da questa ricerca.

La incidenza di ernia, che può sospettarsi inferiore al reale, potrebbe infirmare le conclusioni derivanti dal calcolo statistico: tuttavia poichè l'incidenza da noi rilevata è assai vicina a quella osservata nei familiari di controllo e poichè la differenza di incidenza da noi osservata fra il gruppo dei probandi mesenchimosici ed il gruppo di controllo è notevolmente elevata, riteniamo che l'assumere tale valore come espressione della diffusione dell'ernia nella popolazione generale non infirmi le nostre conclusioni.

Analisi statistica

Per stabilire l'eventuale associazione dei diversi quadri morbosi in esame e la significatività statistica di questa, ricercheremo la diversa incidenza di ognuna delle varie manifestazioni mesenchimosiche in ciascun gruppo di soggetti, confrontandola con quella che è la diffusione di queste manifestazioni nella popolazione generale.

A) *Probandi con artrosi clinicamente manifesta*

Questo gruppo comprende 142 soggetti di cui 72 uomini e 70 donne di età oscillante dai 20 ai 60 anni. Come già detto precedentemente sono stati volutamente esclusi i soggetti sopra i 60 anni. L'inizio della sintomatologia soggettiva variava da un minimo di alcuni mesi (4-6 mesi) ad un massimo di 10-12 anni. La distribuzione per età dei soggetti di questo gruppo è stata illustrata precedentemente nelle tabelle 1a e 1b.

Riportiamo nella tabella seguente l'età d'insorgenza della sintomatologia artrosica.

L'artrosi clinicamente manifesta appare nella grande maggioranza dei casi, sia nel maschio che nella femmina associata con almeno una delle altre manifestazioni della mesenchimosi. Dei 72 maschi, 63 (87%) presentavano l'artrosi in combinazione varia con gli altri quadri morbosi.

Tabella 5
Età di manifestazione dell'artrosi nei 142 soggetti esaminati

	N. sogg. fino a 20	21-25%	26-30%	31-35%	36-40%	41-45%	46-50%	51-55%	56-60%	
♂	72	—	2 2,7	4 5,5	7 9,9	9 12,7	15 20,8	18 25,0	10 13,8	7 9,9
♀	70	—	1 1,4	6 8,5	7 10,0	11 15,7	9 12,8	19 29,1	16 22,8	2 2,8
Totale	142	—	3 2,1	10 7,0	14 9,8	20 14,0	24 16,9	37 26,0	26 18,3	9 6,3

L'associazione più frequentemente osservata è stata quella artrosi-varici-epistassi, con una incidenza percentuale del 19% (14 soggetti su 72), mentre le combinazioni artrosi-ernia-epistassi e artrosi-varici-ernia-epistassi sono risultate le meno frequenti essendo state

riscontrate ciascuna soltanto in 5 soggetti su 72 (6,9%). Nei maschi non sono mai state osservate ecchimosi spontanee.

Nelle donne l'artrosi clinicamente manifesta risultava combinata con almeno un'altra manifestazione mesenchimosa in 66 soggetti su 70 per una incidenza del 94%.

La combinazione più frequente era costituita da artrosi-varici-manifestazioni di fragilità venulare (23 casi su 70 pari al 32,8%). La combinazione meno frequente è risultata artrosi-ernia con 2 casi su 70 (2,8%).

In entrambi i sessi, e più spiccatamente nelle donne, la combinazione più frequente è pertanto quella dell'artrosi con le varici e con le manifestazioni di fragilità venulare.

Nella tabella 6 vengono riportati dettagliatamente i vari tipi di associazione.

B) *Probandi con varici*

Questo gruppo comprende 220 soggetti di cui 90 uomini e 130 donne, tutti di età inferiore ai 60 anni. La distribuzione per età di questo gruppo di pazienti è riportata nelle tabelle 1a e 1b.

Le varici appaiono nella grande maggioranza dei casi, sia nei maschi che nelle femmine combinate con una o più manifestazioni mesenchimose.

Dei 90 maschi, 82 (91,2%) presentavano le varici in combinazione varia con gli altri quadri morbosi. La combinazione più frequentemente osservata era costituita da varici-artrosi presente in 19 soggetti per una incidenza del 21%. Con frequenza lievemente inferiore si aveva la associazione varici-epistassi (17%) e varici-artrosi-epistassi (15,5%).

Anche nelle donne le varici appaiono quasi sempre combinate con altre manifestazioni: infatti solamente 12 soggetti (9,2%) presentavano le sole varici. In questo gruppo l'associazione di gran lunga più frequente è rappresentata da varici-artrosi-manifestazioni di fragilità venulare: più della metà dei casi (76 su 130 pari al 58%) apparteneva a questa combinazione. Rare erano invece le combinazioni varici-ernia (3%) e varici-manifestazioni di fragilità venulare (3%). Con frequenza maggiore si osserva invece la presenza in uno stesso soggetto della associazione varici-ernia-artrosi-manifestazioni di fragilità venulare (8,4%).

C) *Probandi con ernia*

Questo gruppo comprende 148 soggetti di cui 105 maschi e 43 femmine di età inferiore ai 60 anni. La distribuzione per età di questo gruppo di pazienti è riportata nelle tabelle 1a e 1b.

Nei maschi l'ernia tende a comparire da sola con una frequenza maggiore di quanto rilevato a proposito dell'artrosi e delle varici, infatti 18 dei 105 maschi presentavano solamente ernia (17%). Tuttavia va rilevato che anche in questo gruppo l'83% dei soggetti era portatore di una o più manifestazioni associate con ernia. L'associazione più frequentemente osservata è costituita da ernia-artrosi-varici-epistassi, cioè la combinazione di tutte e quattro le manifestazioni considerate: tale combinazione si aveva nel 24,7% dei casi.

