

La Sindrome di Marfan

G. Betetto

Assistente straordinario

La Sindrome di Marfan, nota affezione ereditaria, caratterizzata da alterazioni distrofiche dello scheletro accompagnate per lo più da lesioni oculari, è conosciuta fin da quando, nel 1896, il Marfan ne ha illustrato i vari aspetti sotto il nome di dolico-stenomelia. Da allora le osservazioni si moltiplicarono, specialmente per merito di AA. belgi e francesi, che proposero denominazioni diverse.

Fu definita dapprima « ipercondroplasia » da Mery e Babonnej (1902), poi « aracnodattilia » da Achard (1902), per la caratteristica forma allungata e contorta delle mani, quindi « acromicria » da Pfaundler (1913), ed infine « distrofia mesodermica congenita » da Weve (1931) secondo una teoria patogenetica, che si ricollegava ad ipotesi avanzate da Brock ed Ormond ed esposte nel 1929 al Congresso di Amsterdam. La denominazione di S. di Marfan, proposta da Weve, fu in seguito accettata da tutti gli studiosi, essendo stata nel frattempo messa in evidenza (Pfaundler 1914, Boerger 1914 e Williams 1924), l'importanza delle concomitanti alterazioni oculari.

L'affezione è, come noto, caratterizzata da un complesso di elementi che si possono riportare a due caratteri fondamentali, frequentissimi a riscontrarsi nei casi sinora riportati nella letteratura, e che imprimono una fisionomia particolare alla Sindrome e cioè:

1. Il fatto che a delle alterazioni scheletriche caratteristiche s'associano con grande frequenza (50% dei casi) specifiche anomalie oculari e viscerali.

2. L'ereditarietà.

Nel commentare il suo primo carattere, quello, cioè, di Sindrome Osteo-viscero-oculare, dobbiamo ricordare che le malformazioni che le conferiscono tale peculiarità, nei primi mesi di vita, sfuggono sovente all'osservazione dei genitori. Il bambino infatti si sviluppa press'a poco in maniera normale, mette i denti e cammina senza troppo ritardo; col passare degli anni assume, però, l'aspetto caratteristico dei soggetti longilinei, tutti braccia e gambe, molto alti e magri, le cui membra esili sono realmente impressionanti, in modo particolare le dita (dita di Botticelli, secondo l'espressione di Nobel). Presenta in effetti un aumento marcato della lunghezza dei metatarsi, dei metacarpi e delle falangi e ciò determina quell'aspetto a « zampe di ragno » descritto da Marfan. I piedi sono piatti, con prominenza calcaneare eccessiva. Il tronco è esile, il viso magro e grinzoso gli conferisce un aspetto sofferente e vecchieggiante.

A carico delle ossa non si rilevano alterazioni, se si eccettua il fatto che queste si presentano allungate e leggermente decalcificate. Presenta un cranio dolicocefalico e talora uno sviluppo esagerato del naso e del mento, come nell'acromegalia (Börger, Carrau, Salle). La gabbia toracica è in genere malformata, stretta ed appiattita; lo sterno è spesso anormale con scanalatura verticale e malformazioni varie, con torace carenato, petto di pollo (Borger, Carrau, Coppez, Pfaundler, Egas Moniz, Mery e Babonneix, Ormond). La dentizione si effettua in tempo normale, ma è caratterizzata da denti male impiantati, spesso in duplice fila. Frequentemente anche l'arco mandibolare è stretto, e la volta del palato ogivale.

Assume spesso posizioni viziate, flessioni delle dita, dovute in special modo a retrazioni tendinee, articolazioni lasse e legamenti deboli. Presenta sovente alterazioni della colonna dorsale (cifosi e cifoscoliosi), scapole alate: difetti questi verosimilmente non congeniti ma risultanti da alterazioni dello sviluppo muscolare e da debolezza dei legamenti (Cassady e Mc Farand). Il tessuto muscolare è di solito molto poco sviluppato ed ipototonico, ma la forza è normale (gli esami elettrici nei muscoli non rilevano modificazioni degne di nota); il tessuto adiposo è quasi inesistente; fatto che spiega la magrezza del soggetto e l'aspetto caratteristico.

Presenta inoltre frequentemente malformazioni viscerali in particolar modo difetti cardiaci (persistenza del forame di Botallo, vizi valvolari congeniti o consecutivi ad endocardite), anomalie a carico dei grossi vasi (Young e Maurice: aneurisma aorta addominale), dell'intestino (Salle: lunghezza anormale dell'intestino), dei polmoni (Borger: due lobi nel polmone dx.).

Soffre pure frequentemente di alterazioni endocrine, rappresentate specialmente da ipogenitalismo (Padovani, Calogero, Martin Corena, William, Cawka, Hambresin, Viallefont, François, Pfaundler, Bellavia).

Particolare attenzione venne rivolta all'ipofisi di tali pazienti e quasi tutti gli studiosi hanno cercato di indagare sulle condizioni anatomiche e funzionali di questa ghiandola arrivando per lo più, però, a conclusioni discordi. Mentre infatti la ricerca radiografica nei casi di Morard, Killman, Viallefont, Copez, Weill, Hamburger, Zuber e Padovani, rilevò un restringimento della sella turcica, nei casi di Hambresin, Fleisher, Sckraiber, Sall, Monis essa risultò di dimensioni maggiori della norma.

Anche le ricerche biochimiche e fisiologiche atte a saggiare la funzionalità ipofisaria diedero risultati incerti; il metabolismo basale risultò aumentato nei casi di Kurz e Brok, variabile nei casi di Killman, Weve e diminuito infine nei casi di De Saint, Frontali, Pentagna e Francois.

Anche i vari esami eseguiti sul sangue come la calcemia, la glicemia, la colesterinemia, l'azotemia, non riuscirono a far luce in questo settore.

In genere non si rinvennero turbe neurologiche. In qualche caso si riscontrò deficienza psichica da ipoevolutismo (Viallefont, Calogero, Villani).

Al sopraricordato quadro somatico s'accompagnano, come abbiamo precedentemente ricordato, con notevole frequenza (50% dei casi), caratteristiche anomalie oculari. Trattasi di:

1. Ectopia del cristallino.

2. Anomalie della funzionalità pupillare.

3. Accessoriamente, turbe diverse e varie.

L'ectopia del cristallino assume un significato di sintoma oculare tipico, come rileva anche Sorsby. A conferma di tale frequenza nella Sindrome, stanno i dati statistici di Weve (40%), di Killmann (30%), di Morard (57%).

Tale ectopia, da un riscontro generale della letteratura, si presenta sempre bilaterale (gli unici casi di ectopia congenita unilaterale riportati nella letteratura sono quelli di Lissinzing (1902), di Alaimo (1924), di Dorello (1955) nei quali erano peraltro assenti anche le alterazioni scheletriche. Nei casi di Santonoceto, Cassady e De Saint Martin, tale ectopia non si riuscì ad evidenziare per le gravi complicazioni sovrappostesi. L'ectopia è generalmente simmetrica (fanno eccezione tre casi su settantatre di Dorsch (1900), due casi di Mathis (1940), un caso di Faldi (1950) ed uno di Montanelli (1954), due di Bellavia (1955). In quanto alla posizione della lente lussata, alcuni AA. hanno citato delle statistiche: nella statistica del 1900 di Dorsch su 73 casi lo spostamento era nel 40% in direzione superiore, nel 25% interna, nel 30% inferiore, nel 5% esterna.

Nei 22 casi di Eha del 1902 si trovavano sette dislocazioni superiori, undici interne e tre esterne: tali pazienti però non presentavano aracnodattilia. Dall'insieme dei casi di ectopia lentis congenita descritti nella letteratura, Bellavia (1955) trasse queste conclusioni: facendo una prima divisione fra settore sup. e settore inferiore, ben il 75% spetta al settore sup., il 15% al settore inf., il 10% ai settori nettamente esterni ed interni; il 75% superiore va diviso in parti pressochè uguali fra la zona superointerna, superoesterna e sup.; del 15% del settore inf. si hanno alcuni casi all'interno, alcuni all'esterno ed altri al centro in parti pressochè uguali. Risulta quindi che si possono avere dislocazioni in tutti i meridiani del globo oculare. Il cristallino ectopico per lo più non presenta delle alterazioni apprezzabili se non una più accentuata sfericità. È importante ricordare la rara presenza di un coloboma del cristallino come nei casi di King, Franceschetti, Goedle, Vandenburg, Verderame, Weill, François.

Dopo le modificazioni del cristallino, bisogna ricordare quelle delle fibre zonulari. A tal proposito la maggioranza degli AA. ha confermato la normalità di esse; ma anche su questo punto ci sono delle eccezioni, e così, mentre da una parte Viaud, Montanelli, Lutinam, Aliquò Mazzei, trovarono nei loro casi fibre zonulari lievemente ispessite e tese, altri AA. riscontrarono gravi alterazioni della zonula (Dolfus, De Saint Martin, Magni) ed altri infine, tra cui Mathis (un caso) Alaimo (tre casi), assenza completa delle fibre zonulari. Bellavia, che recentemente si occupò dell'argomento, arrivò alla convinzione dell'effettiva esistenza nella Sindrome di una potenziale distrofia della zonula che può, secondo l'Autore, raggiungere gradi e sviluppi diversi, si da portare alla rottura delle fibre e spiegare la lussazione cristallinica stessa. Tra gli altri sintomi oculari facilmente comprensibili c'è l'iridodonesi che, più o meno accentuata, è presente in tutti i casi.

L'iride, secondo la maggior parte degli AA., appare atrofica o subatrofica con scomparsa della normale trabecolatura e delle cripte e con depigmentazione specialmente dell'orletto pupillare.

La posizione della pupilla può apparire perfettamente centrale o ectopica (Dietelm, De Saint Martin, Franceschetti, Clausen, Montanelli, Becker, Calogero). L'ampiezza pupillare varia da un diametro ora normale, ora leggermente midriatico, ora, secondo i più, in miosi molto spesso pronunciata (Tessier, Dvorak, Mariotti, Cassady, Ormond, Salle, Weill, Fowler); s'associa frequentemente una scarsa sensibilità ai midriatici. La miosi e l'atropino - insensibilità, vennero da Tessier (1930) riferite ad una prolungata iperfunzione dello sfintere pupillare, dovuta, secondo l'Autore, alla necessità di sopperire con un'intensa miosi al notevole sforzo visivo. Dvorak (1941) pensò invece ad una ipogenesia dello strato retinico dell'iride e del legamento sospensore della lente. Sautter (1943) confermò istologicamente l'aplasia del dilatatore. Resta comunque confermata ormai da una numerosa casistica la costanza, nella sindrome, della ora ricordata anomalia funzionale pupillare: « Buona reazione alla luce, alla accomodazione ed ai miotici, scarsa e talora assente reazione ai midriatici ».

Per quanto riguarda la funzionalità visiva, dalla letteratura risulterebbe che il visus è in genere più ridotto di quanto non comporti l'ametropia concomitante. Il vizio refrattivo riscontrato più di frequente è la miopia: questa è talora molto elevata sì da raggiungere le 60 diottrie (casi di Ormond, Williams, Thaden, Weve, Magni). L'ipermetropia è invece più rara. L'astigmatismo non sembra superare i limiti massimi abituali. Il campo visivo è stato riscontrato generalmente ristretto. Le lesioni del fondo dell'occhio sono invece piuttosto rare. Ormond ed anche Friedrich Wagner (1952) affermarono di aver osservato nei loro casi anomalie dei vasi retinici; Puglisi e Durante (1935) colobomi maculari; Mariotti (1950) distrofia maculare; Shipman, Hudson, Degan e Cassady, Bellavia, Bonovolontà, distacchi di retina; Ch Deyean H. Viallefont, F. Paychè e Bondet (1952), retinite pigmentosa in un occhio e distacco di retina nell'altro. Sono state inoltre riscontrate molte altre note malformative quali: megaloftalmo (Weve, Pfaundler); Microftalmo (Weill); idrottalmo (Borger); enoftalmo (Borger, Rietschul, Rominger); megalocornea (Fleischer, Kurz, Grosser); disgenesis mesodermica dell'iride e della cornea (H. Starke 1951); nistagmo (Borger, Schlach, Zuber); corpi mobili nel vitreo (Weve); piccolezza della palpebra inferiore (Piper e Yones). Non raramente si rinvenne enoftalmo attribuito ad una notevole riduzione del grasso orbitario.

Per quanto riguarda il primo carattere, rappresentato dalla lussazione del cristallino e da altre anomalie oculari associate ad alterazioni scheletriche, merita essere ricordata la tendenza al riconoscimento, accanto al quadro tipico, l'unico conosciuto in un primo tempo, di forme fruste. Certi casi di lussazione della lente ad es. in soggetti a costituzione longilinea, di alta statura e con estremità di dimensioni eccessive, possono essere raggruppati in questa Sindrome quando si osservi nella famiglia un caso tipico di aracnodattilia: su questo punto Weve insiste, ci sembra, a ragione. Conviene essere molto più cauti nelle forme fruste non familiari.

Passando ora al secondo carattere della Sindrome in istudio, e cioè all'ereditarietà, dobbiamo ricordare come esso sia stato messo in evidenza per la prima volta da Waardenburg (1924) e come gli studi ulteriori ne abbiano confermata la notevole importanza. Il fatto che esso si riscontri relativamente di rado, viene attribuito alla

scarsa vitalità dei soggetti, che non verrebbero quindi ad avere nella vita la possibilità materiale di trasmettere il gene caratteristico. Dalle numerose osservazioni si è accertato poi che l'affezione si può trasmettere secondo modalità diverse nei diversi ceppi e che la classica sintomatologia della Sindrome può riconoscersi presente in ciascuno di essi totalmente o soltanto in parte e con intensità diverse, fatti questi che dimostrano la possibilità di esistenza di forme così dette fruste e la diversa espressività nei singoli individui del fattore per la forma scheletrica e per quella oculare. Così, mentre nelle famiglie illustrate da Becker (1935) e da Lioud (1936), si assiste al ricorrere della sola sintomatologia scheletrica-dolicostenomelica, in alcuni componenti (rispettivamente tre fratelli, di cui due gemelli, nella prima, la madre, ma verosimilmente anche qualche suo ascendente, nella seconda, in altri appartenenti alle stesse due famiglie invece (sorella nella prima, un figlio e due figlie nella seconda) si aggiungevano pure le caratteristiche alterazioni oculari.

Non è da escludersi inoltre la possibilità di forme fruste della Sindrome con trasmissione ereditaria anche in una stessa famiglia, di modo che tutti i singoli componenti che ne risultano affetti presentino la mancanza di alcune particolari alterazioni, sia dal lato scheletrico, sia da quello oculare, alterazioni che per solito invece ricorrono, sebbene con qualche irregolarità (come già si è rilevato) nei rispettivi quadri clinici: le osservazioni in tale senso sono numerose nel campo pediatrico, come si è precedentemente accennato (solo alterazioni dolicostenomeliche), mentre nel campo oftalmologico c'è la tendenza ad interpretare a tale stregua la ectopia semplice del cristallino di tipo ereditario senza aracnodattilia (Moton 1904, Terrien 1906, Waardenburg 1924, Cameron 1926, Becker 1935) che Bücklers ha rilevato trasmettersi per ben sei generazioni. Lo stesso si può dire per l'ectopia lentis complicata (cioè con concomitante ectopia della pupilla) trasmessa, come evidenziato da ricerche di Franceschetti, quale carattere recessivo.

Tali osservazioni sollevano il quesito concernente il numero dei geni responsabile della Sindrome di Marfan.

Per taluni AA. (Wogt, Kurz, Mann, Buch, Ellis e Rados) la malattia è dovuta alla combinazione di due o più fattori genetici. Un fatto, che starebbe a conferma di ciò, sarebbe dato dalla possibilità di dissociazioni delle anomalie oculari, scheletriche e cardiache osservate in alcuni individui di un albero genealogico.

Rados a tale proposito scrive: « se vi è un solo gene pluripotenziale comune sia per le alterazioni delle estremità, sia per la lussazione della lente, non si riuscirebbe a comprendere come questa combinazione possa essere presente in alcuni casi ed assente in altri.

Il concetto di Rados è seguito anche da un numeroso gruppo di AA. americani contemporanei.