Nelle donne contrariamente a quanto osservato per i maschi, soltanto tre volte su 43 (7%) l'ernia compare da sola, il più spesso essa appare combinata con artrosi e manifestazioni di fragilità venulare (17 soggetti su 43 pari al 39,5%). Tuttavia va rilevato che anche la combinazione di tutte e quattro le manifestazioni è presente in un numero elevato di casi (32%).

Tabella 6
Associazione dell'artrosi con le altre manifestazioni mesenchimistiche

Totale soggetti	Artrosi		Artrosi Vartici		Artrosi Emria		Artrosi ven. Man. frag. ven.		Artrosi Vartici		Artrosi Emria		Artrosi ven. Man. frag. ven.		Artrosi Vartici		Artrosi Emria		Artrosi ven. Man. frag. ven.		
	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%	
♂	72	9	13	12	16,6	8	11,1	12	16,6	7	9,7	14	19	5	6,9	5	6,9	5	6,9	7	10
♀	70	4	5,7	7	10	2	2,8	19	27,1	4	5,7	23	32,8	4	5,7	7	10	4	5,7	7	10
Totale	142	13	9,1	19	13,3	10	7,0	31	21,8	11	7,7	37	26	9	6,3	12	8,4	9	6,3	12	8,4

Artrosi sola 9,1%
 Artrosi combinata 90,9%.

Tabella 7
Età di manifestazione delle varici nei 220 soggetti esaminati

	N. sogg.	Età di manifestazione delle varici nei 220 soggetti esaminati									
		fino a 20%	21-25%	26-30%	31-35%	36-40%	41-45%	46-50%	51-55%		
♂	90	2	3	6	14	31	23	8	3	3,3	
♀	130	4	9	24	27	19	30	16	1	0,76	
Totale	220	6	12	30	41	50	53	24	4	1,8	

Tabella 8
Incidenza di associazione delle varici con le altre manifestazioni mesenchimatiche

Totale soggetti	Varici	%	Varici Artrosi	%	Varici Ernia	%	Varici Man. frsq. ven.	%	Varici Artrosi Ernia	%	Varici Artrosi Man. frsq. ven.	%	Varici Ernia Man. frsq. ven.	%	Varici Artrosi Ernia Man. frsq. ven.	%
♂	8	8,8	19	21,1	10	11,1	16	17,7	4	4,4	14	15,5	6	6,6	13	14,4
♀	12	9,2	23	17,6	4	3,0	5	3,0	—	—	76	58,4	—	—	11	8,4
Totale	20	9,0	42	19,0	14	6,3	20	9,0	4	1,8	90	40,9	6	2,7	24	10,9

Varici sole 9,0%
 Varici combinate 91,0%

Tabella 9
Età di manifestazione dell'ernia nei 148 soggetti esaminati

N. sogg.	fino a 20%	21-25%	26-30%	31-35%	36-40%	41-45%	46-50%	51-55%	56-60%									
♂	4	3,8	10	9,5	13	12,1	19	18,0	16	15,2	24	22,8	9	8,5	8	7,6	2	1,9
♀	—	—	2	4,6	5	11,6	6	13,9	7	16,3	11	25,5	6	13,9	3	6,9	3	6,9
Totale	4	2,7	12	8,1	18	12,1	25	16,8	23	15,5	35	23,6	15	10,1	11	7,4	5	3,3

D) *Probandi con manifestazioni di fragilità venulare*

Questo gruppo comprende 90 soggetti di cui 30 maschi e 60 femmine. L'analisi statistica tuttavia verrà condotta solamente sulle femmine, poichè i maschi, scelti in quanto sofferenti di epistassi giovanile recidivante, sono tutti di età inferiore ai 20 anni (poichè la epistassi recidivante tende a scomparire con il superamento della crisi puberale) e quindi non sono utilizzabili per il rilievo delle altre manifestazioni di lassità connettivale, che, di solito, insorgono più tardivamente. In questi soggetti invece è stata ugualmente condotta l'indagine familiare, allo scopo di ricercare nei parenti l'esistenza di manifestazioni mesenchimosiche.

Nelle 60 donne si è invece come al solito, provveduto al rilievo dei segni dello stato mesenchimosico.

È necessario ricordare brevemente che nella donna con l'instaurarsi della crisi puberale si verificano notevoli modificazioni dei fenomeni di fragilità venulare. Se in fase puberale il soggetto era sofferente di epistassi si osserva una attenuazione e talvolta una scomparsa dell'epistassi stessa, mentre si afferma la tendenza ecchimotica, cosicchè in donne sessualmente mature, come è per il nostro campione, uno stato di angiopsatirosi si esprime, di regola, con le ecchimosi spontanee e assai raramente con l'epistassi, che, se presente, è quasi sempre associata con le ecchimosi spontanee.

Pertanto in una donna sessualmente matura si osserva, di regola, o le sole ecchimosi spontanee o le ecchimosi spontanee associate ad epistassi, quasi mai la sola epistassi.

In base a quanto sopra noi abbiamo considerato, nelle donne, la tendenza ecchimotica, quale sola espressione di tutto lo stato di fragilità venulare.

Dobbiamo far notare che le ecchimosi spontanee sono state da noi trovate sempre associate ad altri segni della mesenchimosi (tranne in un caso ove si avevano esclusivamente ecchimosi ed epistassi), cosicchè a stretto rigore questo gruppo di soggetti non avrebbe ragione di essere mantenuto.

In un solo caso abbiamo osservato la sindrome di fragilità venulare non combinata (1,6%) mentre negli altri 59 casi (98,4%) questa era costantemente associata con una o più delle altre manifestazioni in esame. La combinazione più frequente è apparsa quella ecchimosi-artrosi-varici (60% dei casi). Nella tabella 11 vengono riportati dettagliatamente i vari tipi di associazione.