Lutman e Neel invece, che si sono occupati recentemente di tale argomento, pensano che la malattia sia dovuta ad un unico fattore dominante, autosomico, pleiotropico, i cui effetti possono in qualche maniera venire influenzati da altri fattori modificatori genetici ereditari (abito astenico) e forse anche da fattori che compaiono precocemente nell'ambiente. Il tipo di trasmissione ereditaria, secondo Frontali (1929),

è da considerarsi come dovuta ad un fattore recessivo, mentre per Weve, Killmann, Apert, Clement, si deve considerare come un fattore dominante. Le osservazioni di Dubois (1932), Weill (1932), King (1934), Viallefont e Temple (1934), Hambresin e Van der Maele (1934), Kern (1937), Villani (1938) confermarono poi la trasmissione ereditaria dominante nel corso di due generazioni. Ben tre sono le generazioni consecutive che risultarono sicuramente colpite nei ceppi studiati da Ponomarev (1930) e Bucklers (1938); quattro generazioni nei ceppi studiati da Hagakava (1934), come riferì Komai. Singolare il rilievo di Bucklers, concernente una famiglia nella quale un uomo indenne, contraendo rispettivamente matrimonio prima con una, quindi, venuta a morte questa, con l'altra di due sorelle affette dalla Sindrome, ebbe da ognuna di esse una discendenza che presentava le classiche anomalie tipiche di tale affezione: esempio questo di dominanza ereditaria regolare. Dominanza irregolare si rileva invece nei ceppi fatti oggetto di studio da Waardenburg (1938) e da Scharzweller (1937), mentre dagli studi di un altro ceppo, di cui ebbe più tardi ad occuparsi lo stesso Waardenburg (1938), si concluse per una recessività della trasmissione ereditaria.

Nei riguardi dell'eziopatogenesi si può ritenere trattarsi di una distrofia che si rende evidente sin dai primi giorni della vita. Certi AA. incriminarono la sifilide (Hambresin, Van der Maele), altri la t.b.c., altri ancora l'alcoolismo (Weill) o intossicazioni varie; alcuni infine la consanguineità degli ascendenti.

Appare però difficile incriminare l'eredosifilide (solo nel caso di Egas Moniz infatti le reazioni sierologiche erano positive) a meno che non si voglia pensare ad una infezione che, contratta da qualche ascendente più o meno lontano, si sia rilevata con alterazioni distrofiche nei discendenti e con assenza della positività della reazione sierologica.

Anche la t.b.c., chiamata in causa nei primi tempi, ha perduto il credito iniziale.

La consanguineità degli ascendenti non è mai stata osservata e così pure l'alcoolismo od altre intossicazioni.

Più di recente sono state messe in discussione le embriopatie cioè affezioni dovute ad una malattia febbrile della madre intercorrente durante la gravidanza. Questo concetto ha preso consistenza, come è noto, dopo che Greeg ebbe ad osservare, in occasione di un'epidemia di rosolia in Australia, cataratte accompagnate o meno da malformazioni di altri organi in neonati, la cui madre aveva sofferto di rosolia durante la gravidanza. La rosolia quindi verrebbe resa responsabile di alterazioni a carico di organi ed apparati di origine ectodermica, meno frequentemente di apparati di origine mesodermica. Bamatter, in un recente studio sulla roseola e sulla toxoplasmosi, ha definito il concetto di «orario embriopatico» cercando di fissare, tenendo presenti le varie fasi embriogenetiche, una corrispondenza fra il periodo di gravidanza in cui ha agito la malattia ed il tipo di alterazione che ne deriva. Vi sarebbe cioè un indice, espresso in settimane di gravidanza, che esprime il periodo embrionale tipico durante il quale è in gioco il destino morfologico futuro.

Il quadro teratologico secondo Stettner potrebbe essere determinato anche dalla azione dei raggi X sull'embrione. Alcuni AA. americani hanno recentemente condotto

alcuni esperimenti in tale senso su ratte gravide sottoponendole ad irradiazioni X sull'utero ed hanno potuto osservare che effettivamente le malformazioni presentate dal feto, erano legate al periodo della vita endouterina in cui le irradiazioni furono applicate.

Piper pensa a turbe della nutrizione embrionaria.

Le numerose teorie emesse a tale riguardo testimoniano comunque l'incertezza che regna ancor oggi su tale quadro malformativo.

Ricordiamo così la *teoria mesodermale*, emessa la prima volta da Brock (1927), Ormond (1929) sostenuta, diffusa ed avvalorata in modo particolare da Weve (1931), e confermata da Sautler (1949), Starke (1951) Mecca (1952).

Per questi AA. si tratterebbe di una sistematizzazione primaria dei disturbi a carico dello sviluppo dei tessuti mesodermici del blastoderma per cui le alterazioni ectodermiche sarebbero secondarie.

Secondo Weve l'ectopia del cristallino si spiegherebbe con un'alterazione fetale perilenticolare di evidente natura mesodermica.

La principale obiezione mossa da taluni a tale teoria poggia sul fatto che i tessuti mesodermici non sembrano essere i soli interessati. Come spiegare, essi dicono, l'ectopia del cristallino e la miosi? Il cristallino è infatti di origine ectodermica mentre tuttora discussa è l'origine della zonula che per alcuni AA. (Maitre Jan, Saint-Yves, Winslow, Petit, Zinn, Ivanoff) è di origine mesodermica, per altri (Claeys e Czermak, Terrien, Damianoff, Metzuer, Rabl, Addario Wolfrum Mawas e Magitot, Druault) di origine ectodermica e per altri ancora (Redslob) di origine mista con una componente mesodermica appartenente al vitreo primitivo e con una ectodermica derivante dall'epitelio ciliare.

Weve, avendo constatato, con Fleischer, Igersheimer, Thaden, che il volume del cristallino è spesso al di sotto della norma, pensa che ciò determini una distensione delle fibre della zonula e secondariamente la loro rottura totale o parziale. In svariati casi però (Axenfeld, Hambresin, Van der Maele, Villand, Viallefont e Temple) non si riscontrarono malformazioni zonulari e le fibre presentavano un aspetto perfettamente normale.

Per quanto riguarda poi la miosi che si accompagna ad assenza di reazione pupillare ai midriatici (Ormond, Williams, Weve), si ritiene che essa non sia da attribuirsi alla presenza di tessuto fibroso nello spessore dell'iride resa perciò rigida, ma ad un difetto di sviluppo, ad una ipoplasia del muscolo dilatatore. Tale fatto sarebbe valorizzato dalla decolorazione e dalla frequente distrofia dell'iride (Weve).

Le ricerche di Sondermann e di Redslob sullo sviluppo della muscolatura dell'iride sarebbero in favore di un'origine mesodermica.

L'aplasia del dilatatore potrebbe dunque essere analoga alla aplasia della muscolatura del corpo e non sarebbe quindi in antitesi con la teoria di Weve. Una seconda obiezione sarebbe la seguente: perchè tutti i tessuti mesodermici non sono interessati?

Se si è talvolta constatato uno sviluppo imperfetto o anomalo degli organi genitali (Borger, Muller, Ormond, Willard, Pfaundler, Viallefont e Temple), non si sono tuttavia mai osservate delle anomalie dell'apparato urinario. E, se le ossa sono allungate, la loro struttura è pressochè normale. Non si osserva talvolta che un lieve grado

di decalcificazione, senza alcuna predisposizione alle fratture. La calcemia è in genere normale (Hambresin, Van der Maele, Killmann, Kurz e Weve).

Altra teoria sostenuta da taluni è quella endocrina di Weill. Ancor prima che questa venisse enunciata, però, parecchi AA. avevano attribuito alla Sindrome di Marfan un'origine ipofisaria (Borger 1914), Killmann 1932, Pentagna 1932).

Essi poggiavano la loro opinione su tre fatti:

1. La S. di Marfan è caratterizzata da un gigantismo che presenta certe similitudini col gigantismo ipofisario.

2. Salle ha ritrovato all'autopsia di un caso di aracnodattilia una sella turcica dilatata ed un'ipofisi ipertrofizzata, che conteneva numerose cellule eosinofile, considerate patologiche.

3. Egas Moniz, Fleischer, Salle, Schreiber, Hambresin e Van der Maele hanno constatato alla radiografia un aumento di volume della sella turcica.

Successivamente però quest'ultima constatazione risultò piuttosto rara. Il più delle volte infatti la sella apparve normale (Kerz, Sorsby, Weill, Weve e François), talora più piccola (Coppez, Hambresin, Van der Maele, Killmann, Weill, Villard, Viallefont e Temple), ordinariamente infine risultò non presentare modificazioni di struttura.