E) *Probandi di controllo*

Abbiamo fino adesso visto come le manifestazioni da noi prese in esame vengano il più spesso osservate fra loro variamente associate nello stesso soggetto. Tale associazione potrebbe tuttavia essere solamente espressione di casuale combinazione fra due entità morbose di per sè molto diffuse per cui l'associazione stessa non viene ad assumere alcun significato clinico patogenetico.

È necessario pertanto confrontare la frequenza con la quale le varie manifestazioni considerate si presentano nella popolazione generale e nel gruppo di soggetti in esame.

Come abbiamo accennato precedentemente tale incidenza è stata da noi calcolata su 600 soggetti ricoverati consecutivamente nell'Istituto di Patologia Medica. La tabella seguente illustra dettagliatamente l'incidenza delle varie manifestazioni in esame nella popolazione di controllo.

Tabella 10
Grado di associazione dell'ernia con le altre manifestazioni mesenchimatiche

Totale soggetti	Ernia		Ernia Artrosi		Ernia Vartici		Ernia Man. frag. ven.		Ernia Artrosi Man. frag. ven.		Ernia Vartici Man. frag. ven.		Ernia Artrosi Man. frag. ven.	
	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%
♂	18	17,1	7	6,6	16	15,2	9	8,5	14	13,3	8	7,6	7	6,6
♀	3	6,9	—	—	2	4,6	—	—	8	18,6	17	39,5	—	—
Totale	148	21	14,1	7	4,7	18	12,1	9	6,0	22	14,8	25	16,8	4,0

Ernia sola 14,1%.
 Ernia combinata 85,9%.

Tabella 11
Grado di associazione delle ecchimosi spontanee con le altre manifestazioni mesenchimatiche

Totale soggetti	Man. frag. ven.		Man. frag. ven. Artrosi		Man. frag. ven. Vartici		Man. frag. ven. Ernia		Man. frag. ven. Artrosi Ernia		Man. frag. ven. Vartici Ernia		
	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%		
♀	1	1,6	11	18,3	3	5,0	—	—	36	60,0	3	5,0	
	60	1	1,6	11	18,3	3	5,0	—	—	36	60,0	3	5,0

Manifestazioni di fragilità venulare sole 1,6%.
 Manifestazioni di fragilità venulare combinate 98,4%.

Tabella 12
Incidenza delle varie manifestazioni mesenchimosiche in 600 soggetti di controllo

Totale soggetti		Artrosi	%	Varici	%	Ernia	%	manif. frag. venulare	%
♂	300	29	9,6	14	4,6	11	3,6	34	11,3
♀	300	42	14,0	23	7,6	8	2,6	49	16,3
Totale	600	71	11,8	37	6,1	19	3,1	73	12,1

I dati riferiti nella tabella precedente hanno tuttavia solo valore relativo e non assoluto, poichè contengono un notevole errore di campionamento dovuto ad una maggiore concentrazione di casi di artrosi clinicamente manifesta nel nostro Istituto. (Vedi sopra « attendibilità dei dati »). Ci sembra pertanto opportuno, onde avere una stima il più possibile esatta dell'incidenza dei vari quadri morbosi, considerare insieme con questi 600 soggetti anche 1133 familiari ottenuti partendo da 100 probandi indenni da manifestazioni mesenchimosiche. La tabella seguente illustra i valori ottenuti sul totale di 1733 soggetti, i quali possono rappresentare più correttamente la popolazione generale.

Tabella 13
Incidenza delle manifestazioni mesenchimosiche nella popolazione generale (valore calcolato su 1733 soggetti di cui 1133 provenienti da 100 famiglie di controllo e 600 raccolti a caso)

Totale soggetti		Artrosi	%	Varici	%	Ernia	%	manif. frag. venulare *	%
♂	852	55	6,4	40	4,7	44	5,1	78	11,5
♀	881	79	8,9	59	6,7	23	2,6	99	14,9
Totale	1733	134	7,7	99	5,7	67	3,8	177	13,1

* Questi valori sono stati calcolati con esclusione di 382 sogg. appartenenti al gruppo nonni e coll. ascendenti.

Come risulta chiaramente dalle tavole riportate, la incidenza di ciascuna delle altre manifestazioni considerate, nei soggetti selezionati, rispettivamente per artrosi, per varici, per ernia e per fragilità venulare, appare di gran lunga maggiore rispetto a quella osservata nella popolazione di controllo. La differenza, statisticamente significativa, fra la incidenza osservata nella popolazione generale e in quella selezionata, è fortemente dimostrativa per l'esistenza di un fattore comune, responsabile della frequente associazione in uno stesso soggetto delle manifestazioni considerate.

CONSIDERAZIONI RIASSUNTIVE

L'analisi statistica dei nostri dati ci permette di trarre alcune conclusioni che possono così essere brevemente riassunte.

1. L'artrosi, le varici, le ernie e le sindromi di fragilità venulare appaiono fra loro

dissociate solo in una piccola percentuale dei casi, nella grandissima maggioranza sono variamente combinate fra loro in un medesimo soggetto (sia questa una combinazione in atto che anamnestic).

2. La loro associazione è statisticamente significativa poichè supera di gran lunga l'incidenza di ciascuna di queste stesse forme nella popolazione generale. Questo esclude che l'associazione sia dovuta ad una pura casualità.