Per Weill (1932), Custodis (1932), Padovani (1932) e Thaden (1930) alla base della S. ci sarebbero invece delle disfunzioni endocrine multiple. Si tratterebbe, secondo questi, di una distrofia sconosciuta, che durante la vita endouterina colpisce le diverse ghiandole endocrine: ipofisi, paratiroidi, ecc. In favore di tale ipotesi deporrebbero oltre ai sintomi ipofisari più sopra citati, altri elementi quali la constatazione di turbe genitali (casi di Muller, Borger, Ormond, Pfaundler, Villard, Viallefont e Temple, Hambresin, Van der Maele, ecc.), di turbe tiroidee (casi di Periz, Hambresin, Van der Maele, ecc.), di turbe metaboliche (Brock, Kurz, Killmann, Weve ecc.), di turbe pancreatiche, pressorie, nonché alcune constatazioni anatomiche (Weill riscontrò all'autopsia di un caso delle tiroidi e paratiroidi piccole, un timo voluminoso, delle surreni normali ed un'ipofisi normale; in un secondo caso vennero dallo stesso riscontrati una tiroide congesta, ma di volume normale, un timo non riconoscibile, un pancreas normale, una milza aumentata di volume con iperplasia della polpa rossa, il fegato aumentato, le surreni normali ed un'ipofisi piccola ma macroscopicamente normale. L'esame microscopico di queste varie ghiandole non ha evidenziato alterazioni degne di nota, se si eccettuano una sclerosi dell'ovaia e diminuzione di sostanza colloidale nella tiroide. Un tale orientamento però non è condiviso da Young, Borger, Weve, Igerseimer, Marfan e Franceschetti.

Secondo la teoria ipofisimedullare di Hambresin e Van der Maele (1934) la Sindrome di Marfan risulterebbe da un'alterazione embrionaria dell'ipofisi anteriore, la quale secernerebbe in eccesso l'ormone della crescita per aumento di numero delle cellule eosinofile e per la loro maggiore attività; questo ormone agirebbe, per via liquorale, sulle cellule radicolari anteriori e sulle cellule delle corna anteriori del midollo a funzione trofica sulle ossa e sui muscoli. Esso provocherebbe anzitutto una irritazione funzionale organica di queste cellule e come conseguenza, una crescita esagerata dello scheletro e dei muscoli che ne dipendono.

Questo periodo di iperfunzione sarebbe seguito da un periodo di ipofunzione, nel corso del quale si istituirebbero le deviazioni della colonna vertebrale e le deformazioni delle dita.

Come spiegare in questo modo l'ectopia cristallinica?

Hambresin e Van der Maele sostengono che il cristallino, la zonula, l'ipofisi evolvono nello stesso periodo embriogenetico; essi quindi subirebbero contemporaneamente lo stesso processo distrofico. Ne seguirebbe che, nella successiva evoluzione embriogenetica, sia il cristallino che la zonula, non potrebbero seguire la normale evoluzione degli altri tessuti oculari di origine mesodermica; e in particolare la zonula verrebbe tesa enormemente, così da provocare la sua lacerazione e la secondaria lussazione del cristallino.

In appoggio alla loro ipotesi essi addussero vari argomenti, quali la crescita esagerata che costituisce uno dei sintomi fondamentali della S. di Marfan e che potrebbe rilevare una iperattività dell'ipofisi anteriore, la duplice funzione delle cellule delle corna anteriori che presiedono sia alla innervazione che alla nutrizione delle ossa e dei muscoli, ed infine le numerose analogie esistenti tra la Sindrome di Marfan e varie neuropatie dipendenti da lesioni delle corna anteriori e delle vie piramidali (mielite trasversa, sclerosi a placche, siringomielia, sclerosi laterale amiotrofica, polio-mielite).

Queste analogie, che si concretano in deviazioni della colonna vertebrale, nell'aracnodattilia, nella enoftalmia, nella miosi (segni questi due di partecipazione delle cellule del centro ciliospinale) si possono riscontrare infatti, sia nella Sindrome di Marfan, sia nelle sopraricordate neuropatie. Questa teoria che pur sembra avere qualche lato seducente specie per quel che riguarda il ruolo che l'ipofisi gioca nella patogenesi della Sindrome lascia però adito a critiche non prive di fondamento.

Una prima obiezione è la seguente: pur prescindendo dal fatto che la maggior parte di neurologi e fisiologi escludono che le turbe trofiche dipendono da lesioni delle corna anteriori, sembra che tali turbe trofiche presenti nelle malattie delle corna anteriori siano sempre secondarie alle turbe motorie e queste sono sempre assenti nella Sindrome di Marfan. Infine il trofismo dei nostri tessuti non dipende solo dalle corna anteriori, ma in ugual maniera anche dalle radici post. del midollo e soprattutto dal simpatico.

Se si passa poi a considerare la funzionalità ipofisaria, si constata che in molti casi di iperipituitarismo (acromegalia, gigantismo ipofisario), non si trova alcun sintoma riferibile a lesioni delle corna anteriori. Inoltre nelle malattie nelle quali vengono colpite in maniera sistematica le corna anteriori (quali la poliomielite anteriore, l'atrofia muscolare progressiva di origine neurotonica) non abbiamo mai turbe scheletriche e della crescita.

La patogenesi della deviazione della colonna vertebrale, concomitante a lesioni delle corna anteriori, è paralitica; il che non è per le cifosi presenti nella S. di Marfan.

Ed ancora la mano ad artiglio di tipo cubitale è dovuta ad una paralisi dei muscoli interossei, che non è mai stata constatata nella Sindrome di Marfan.

Anche la miosi e l'enoftalmia poi non si debbono ritenere di origine midollare,

data la rarità di una paralisi bilaterale del centro ciliospinale e l'assenza di altre turbe simpatiche nella Sindrome in esame.

D'altra parte tale teoria non spiega come le lesioni delle corna anteriori possano provocare contemporaneamente effetti completamente opposti quali l'allungamento osseo (segno d'iperfunzione) e l'atrofia muscolare-adiposa (segno d'ipofunzione).

E come spiegare poi, considerato che il campo d'azione del midollo si arresta al collo, la identità, nella Sindrome di Marfan, delle malformazioni ossee e muscolari della testa con quelle che si riscontrano a livello del tronco e degli arti?

Inoltre le malformazioni tipiche muscolari della Sindrome di Marfan non hanno nulla in comune con le alterazioni paralitiche dipendenti da lesioni delle corna anteriori. Infatti nella Sindrome di Marfan i muscoli, sebbene poco sviluppati, non sono per nulla paralizzati e la loro eccitabilità elettrica e capacità funzionale sono del tutto normali.

Come ultima obiezione viene messa in evidenza la estrema rarità (5%) dei sintomi neurologici in casi di Marfan, il che sarebbe in contraddizione con le invocate lesioni delle corna anteriori del midollo.

Si è inoltre obiettato (François 1935) che la via principale e naturale per la diffusione di tutti gli ormoni, e perciò anche di quello ipofisario, è la via sanguigna (il che spiega come si possono ritrovare gli ormoni nelle urine) e non la via idrocefalo rachidiana, chiamata qui esclusivamente in causa. Per concludere infine la teoria patogenetica della ectopia cristallinica, sostenuta da Hambresin e Van der Maele, che cerca di spiegare l'ectopia stessa come dovuta ad una ipoplasia della lente e della zonula, non è esente da critiche. Mal si concilierebbe infatti nell'ipofisi un'iperfunzione e sulla lente e sulla zonula un'ipoplasia, fatti questi evidentemente contraddittori.

Contemporaneamente all'enunciazione della sopraricordata teoria, Hambresin, Van der Maele (1934), Passow (1934) e successivamente Karl Otto Wegelius (1950) ebbero a richiamare l'attenzione sull'analogia che, a loro avviso, esiste tra la « Sindrome di Marfan » e lo « Status Disraficus ». Per tali AA. le due affezioni avrebbero un'origine comune, imputabile a turbe di sviluppo del midollo spinale.

Di recente Faldi e Magni ripresero in esame delle ipotesi precedentemente sostenute da Winkelmann (1946), Cavka (1947), Palomar (1948), Tsopelas (1949), ed ispirandosi a considerazioni fatte da Zondeck, Cavallacci (1939), Lunedei (1937), a proposito di un gruppo di affezioni eredodegenerative cui fa capo la Sindrome di L.M.B.B. (affezioni caratterizzate da alterazioni diencefaliche e retiniche, dovute, secondo gli stessi autori, ad uno stato eredodegenerativo che ha colpito questi due segmenti derivanti dallo stesso metamero embrionario), hanno cercato, per mezzo di un'ampia disamina di recenti cognizioni biologiche, neurologiche ed endocrinologiche di far rientrare nello stesso gruppo anche la Sindrome di Marfan. Responsabile della malattia di Marfan, dice infatti Faldi, dovrebbe essere un fattore eziologico vario e nella maggior parte dei casi imprecisabile, che, agendo nei primissimi stadi di sviluppo su di un metamero embrionario prosencefalico, ne provocherebbe una mutazione subletale, ossia uno stato eredodegenerativo. Da questo metamero successivamente originerebbero il sistema diencefaloipofisario e la retina. Il sistema dience-

falo ipofisario, secondo le ultime vedute, si dovrebbe considerare come il corrispondente nell'uomo di quel « centro organizzatore » che Spemann ha individuato negli anfibi. Sarebbe quindi un centro responsabile di importantissime funzioni coordinatrici dello sviluppo ulteriore dell'intero embrione. Una sua alterazione potrebbe spiegare le numerose e variabili anomalie scheletriche e cardiache che si trovano nella nostra Sindrome.

La retina, dal canto suo, dovrebbe venir considerata come il centro formatore dell'occhio, e da una alterazione di questa, che nella Sindrome di Marfan è denunciata dalla meiorragia retinica, deriverebbero le varie alterazioni oculari, l'ectopia lentis, le alterazioni zonulari e la carenza di pigmento nell'epitelio retinico irideo.

Inoltre non è escluso che il diencefalo agisca ulteriormente sulla retina meiorragica. Ciò infatti spiegherebbe la presenza, in qualche caso di Sindrome di Marfan, della retinite pigmentosa. La Sindrome di Marfan quindi si accosterebbe a quel vasto gruppo di affezioni retinodiencefaliche di cui fa parte la caratteristica Sindrome di L.M.B.B.

Ancora oscuro è il fatto se le anomalie oculari della Marfan, che debbono essere riportate ad alterazioni che hanno agito nei diversi periodi di sviluppo embrionario dell'occhio debbano essere considerate come dovute esclusivamente alla primaria alterazione retinica, ovvero, se alle pure alterazioni dipendenti dalla retina, se ne aggiungano altre incriminabili alla influenza diencefalica sul successivo sviluppo oculare.

Magni, dopo aver riportato una ampia casistica personale, affronta egli pure il complesso problema eziopatogenetico della sindrome.

Egli in sostanza accetta l'ipotesi di Faldi e sostiene quindi che il momento patogenetico sia una alterazione del distretto diencefalo-ipofisario. Per spiegare poi la possibilità di forme ereditarie e di forme sporadiche, reputa che le alterazioni del suddetto distretto derivino nel primo caso da una alterazione genotipica che si trasmette ai discendenti, nel secondo caso da un'embriopatia che agisce sull'embrione già formato.

Egli inoltre dalle sue osservazioni personali deduce che debba esistere una parentela molto stretta tra Sindrome di Marfan e Sindrome di Marchesani. Infatti in ben tre dei suoi pazienti trova ectopia lentis accompagnata da sferofachia e da modestissima aracnodattilia. Interpretando questi casi come forme di passaggio tra la sindrome di Marfan e la sindrome di Marchesani, sostiene che ambedue derivano da un unico momento patogenetico e che il diverso orientamento morfopatologico dipenda dal diverso terreno costituzionale su cui agisce il momento eziologico.

Gli aspetti ed i caratteri principali ed accessori della Sindrome già sufficientemente documentati da una numerosa serie di osservazioni (oltre 300 casi descritti), lasciano intravedere tuttavia qualche discordanza nell'interpretazione di alcuni problemi relativi alla varia sintomatologia ed all'ereditarietà. Restando quindi tutt'ora aperto il dibattito mi è sembrato di qualche utilità la descrizione di alcuni casi osservati in Clinica al fine di portare un contributo sia pure modesto ad alcuni dei problemi in discussione.

Casistica

OSSERVAZIONE N. 1. A. R. di anni 31, da Camin (Padova). Cartella Clinica n. 4875.

Anamnesi familiare: miopia sia negli ascendenti materni (madre e nonna) che negli ascendenti paterni (fratello del padre). L'unico fratello è sano. La madre non ricorda alcuna malattia durante la gravidanza. Nata a termine, da parto eutocico, s'accorse di vedere poco a 10 anni. Mestrui iniziati a 13 anni e ora regolari per ritmo, ma molto abbondanti ed accompagnati quasi sempre da copiose epistassi. A 14 anni operata di ernia inguinale Dx. Un mese fa ebbe forte diminuzione del visus a Dx.

Esame obiettivo oculare: lieve grado di strabismo convergente O.S. Mezzi diottrici: L.A.F. in OO cornee normali, camere ant. profonde. Il cristallino appare bilateralmente ectopico, spostato verso l'alto con falce di campo pupillare libera in basso. In tale tratto le fibre della

zonula sono completamente intatte. Sulle cristalloidi anteriori residui di membrana persistens. Opacità nucleari lenticolari di varia grandezza. Vitreo in OO disorganizzato con piccole opacità biancastre mobili, frammiste a corpi mobili pigmentati. Iridi con piccole zone subatrofiche, decolorate; pupille normo-reagenti, ma poco sensibili all'instillazione di midriatici.

Esame oftalmoscopico: O.D.: largo stafiloma miopico dal lato temporale della papilla. Retina nel settore interno sollevata con numerose pieghe mobili. Nel settore superointerno focolo ovalare di rottura sito in ore 2. Altri piccoli fori sono visibili all'esterno ed inferiormente a questo. O.S.: largo stafiloma miopico dal lato temporale della papilla, che appare piuttosto pallida ed a margini un po' soffici. Vasi di calibro normale.

Refrazione: miopia elevata. Visus O.D.: moto manu e n.m. Visus O.S.: 1/100 con -12 sf. 1/12.

Esame obiettivo generale: soggetto longilineo, astenico, di alta statura, con note di asimmetria facciale. Arti, in confronto al tronco, spiccatamente lunghi, specie le dita delle mani e dei piedi, che risaltano per la loro sottigliezza. Molto scarso lo sviluppo della muscolatura e del pannicolo adiposo. Espressione nettamente vecchieggiante. Rientramento sternale a tipo torace da calzolaio. Cuore: soffio sistolico piuttosto rude alla punta, plessimetria normale.

Esame radiografico: cranio: teca cranica e sella regolari. Torace: lieve scoliosi destroconcava dorsale alta con conseguente asimmetria toracica. Mani: non segni di lesioni ossee, nè alterazioni della normale

tonalità calcarea. Evidente prevalenza dello sviluppo radiale dei metacarpi e delle falangi; notevole allungamento dei metatarsi.

Elettrocardiogramma: segni di sofferenza miocardica. Il comportamento dell'onda P. depone per vizio mitralico.



Osservazione n. 1

Curva da carico di glucosio e idrico: normali.

Metabolismo basale: + 35.

R. W.: negativa.

Esame neurologico, otiatico, odontoiatico: negativi.

Epicrisi: trattasi di una donna dell'età di 31 anni in cui è stato osservato un quadro osteoviscerale-oculare, che ricorda quello proprio della S. di Marfan. Presenta infatti:

1. Tipiche alterazioni scheletriche: aracnodattilia, scoliosi destroconcava dorsale alta, asimmetria toracica, rientramento sternale a tipo torace da calzolaio.

2. Evidenti e tipiche alterazioni oculari: ectopia lentis, subatrofia iridea con pupilla reagente normalmente alla luce e dilatantesi difficilmente ed incompletamente per l'azione di ripetute instillazioni di midriatici. In O.D.: distacco retinico in occhio miope.

3. Caratteristiche alterazioni viscerali: cardiopatia da vizio mitralico. Alle mani nessun segno di lesioni ossee, nè alterazioni della normale tonalità calcarea; soltanto una evidente prevalenza dello sviluppo radiale dei metacarpi e delle falangi. A carico dei piedi, notevole allungamento dei metatarsi. Gli esami di laboratorio misero in evidenza una disfunzione tiroidea, denunciata da un eccesso del metabolismo basale: +34%.

Non si riuscì ad evidenziare alcun dato che provasse il carattere ereditario.

OSSERVAZIONE N. 2. M. L. di anni 28, da San Lorenzo di Mossa (Udine). Cartella Clinica n. 5575.

Anamnesi: nessun dato da rilevare negli ascendenti e collaterali. Sorella sana. La madre, cardiopatica, non ricorda malattie durante la gravidanza. Vista piuttosto difettosa dall'età di sei anni.