Tabella 14
Grado di associazione in rapporto all'età del soggetto al momento della indagine

Gruppi di età	Una manifest.		Due manifest.		Tre manifest.		Quattro manifest.		Totale sogg. *
	N° sogg.	%	N° sogg.	%	N° sogg.	%	N° sogg.	%	
Fno a 20 a.	6		3		—		—		9
21-30	4	8,0	23	46,0	18	36,0	5	10,0	50
31-40	5	5,5	39	39,3	43	43,4	12	12,1	99
41-50	13	6,1	53	25,0	107	50,4	39	17,9	212
51-60	17	8,5	66	33,0	82	41,5	35	17,5	200
Totale	45	7,8	184	32,2	250	43,8	91	15,9	570

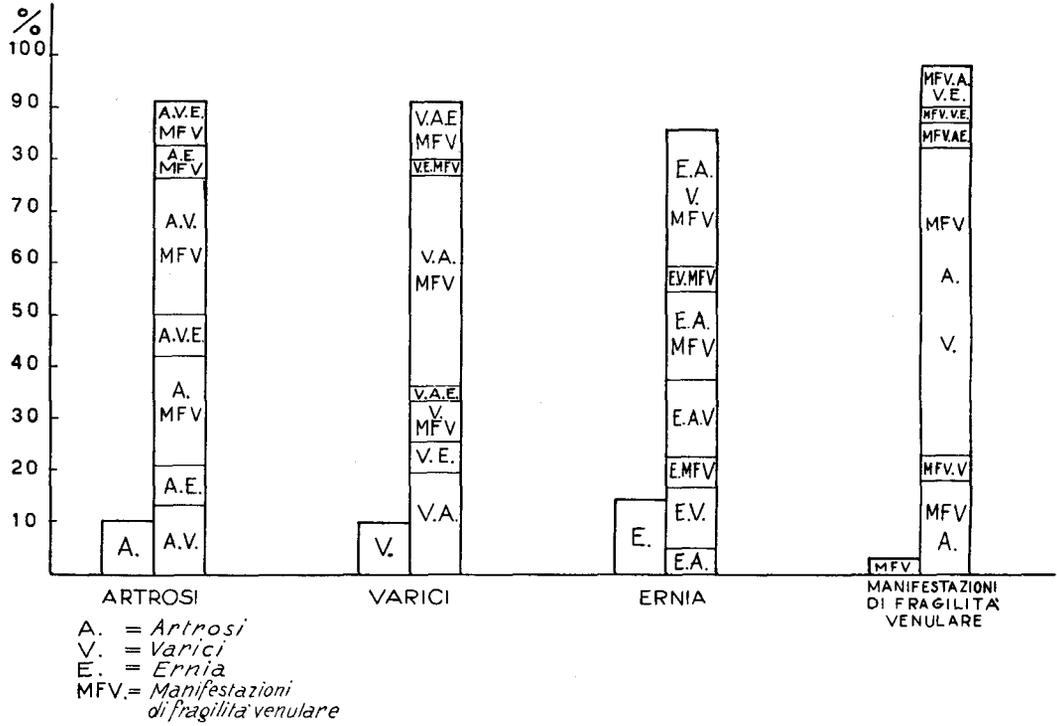
* Sono stati esclusi 30 soggetti con epistassi recidivante tutti in età inferiore ai 20 anni.

Come si può rilevare dalla tabella 14 il grado di associazione non è in rapporto all'invecchiamento del soggetto. Se infatti così fosse noi dovremmo trovare, procedendo progressivamente verso le età più avanzate, un progressivo aumento di frequenza delle combinazioni a tre e a quattro termini, che non si verifica.

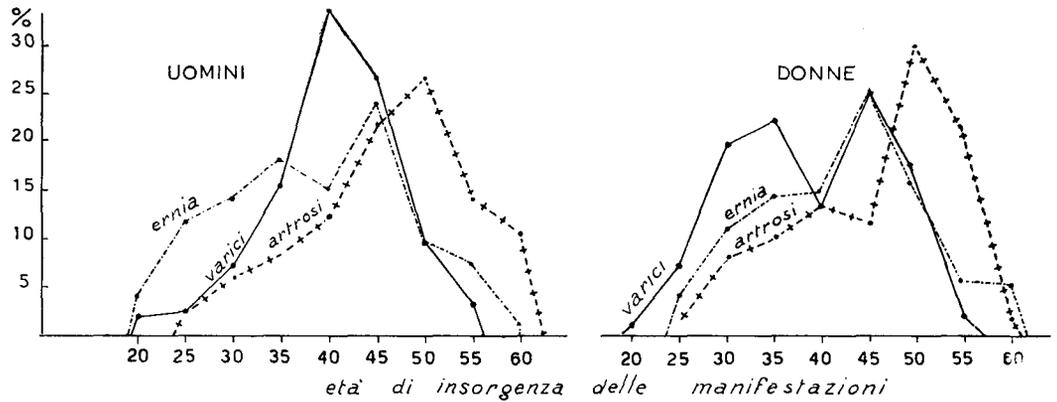
Tabella 15
Frequenza delle combinazioni a due

	Uomini			Donne		
	N° soggetti	Soggetti malati	%	N° soggetti	Soggetti malati	%
Artrosi - Varici	267	128	47,9	303	225	74,3
Artr. Manif. frag. venul.	267	97	32,5	303	226	74,5
Varici - Manif. frag. ven.	267	106	39,7	303	180	59,4
Artrosi - Ernia	267	103	38,6	303	75	24,7
Varici - Ernia	267	108	40,4	303	56	18,4
Ernia - Manif. frag. ven.	267	77	28,8	303	62	20,4

Da notare inoltre una progressiva diminuzione, dai 20 ai 50 anni, della incidenza di soggetti presentanti due manifestazioni, diminuzione che coincide con un aumento percentuale dei soggetti con tre manifestazioni. Tale fenomeno tuttavia si arresta al 50° anno indicando così che la comparsa di più manifestazioni non è in rapporto all'invecchiamento, ma a determinati fattori che agiscono in alcuni periodi della vita.



Tav. I. Grado di associazione delle singole forme mesenchimiche



Tav. II

3. Le combinazioni più frequenti appaiono essere quelle artrosi-varici, artrosi-sindromi da fragilità venulare e artrosi-varici-sindromi da fragilità venulare.