Nel 1945 trauma alla regione orbitaria Dx, seguito da più rilevante diminuzione del visus in O.D. per cui fu sottoposta ad intervento (cataratta) con esito discreto in primo tempo, ma dimostratosi poi fallace per nuova diminuz. del visus allo stesso occhio.

Esame obiettivo oculare: Distichiasi palp. sup in OO.

Mezzi diottrici: L.a.f.: O.D.: cornea normale, pupilla ovalare, legg. piriforme, con apice stirato verso il basso; quivi l'iride aderisce ad una cicatrice corneale. Campo pupillare in basso occupato da una vescichetta dovuta a residui lenticolari, di colorito grigiastro.

O.S.: Cornea ed iride normale. Campo pupillare perfettamente rotondo ed occupato da una fine trama fibrillare. Cristallino adagiato sulla parete infero-interna del bulbo. Pupille normoreagenti e normodilatantesi per l'azione dei comuni midriatici.

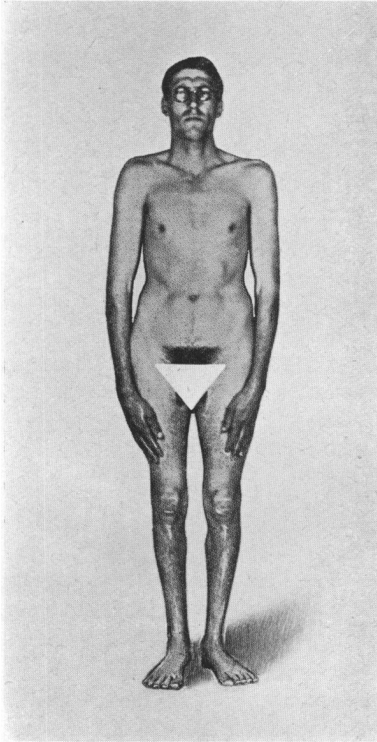
Esame oftalmoscopico: O.D.: si intravede il rosso retinico soltanto nel terzo superiore. O.S.: normale.

Refrazione: ipermetropia elevata in OO. Visus O.D. = 1/50 + 10 sf.: 9/10. O.S. = 1/50 + 8 sf.: 10/10.

Esame obiettivo generale: soggetto longilineo con note di gigantismo. Pannicolo adiposo come di norma; estremità lunghe, specie mani e piedi. Modesta scoliosi destroconcava del segmento lombare. Torace con leggera asimmetria per una deviazione a dx. dello sterno. Apparato cardiovascolare indenne.

Disposizione di tipo femminile del pelo del pube. Addome ed organi ipocondriaci normali.

Esame radiologico: cranio: teca cranica di spessore normale con discreta osteoporosi lacunare della volta. Diametro sagittale sellare nettamente superiore al normale. Torace: modici fatti di sclerosi ilare e parailare ed alcune calcificazioni contro gli ili.



Osservazione n. 2

Bacino: tendenza alla sacralizzazione della 5 lombare, di grado più spinto a dx. Accenno a schisi dell'arco posteriore della prima vertebra lombare e schisi delle vertebre successive. Piano delle ossa delimitanti i forami otturatorî assai obliquo.

Arti: evidente prevalenza dello sviluppo radiale dei metacarpi e delle falangi. Notevole allungamento dei metatarsi.

Esame neurologico, otiatico, odontoiatico: negativi.

Elettrocardiogramma: non segni di lesione miocardica.

Ricambio idrico e glucidico: normale.

Metabolismo basale: +7.

R. W.: negativa.

Epicrisi: Paziente dell'età di 28 anni, con disturbi oculari di antica data e sintomi tipici della malattia di Marfan: soggetto longilineo, magro, con estremità di lunghezza superiore alla norma, specie mani e piedi. Scoliosi destroconcava; torace asimmetrico per uno spostamento dello sterno verso Dx. Tendenza alla sacralizzazione della quinta lombare di grado più spinto a Dx. Piano delle ossa delimitanti i forami otturatorî assai obliquo con aumento del diametro sagittale sellare.

Cranio dolicocefalico; normale l'apparato cardiovascolare. Caratteristico nell'occhio non sottoposto ad intervento il quadro oculare con l'ectopia della lente. Pupilla normoreagente e normodilatantesi con l'omatropina. Visus con correzione soddisfacente (10/10).

Carattere ereditario familiare non rilevabile nei parenti esaminati (tanto i genitori che le sorelle sono esenti da alterazioni che possano in qualche modo far pensare alla nostra sindrome). Secondo le informazioni anche i collaterali ed ascendenti risultano esenti da note malformative.

OSSERVAZIONE N. 3. Z. A. di anni 6, da Piove di Sacco (Padova). Cartella Clinica n. 4880.

Anamnesi: negativa negli ascendenti. Cinque fratelli vivi e sani. Una sorella ventenne soffre amenorrea primaria. Una sorella sposata ha un figlio sano. Nata da parto eutocico, ebbe allattamento materno. Sin da tenera età i genitori s'accorsero che la piccola vedeva poco e la causa risultò essere una lussazione congenita bilaterale del cristallino.

Esame obiettivo oculare: Mezzi diottrici: L.a.f.: OO : cornee normali. Iridi pure normali. Pupille normoreagenti. Dai margini pupillari inferiori si dipartono due piccoli filamenti che si dirigono verso l'alto, mobili ed in qualche punto pigmentati. Cristallini spostati in alto ed all'esterno ove sono visibili alcune fibrille zonulari, mentre dalle ore 6 alle ore 2 non si notano in OO fibrille zonulari, ma solo alcuni residui di esse, attorcigliate lungo l'equatore del cristallino.

Vitreo in OO disorganizzato, fluidificato e molto mobile, con masse filamentose disposte a guisa di ragnatela di colorito bianco grigiastro. Esame oftalmoscopico: in OO papille rosee e margini abbastanza netti. Vasi di calibro normale.

Refrazione: astigmatismo ipermetropico elevato. V.O.D.: $1/12 + 9 \text{ sf.} = + 3 \text{ a } 90 = 8/10$ V.O.S.: $1/12 + 9 \text{ sf.} + 3 \text{ a } 90: 8/10$.

Esame obbiettivo generale: condizioni generali scadute. Arti, sia superiori che inferiori di abnorme lunghezza specie nei segmenti distali. Pannicolo adiposo scarso. Muscolatura esile ed ipotonica; faccia di aspetto vecchieggiante e simmetrica. Non turbe cardiovascolari o respiratorie.

Esame neurologico, odontoiatrico, otoiatico: negativi.

Esame radiologico: cranio: teca cranica sottile. Sella regolare. Lieve e diffusa decalcificazione delle ossa. Torace: lievissima scoliosi destro-concava dorsale alta. Accentuazione del disegno polmonare parailare. Arti: mani e specialmente piedi assai lunghi per l'età della paziente.

Metabolismo basale: + 8.

Curva da carico di glucosio: leggermente appiattita.

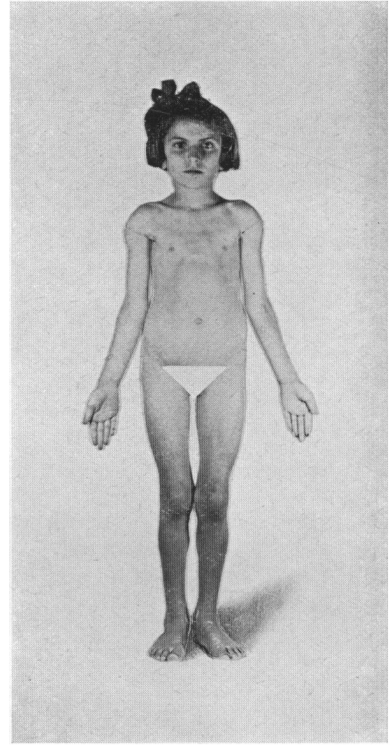
Ricambio idrico: normale.

R. W.: negativa.

Epicrisi: Bambina di 6 anni con disturbi oculari che risalgono alla nascita e con sintomi tipici della malattia di Marfan.

Soggetto longilineo, in scadenti condizioni generali di nutrizione, con arti superiori ed inferiori esageratamente lunghi specie nei segmenti distali (mani e piedi); lieve scoliosi destro-concava dorsale alta. Cranio con assottigliamento della teca; ossa lunghe con lieve e diffusa decalcificazione. Caratteristico il quadro oculare, con la simmetrica lussazione delle lenti che appaiono di colorito ceruleo con fibrille zonulari in parte assenti, in parte rotte e assottigliate. Vitreo disorganizzato e fluidificato. Fondo normale in occhio ipermetrope.