4. È da rilevare il fatto che il 50% dei maschi artrosici ha sofferto o soffre di epistassi recidivante, mentre il 75% delle donne artrosiche ha sofferto o soffre di epistassi recidivante o di ecchimosi spontanee.

5. Per quanto riguarda l'età di inizio dei vari quadri morbosi considerati, deve essere innanzitutto rilevato che i dati hanno solo valore orientativo, perché è straordinariamente difficile stabilire obbiettivamente quando una data manifestazione sia insorta; è necessario pertanto affidarsi a quanto segnala il paziente, il quale sa solamente quando una data manifestazione ha cominciato a richiamare la sua attenzione. Questo provoca di regola una posticipazione della reale età di insorgenza di una forma morbosa.

Comunque considerando l'età di comparsa delle singole manifestazioni si rileva che nei maschi, dopo la crisi puberale, si ha una notevolissima attenuazione delle sindromi da fragilità venulare (rappresentate quasi esclusivamente dall'epistassi recidivante) mentre tendono a comparire gli altri segni della mesenchimosi.

Nel 75% dei casi l'artrosi, l'ernia, le varici, da sole o associate fra loro, sono già clinicamente evidenti prima del 45° anno di età.

In linea di massima dopo i 45 anni lo stato mesenchimosico è già clinicamente evidente, pur con variazioni individuali nel grado di gravità.

Anche nelle donne l'età di comparsa delle varie manifestazioni non segue un andamento strettamente parallelo all'evolvere della età. Considerando globalmente l'artrosi, l'ernia e le varici, si osservano due periodi di maggiore incremento: un primo periodo dai 30 ai 35 anni, ed un secondo dai 45 ai 55 anni. L'insorgenza dell'artrosi nella donna tende ad arrestarsi nella premenopausa (salvo a riprendere dopo i 60 anni), mentre in questa epoca si ha un notevolissimo aumento dell'insorgenza delle varici. Ciò può essere dovuto alla cosiddetta « fase viriloide » e alla caduta degli estrogeni che favoriscono la ripresa della epistassi e la comparsa di telangiectasie. Deve essere tenuto presente che le ecchimosi spontanee tendono a comparire dopo la pubertà e ad attenuarsi con la menopausa. Inoltre esistono molteplici fattori favorevoli, o precipitanti, strettamente legati all'attività sessuale della donna, quali gravidanze, parti, allattamenti, che condizionano variamente il periodo di comparsa di queste manifestazioni morbose.

6. Dalla storia di questi malati si rileva che, di solito, le varie manifestazioni da noi considerate non compaiono tutte simultaneamente, ma spesso si susseguono l'una all'altra. Ciò vale particolarmente per gli uomini, un poco meno per le donne, nelle quali si può assistere talvolta ad una comparsa pressochè simultanea di tutto il complesso dopo particolari eventi fisiologici (pubertà, gravidanza, allattamento) o patologici in stretto rapporto con variazioni o alterazioni endocrine.

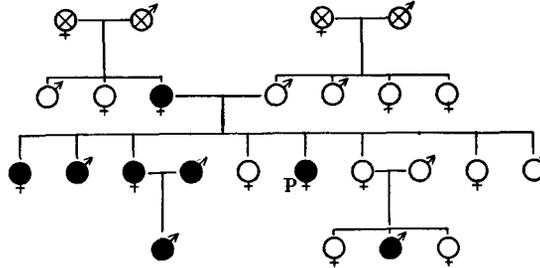
In base a quanto è stato sintetizzato sopra ci sembra pertanto lecito prospettare che la *associazione delle singole forme da noi prese in esame non sia accidentale, ma che queste siano espressioni diverse di un comune momento patogenetico.*

ANALISI FAMILIARE

La frequente osservazione clinica di artrosi, o di varici e teleangiectasie o di ernie nei familiari di soggetti sofferenti di tali forme è stata notata da molto tempo e assai spesso si è parlato e si parla di eredità artrosica o varicosa etc. Anche Curtius aveva rilevato come il suo « status varicosus » tendesse a comparire con elevata incidenza familiare.

Nella prima parte di questo lavoro noi abbiamo dimostrato come alcune entità anatomo-cliniche (alcune delle quali costituiscono lo status varicosus di Curtius) quali l'artrosi, le varici, le ernie e le manifestazioni di fragilità venulare compaiano fra loro variamente associate con una frequenza tale da farle ritenere espressione di un denominatore patogenetico comune. Poichè questi stessi quadri morbosi vengono assai spesso osservati anche negli ascendenti e nei collaterali di tali pazienti, abbiamo voluto ricercare se l'associazione di queste forme si realizzi oltre che sul piano strettamente individuale anche sul piano familiare.

Procederemo pertanto ad una indagine sul materiale da noi raccolto. Analizzeremo innanzitutto la frequenza con cui compare nei familiari la stessa manifestazione del probando, confrontandola con quella osservata nelle famiglie di controllo. Successivamente esamineremo l'incidenza con cui ognuna delle altre manifestazioni considerate compare nei familiari di un probando confrontandola con quella delle famiglie di controllo.



Albero n. 36 A. Fam. D.

P. = Ada D. a. 49 Varici, ecchimosi spontanee, spondilo e gonartrosi.

3/II. Emilia P. in D. Deceduta a 80 a. Varici da 40 anni.

1/III. Carolina D. a. 55. Epistassi, ecchimosi spontanee, poliartrosi.

2/III. Faustino D. a. 54. Varici, poliartrosi.

3/III. Letizia D. in L. a. 51. Spondilo e gonartrosi, epistassi, ecchimosi spontanee, emorroidi, ernia.

4/III. Riccardo L. a. 54. Epistassi giovanile recidivante.

1/IV. Giulio L. a. 31. Epistassi giovanile recidivante, emorroidi.

3/IV. Menotti S. a. 22. Epistassi giovanile recidivante.