Si ottiene una completa midriasi con l'omatropina. Ai visceri, nulla da rilevare. Carattere ereditario familiare non rilevabile. Fidando sull'anamnesi anche i collaterali ed ascendenti sembrano immuni da note malformative.



Osservazione n. 3

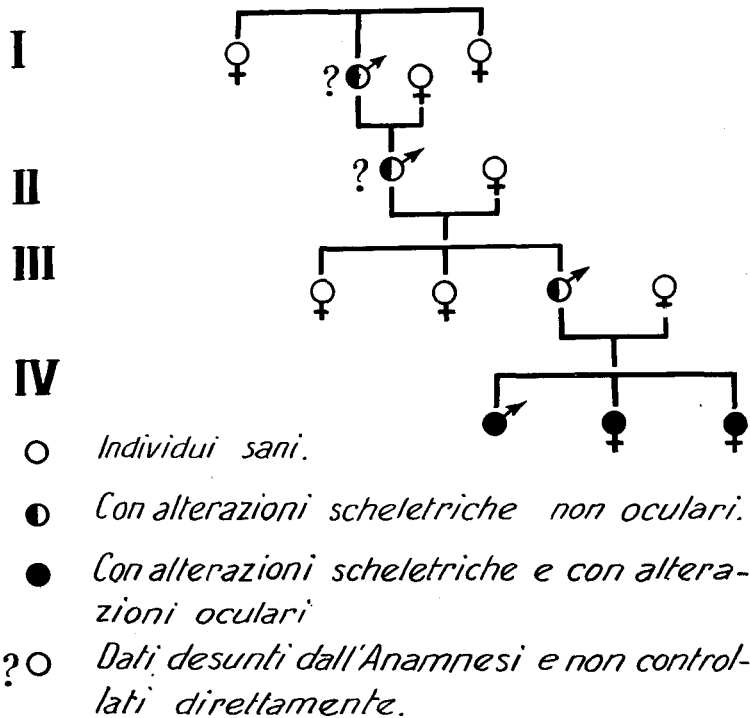
OSSERVAZIONE N. 4. G. E. di anni 20 da Fessoo. Cartella Clinica n. 4883.

Anamnesi: Padre (vedi caso 7), madre vivente e sana, e così pure gli ascendenti.

Un fratello è morto a nove anni per meningite, un'altro a 24 per paralisi. Una sorella è stata ricoverata per qualche tempo in sanatorio (vedi caso 5) ed attualmente sta bene; un fratello di 17 anni soffre di anemia ed un altro di 33 sta bene. Mestruata a 14 anni, con ritmi irregolari e ritardi di due o tre mesi. Pleurite secca a sinistra; è stata operata di appendicite. Sin dall'infanzia ricorda di vedere poco e di essere strabica.

Esame obiettivo oculare: OO: strabismo concomitante, divergente, alternante. Camere anteriori più basse in alto e nasalmente. Iridi di aspetto normale. Accentuata iridodonesi. Le pupille normoreagenti si dilatano difficilmente sotto l'azione dei comuni mi-driatici.

Cristallini bilateralmente spostati in alto e nasalmente. La parte esplorabile appare più piccola del normale, rotondeggiante, ma perfettamente trasparente; ben visibili gli



Albero Genealogico della Famiglia G.

equatori che raggiungono quasi il centro pupillare. Qualche fibra della zonula è libera nel vitreo o accartocciata intorno alle altre, tese dall'equatore alla zonula; tutte appaiono cosparse di piccoli granuli pigmentati. Vitreo trasparente con trauma un pò evidente. Visus in O.D.: conta le dita a 20 cm.; con sf. +13 = 1/10; Visus O.S.: 1/50; con sf. +12 = 2/10.

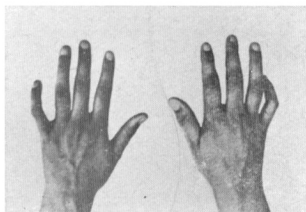
Esame oftalmoscopico: nulla da rilevare.

Esame obiettivo generale: costituzione scheletrica regolare, tendente al longilineo. Arti, specie i superiori, di lunghezza non proporzionata all'altezza del soggetto, affusolati; estremità distali sottili, cute liscia, non sollevabile in pieghe, di tipo sclerodermico. Le unghie assumono forma a vetri di orologio. Da entrambi i lati il mignolo presenta anchilosi con flessione della seconda falange sulla prima. Pannicolo adiposo ben rappre-

sentato ed uniformemente distribuito ovunque. Apparato pilifero regolare; muscolatura tonico-trofica. Apparato cardiocircolatorio indenne.

Esame neurologico, otoiatico ed odontoiatrico: negativi.

Esame radiologico: torace: qualche chiazza pleuro-fibrosa agli apici ed alcune fini punteggiature calcaree. Alcune ombre micro-nodulari nella sottoilare sinistra; cranio: piccole lacune vascolari alla volta. Accentuazione delle impronte digitate nel frontale



Osservazione n. 4

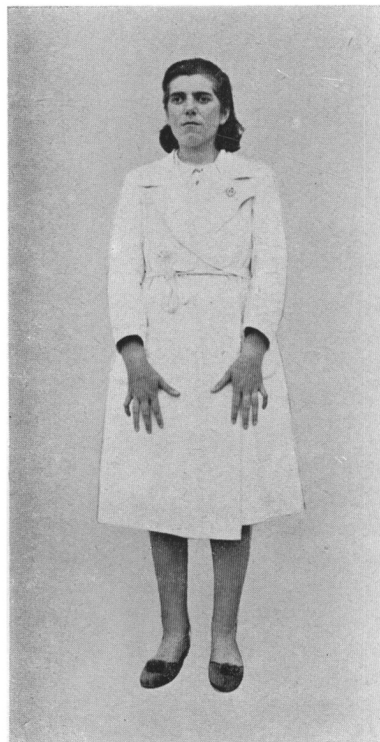
in grado maggiore anteriormente. Sella chiusa d. un lato; calcificazione in sede pineale.

Arti: diafisi delle ossa lunghe particolarmente sottili con corticale assottigliata e canale midollare ampio. Ossa delle dita delle mani e dei piedi più lunghe ed assottigliate del normale.

Metabolismo basale: +3.

Curva da carico glucidico e idrico: normali.

Epicrisi: sarà riportata dopo l'osservazione 7.



OSSERVAZIONE N. 5. G. Innocenza di anni 30, sorella della paziente oggetto della iv osservazione. Cartella Clinica n. 4884.

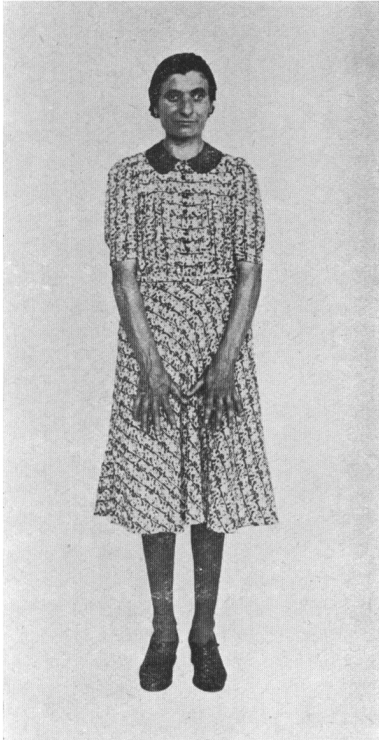
Anamnesi familiare: vedi caso IV, nata da parto eutocico; pleurite a 18 anni; non ha mai visto bene ed è sempre stata strabica.

Esame obiettivo oculare: OO: strabismo concomitante divergente alternante. Camera anteriore ridotta in alto e temporalmente in OO; accentuata iridodonesi, pupille in lieve miosi con reazione alla luce un pò torpida. Si dilatano difficilmente con l'omatropina; cristallini lussati in alto e nasalmente in OO. Nel campo pupillare libero si notano numerose fibre zonulari, che l'attraversano divergendo leggermente; alcune sono ad estremità libere ed appaiono avvolte a spirale, fluttuanti nel vitreo.

Visus OO: 1/50 con sf. +10 = cil. +1 a 90 = 2/10.