- ♀ soggetto con almeno una manifestazione dello stato mesenchimico.
 ○ ♀ soggetto indenne.
 ○ ♂ soggetto del quale nulla si conosce rispetto ai caratteri in esame.

A) *Famiglie dei probandi con artrosi clinicamente manifesta*

Nello studio del momento patogenetico dell'artrosi, il fattore ereditario viene da tutti gli AA. ritenuto di notevole importanza. È infatti opinione comune seppure vagamente espressa che nella etiologia dell'artrosi abbiano importanza fattori eredo-costituzionali. Rimandiamo per tutte le notizie di ordine bibliografico ad un altro nostro lavoro specificamente dedicato all'ereditarietà dell'artrosi clinicamente manifesta.

Per questa indagine ci siamo serviti di 74 famiglie ottenute partendo da altrettanti probandi (31 maschi e 43 femmine) con artrosi per un totale di 809 famigliari, esclusi i probandi.

Nella tabella seguente viene riportata l'età dei probandi e dei loro fratelli al momento dell'indagine.

Tabella 16
Distribuzione per età dei probandi e dei loro fratelli

	10-20	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70
Probandi	—	5	28	41	—	—
Fratelli	12	35	63	98	56	13
Fratelli malati	—	4	7	21	16	5
Totale	12	40	91	139	56	13

In queste famiglie si osservano 169 casi di artrosi così suddivisi: 26 nei nonni (26,2%) di cui 14 donne e 12 uomini; 31 nei collaterali ascendenti (17,8%) di cui 22 femmine e 9 maschi; 51 nei genitori (34,4%) di cui 28 femmine e 23 maschi; 53 nei fratelli (19,1%) di cui 32 femmine e 21 maschi ed infine 8 casi fra i figli (7,1%) di cui 5 femmine e 3 maschi. Complessivamente quindi, eccettuati i probandi, si avevano in queste famiglie 169 casi di artrosi su 809 familiari *per una incidenza del 20,8 ± 1,42%*.

Tabella 17
Incidenza dell'artrosi clinicamente manifesta *

	Famiglie artrosiche			Famiglie controllo		
	Totale soggetti	Artrosi	%	Totale soggetti	Artrosi	%
Genitori	148	51	34,4	200	11	5,5
Fratelli	277	53	19,1	354	15	4,2
Figli	112	8	7,1	195	4	2,0
Nonni	99	26	26,2	108	14	12,9
Coll. asc.	173	31	17,8	276	19	6,8
Totale	809	169	20,8	1133	63	5,5

* corretta con esclusione dei probandi. (74 artrosici e 100 controlli)

La bassa percentuale di artrosi osservata nei figli è dovuta alla relativa giovane età dei soggetti, per cui la maggior parte di questi si trovano in una età ancora non colpita dalla malattia.

Il sesso femminile appare colpito più frequentemente: escludendo i probandi, dei 169 casi di artrosi fra i familiari, 101 sono femmine e 68 maschi, con un rapporto di malattia femmine: maschi di 1,4 : 1. La prevalenza di malattia nelle femmine è osservabile sia nel gruppo dei fratelli (1,3 : 1) che nel gruppo dei genitori (1,2 : 1).

La tabella seguente illustra dettagliatamente l'incidenza dell'artrosi nei vari gradi di parentela nelle due serie di famiglie in esame.

Nelle famiglie di controllo si osservano 63 casi di artrosi su 1133 familiari *per una incidenza del* $5,5 \pm 0,67\%$. Anche in questo il sesso femminile appariva più colpito: si avevano infatti 37 donne e 26 uomini con un rapporto di malattia di 1,4 a 1.

Riportiamo nella tabella seguente l'età d'insorgenza della artrosi dolorosa.

Tabella 18
Età d'insorgenza dell'artrosi dolorosa nei probandi e nei loro fratelli

		Fino a 20	21-25	26-30	31-35	36-40	41-45	46-50	51-55	56-60
♂	52	—	—	3	10	13	13	11	2	—
♀	75	—	1	6	9	15	13	21	10	—
Totale	127	—	1	9	19	28	26	32	12	—

I nostri dati sono troppo scarsi per poter fornire una valutazione esatta dell'età d'insorgenza dell'artrosi dolorosa. Va inoltre tenuto presente che nella scelta dei probandi abbiamo di proposito trascurato quei soggetti in età superiore ai 50 anni, allo scopo di eliminare quei casi che avessero presentato l'artrosi della senescenza.

L'analisi delle due serie di famiglie in esame dimostra una netta concentrazione di artrosi clinicamente manifesta nelle famiglie di probandi artrosici. La differenza percentuale dell'incidenza di artrosi nei due gruppi di famiglie è statisticamente significativa.

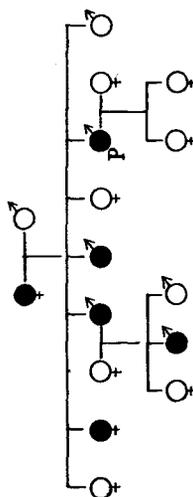
Passando ad esaminare la frequenza con cui compaiono le altre manifestazioni dello stato mesenchimicoso si osserva che queste si presentano con una incidenza assai più elevata nei familiari dei probandi artrosici che non in quelli dei probandi di controllo.

La tabella seguente riporta dettagliatamente l'incidenza delle altre manifestazioni dello stato mesenchimicoso nelle due serie di famiglie in esame.

Nelle famiglie dei probandi con artrosi si osserva in confronto alle famiglie di controllo una maggior concentrazione di manifestazioni mesenchimosiche. Considerando il numero dei soggetti con almeno una delle manifestazioni dello stato mesenchimicoso, noi troviamo, per il gruppo dei genitori e dei fratelli (compresi i probandi), rispettivamente 75 (50,7%) e 161 (58,1%) individui mesenchimosici. Nelle famiglie di controllo noi osserviamo, per il gruppo genitori e fratelli, complessivamente 79 (14,2%) soggetti con almeno una delle manifestazioni in esame. La differenza è statisticamente significativa. Questi valori, mentre ci confermano che l'artrosi, l'ernia, le varici e le manifestazioni di fragilità venulare tendono a comparire associate, ci dimostrano anche che esiste una concentrazione statisticamente significativa di queste affezioni nei familiari di probandi con artrosi.

Tabella 19
Incidenza delle varici, dell'ernia e delle manifestazioni di fragilità venulare nei familiari di 74 probandi con artrosi e di 100 probandi di controllo

	Famiglie artrosiche					Famiglie di controllo							
	Totale sogg.	Varici %	Ernia %	man. frag. venul. %	Totale sogg.	Varici %	Ernia %	man frag. venul. %	o/ %				
Genitori	148	28,3	23	15,5	42	28,3	200	13	6,5	11	5,5	23	11,5
Fratelli	277	18,1	23	8,3	67	24,1	354	18	5,0	14	3,9	51	14,4
Figli	112	11	10	8,9	36	32,1	195	7	3,5	4	2,0	20	10,2
Coll. asc.	173	48	14	8,0	—	—	276	14	5,0	13	4,3	—	—
Nonni	99	34,3	20	20,2	—	—	108	10	9,2	6	5,5	—	—
Totale	809	22,8	90	11,1	145	27,0	1133	62	5,4	48	4,2	94	12,5



Albero n. 48 A. Famiglia B.

P. = Mario B. a. 48. Epistassi, varici, artrosi vertebrale, dell'anca e del ginocchio da circa dieci anni.
 1/I. Caterina C. in B. deceduta a 78 anni. Varici, emorroidi, ecchimosi spontanee fin dall'età di 30 a.
 2/II. Lina B. a. 55. Artrosi da circa 25 anni. Ecchimosi spontanee dalla pubertà al climaterio.
 4/II. Pietro B. a. 51. Epistassi giovanile, emorroidi, varicocele sn. spondilo e coxartrosi da circa 15 anni.
 5/II. Luigi B. a. 50. Epistassi giovanile recidivante.
 2/III. Gino B. a. 16. Epistassi giovanile recidivante.

B) Famiglie dei probandi con varici

Fin dal secolo scorso ad opera di Puchelt (1847), di Virchow (1851-63) e di Rokitansky è stata intravista l'importanza del fattore eredo-costituzionale nell'etiopatogenesi delle varici. Tuttavia per lungo tempo prevalse la teoria meccanicistica che vedeva in un disturbo del circolo refluo la causa essenziale dell'insorgenza delle varici. A tale modo di vedere si opposero dapprima Billroth e Winiwarer (1889), Sommer (1896), Kramer (1898) e più tardi Nobl (1918) J. Bauer (1921) e Clasen (1925) che indicarono nel fattore ereditario il momento principale nel determinismo delle varici.

Tuttavia l'importanza del momento ereditario nell'insorgenza delle varici veniva dimostrata più precisamente da Kramer (1898), Bennett (1898), Nasse (1910) Magnus (1921) Delbert (1921), Lohr (1921), Budinger (1923) Nicholson (1927), De Takats e Quint (1930), Jensen (1932), Diehl (1933), Payne (1936), Swinton (1936), Troisier e Le Bayon (1937) che mediante indagini familiari mettevano in evidenza una notevole familiarità di malattia, potendosi osservare le varici in una percentuale del 50-75% dei parenti.

Accurate ricerche familiari sono state condotte da Curtius (1928-1935) che ha dimostrato una predisposizione ereditaria alle varici; la quale va inquadrata in una più vasta tendenza all'insorgere di flebectasie in diverse parti del corpo (Status varicosus).

Indagini più recenti di Larson e Smith (1943), di Angel e Wagner (1945), di G. Bauer (1948), di Pratt (1950) e di Anning (1950) hanno confermato l'importanza della predisposizione ereditaria per l'insorgenza delle varici.

Anche gli studi gemellari (Weitz 1925, Verschuer 1927, Curtius 1928, Troisier e Le Bayon 1937) evidenziando una notevolmente più alta concordanza di malattia nei gemelli MZ che nei gemelli DZ, hanno confermato il ruolo essenziale del fattore ereditario nell'etiologia delle varici.

Ad eccezione di Troisier e Le Bayon, tutti gli AA. sono concordi nel ritenere che la predisposizione ereditaria alle varici sia trasmessa da un gene singolo dominante non legato al sesso.

Questa indagine è stata condotta sulle famiglie di 30 probandi con varici: 15 uomini e 15 donne. Sono stati esaminati complessivamente 256 soggetti esclusi i probandi.

In queste famiglie sono stati osservati 64 casi di varici così suddivisi: 7 fra i nonni (35%), 18 fra i collaterali ascendenti (26%), 22 fra i genitori (36,5%) 13 tra i fratelli (19,1%) e 4 nei figli (9,7%). Complessivamente quindi si hanno 64 soggetti con varici su 256 familiari per una incidenza del $25,0 \pm 2,7\%$.

Il sesso femminile appare più colpito avendosi con varici 43 donne e 21 uomini per un rapporto maschi: femmine di 1 : 2. In particolare su 13 fratelli malati 9 erano donne e 4 uomini. Complessivamente nel gruppo dei fratelli, compresi i probandi, 24 donne e 19 uomini presentano varici (1 : 1,25). Tuttavia va tenuto presente che tale rapporto contiene un evidente errore dovuto al campionamento per la scelta di 15 probandi di sesso maschile e di altrettanti di sesso femminile. Fra i 22 genitori con varici si avevano 15 donne e 7 uomini per un rapporto di 1 : 2,1.

Nelle famiglie di controllo si osservano 62 soggetti con varici su 1133 familiari per una incidenza del $5,47 \pm 0,67\%$. Anche in questo gruppo il sesso femminile appariva il più colpito: si avevano 42 donne e 20 uomini per un rapporto di malattia di 1 : 2,1.

La tabella 20 illustra dettagliatamente la distribuzione delle varici nei vari gradi di parentela nei due gruppi di famiglie in esame.

Tabella 20
Incidenza delle varici nelle due serie di famiglie in esame *

	Famiglie di P. con varici			Famiglie di controllo		
	Totale soggetti	Varici	%	Totale soggetti	Varici	%
Genitori	60	22	36,5	200	13	6,5
Fratelli	68	13	19,1	354	18	5,0
Figli	41	4	9,7	195	7	3,5
Nonni	20	7	35,0	108	10	9,2
Coll. asc.	67	18	26,0	276	14	5,0
Totale	256	64	25,0	1133	62	5,4

* Corretta con esclusione dei probandi.

Riportiamo nella tabella 21 l'età d'insorgenza delle varici nei probandi e nei loro fratelli, separatamente per i due sessi.

Il confronto della diversa incidenza di varici nelle due serie di famiglie in esame dimostra una netta concentrazione di casi nelle famiglie di probandi varicosi.

Esaminando poi l'incidenza delle altre manifestazioni dello stato mesenchimosico si osserva che queste compaiono con una frequenza assai più elevata nei familiari dei probandi con varici che in quelli dei probandi di controllo. La tabella seguente riporta dettagliatamente l'incidenza dell'artrosi, dell'ernia e delle manifestazioni di fragilità venulare nelle due serie di famiglie in esame.

Nelle famiglie di probandi con varici si nota in confronto alle famiglie di controllo una maggiore concentrazione di manifestazioni mesenchimosiche.

Considerando il numero dei soggetti con almeno una delle manifestazioni dello stato mesenchimosico, noi troviamo, per il gruppo dei genitori e dei fratelli (compresi i probandi), rispettivamente 28 (46,6%) e 52 (53,0%) individui mesenchimosici. Nelle famiglie di controllo noi osserviamo, per il gruppo genitori e fratelli complessivamente 79 soggetti (14,2%) con almeno una delle manifestazioni in esame. La differenza è statisticamente significativa.

Questi risultati, mentre ci confermano che le varici, l'artrosi, l'ernia e le manifestazioni di fragilità venulare tendono a comparire associate, ci dimostrano anche che esiste una concentrazione statisticamente significativa di queste nei familiari di probandi con varici.

C) Famiglie di probandi con ernia

Che l'eredità abbia un ruolo importante nella comparsa delle ernie è stato ammesso fin dal secolo scorso. Malgaigne (1863) in una indagine su 316 erniosi trova che il 25% dei soggetti avevano almeno un altro parente con ernia.

Wernher (1869) osserva su 14697 erniosi una incidenza di familiarità pressochè simile e ritiene che la causa dell'ernia risieda in una predisposizione locale e generale trasmessa come caratteristica ereditaria. Osservazioni familiari sono riportate da Fischer, Doran, Champneys, Mayer, Schiassi etc.

Una predisposizione genetica alle ernie è stata invocata da Schreiber (1908), Moorhead (1932), Stansky (1934). Nel 1936 West in base ad uno studio su due alberi genealogici di

Tabella 21
Età d'insorgenza delle varici nei probandi e nei loro fratelli

	Fino a 20 anni	21-25	26-30	31-35	36-40	41-45	46-50	51-55	56-60
♂	—	2	3	3	8	3	—	—	—
♀	—	1	4	7	6	5	1	—	—
Totale	—	3	7	10	14	8	1	—	—

Tabella 22
Incidenza dell'artrosi, dell'ernia e delle manifestazioni di fragilità venulare nei familiari di 30 probandi con varici e di 100 probandi di controllo

	Famiglie di probandi con varici					Famiglie di controllo							
	Totale soggetti	Artrosi %	Ernia %	Manif. frag. venul. %	Totale soggetti	Artrosi %	Ernia %	Manif. frag. venul. %	Totale soggetti	Artrosi %	Ernia %	Manif. frag. venul. %	
Genitori	60	14	23,3	11	18,3	18	30,0	11	5,5	11	5,5	23	11,5
Fratelli	68	12	17,6	9	13,2	16	26,6	15	4,2	14	3,9	51	14,4
Figli	41	3	7,3	3	7,3	12	29,2	4	2,0	4	2,0	20	10,2
Nonni	20	5	25,0	6	30,0	—	—	14	12,9	6	5,5	—	—
Coll. asc.	67	10	14,9	8	11,9	—	—	19	6,8	13	4,3	—	—
Totale	256	44	17,1	37	14,4	46	27,2	63	6,5	48	4,2	94	12,5

erniosi ritiene che la predisposizione alle ernie sia trasmessa come un carattere dominante a penetranza ed espressività variabili. La penetranza sarebbe maggiore per l'uomo che per la donna. Aubert nel 1940 conferma il carattere dominante della predisposizione alle ernie. Per una dominanza, sia pure con penetranza ed espressività variabili si dichiarano Evans (1942), Montaigu (1942) e Moore (1943).

Più recentemente anche Seulberger e Kröning (1949) in una vasta indagine giungono alla conclusione che esiste una predisposizione alle ernie che si trasmette come un carattere ereditario a penetranza ed espressività variabili. Turpin e coll. (1952) riconfermano la predisposizione ereditaria alle ernie.

Ricerche gemellari di v. Verschuer indicano una più alta concordanza di ernie nei gemelli MZ che nei gemelli DZ. Su 39 coppie MZ si osservano 24 concordanze, mentre su 8 coppie DZ si ha una sola concordanza.

(continua e termina nel prossimo fascicolo)