Fondo: normale in OO.

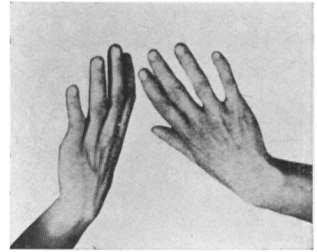
Esame obiettivo generale: tipo longilineo con sviluppo sproporzionato degli arti rispetto al tronco. Tessuto adiposo scarso uniformemente; masse muscolari esili, scheletro regolare. Cute di colorito pallido, secca, rugosa, agli arti, con numerosi piccoli noduli diffusi di colorito rosso scuro. Cute delle mani con caratteri del tutto sclerodermici; pelle delle dita sottile, liscia, rosea, non sollevabile dai piani sottostanti. Atteggiamento in modica flessione delle



seconde falangi delle dita delle mani sulle prime; non anchilosi delle articolazioni interfalangee. Sistema pilifero normale, micropoliadenia diffusa. Tiroides lievemente aumentata in toto. Apparato cardiovascolare e respiratorio: normali.

Esame radiologico: cranio: lievi fatti di esostosi e lieve accentuazione dei solchi diploici nel frontale.

Osservazione n. 5



Sella regolare. Ossa lunghe con diafisi particolarmente sottili ed allungate. Assai sviluppate in lunghezza tutte le ossa lunghe delle mani e dei piedi, con lieve atrofia calcarea. Torace: nulla da rilevare.

Metabolismo basale: +4.

Curva da carico glucidico e idrico: normali.

R. W.: negativa.

Epicrisi: riportata dopo l'osservazione 7.

OSSERVAZIONE N. 6. G. Lino di anni 17 (fratello delle pazienti di cui alle osservazioni n. 4 e 5).
Cartella Clinica n. 5572.

Anamnesi familiare: Vedi caso n. 4. Dall'infanzia non vede bene.

Esame obiettivo oculare: OO: camere anteriori ridotte in alto e all'interno, accentuata iridodonesi; scarsa dilatabilità per effetto dei comuni midriatici.

Bilateralmente nel settore supero-interno del campo papillare, è ben visibile l'equatore del cristallino lussato in alto e nasalmente: esso appare più piccolo della norma, quasi rotondeggiante e l'equatore non raggiunge il centro pupillare. Alcune fibre zonulari sono integre aderenti agli equatori e ben tese, altre invece sono libere nel vitreo con la loro estremità distale, a spirale, mobili; quasi tutte sono cosparse di piccoli granuli di pigmento.

Visus O.D.: 1/100 + 12 pf. = cil. +2 a. 90 = 5/10

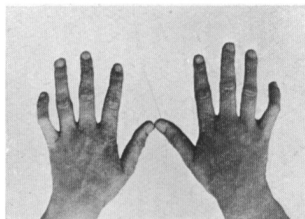
Visus O.S.: 1/100 con sf. +10 = cil. 4 + a. 90 = 6/10.

Fondo: normale in OO.

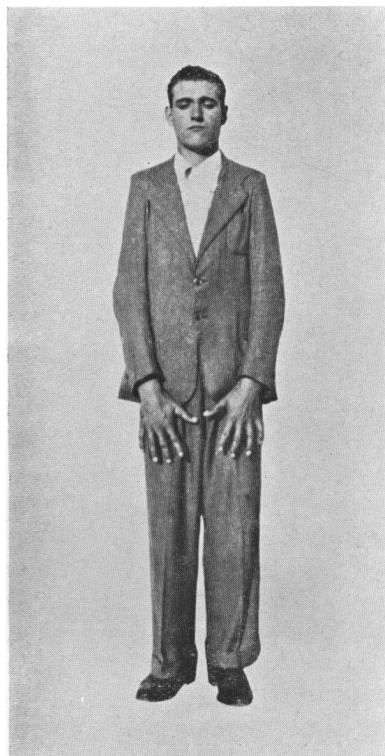
Esame obiettivo generale: tipo costituzionalmente longilineo, con sviluppo accentuato degli arti. Tessuto adiposo scarso. Masse muscolari ipotrofiche, toniche. Apparato respiratorio

e cardiovascolare indenni. Arti sup. ed inf. lunghi specie mani e piedi. Leggera flessione delle prime falangi del mignolo, anulare, medio e indice, sulle seconde.

Esame radiologico: cranio: accentuazione delle impronte della granulazione del Pacchioni nel frontale. Sella chiusa da un lato.



Osservazione n. 6



Scheletro: ossa lunghe, sottili con canale midollare ben visibile e corticale poco spessa. Particolarmente lunghe ed assottigliate le ossa delle dita delle mani e dei piedi. Torace: normale.

Curva da carico glucidico, idrico e M.B.: normali.

R. W.: negativa.

Epicrisi: sarà riportata dopo la osservazione 7.

OSSERVAZIONE N. 7. G. Giovanni di anni 59 (padre dei pazienti di cui alle osservazioni 4, 5, 6).

Anamnesi familiare: negativa. Ricorda solo i comuni esantemi dell'infanzia ed una forma reumatica.

Esame obiettivo oculare: apparato oculare indenne in OO.

Visus naturale: OO = 10/10.

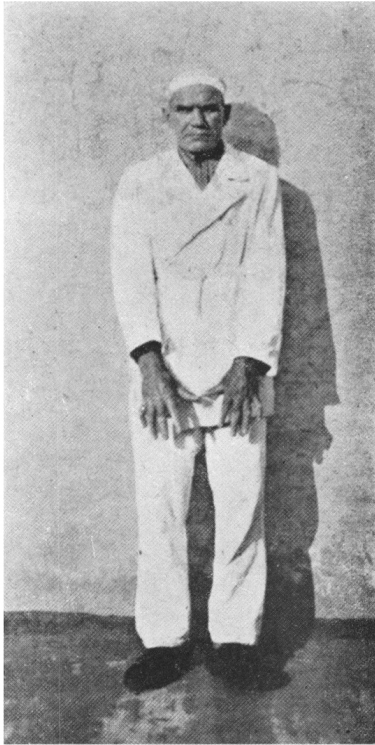
Esame obiettivo generale: normotipo con sviluppo scheletrico e muscolare normale. Dita delle mani più lunghe della norma, con atteggiamento in flessione delle seconde falangi sulle prime. Normali i vari organi ed apparati.

Esame neurologico otoiatico ed odontoiatrico: negativi.

R. W. negativa.

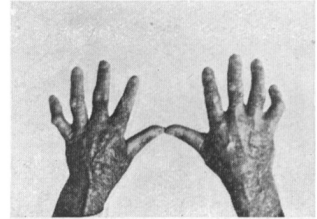
Curva da carico glucidico, idrico e M. B.: normali.

Epicrisi: gli ultimi quattro pazienti descritti rappresentano una famiglia formata dal padre e da tre fratelli (due femmine e un maschio). Di essi: la prima è una giovane ventenne dalla costituzione scheletrica regolare, di tipo tendente al longilineo, con pannicolo adiposo ben rappresentato, ed arti, specie i superiori di lunghezza esagerata; estremità distali lunghe



e sottili, specie le mani che presentano un aspetto « a dita di Madonna » con cute liscia, di tipo sclerodermico. L'esame oculare rileva delle iridi di aspetto normale con pupille isocoriche, reagenti alla luce e dilatantesi difficilmente sotto l'azione dei comuni midriatici. In OO iridodonesi. I cristallini, spostati in alto e nasalmente, occupano il quadrante supero-interno del campo pupillare: appaiono più piccoli

Osservazione n. 7



del normale, rotondeggianti e perfettamente trasparenti. Qualche fibra della zonula è libera nel vitreo, accartocciata intorno alle altre, tese dall'equatore alla zonula stessa.

Visus corretto in O.D.: 1/10; in O.S.: 2/10.

Radiografia: cranio: presenza di impronte digitate nel frontale, sella regolare chiusa da un lato. Scheletro: diafisi delle ossa lunghe particolarmente sottili con corticale esile e canale midollare ampio; ossa delle dita delle mani e dei piedi più lunghe e sottili del normale.

La seconda, sorella della precedente, è una donna di 30 anni, di costituzione longilinea, con sviluppo accentuato degli arti, che presentano cute secca e rugosa. La pelle delle mani ha caratteri sclerodermici e non si lascia sollevare dai piani sottostanti.

L'esame oculare rileva la presenza in O.D. di uno strabismo concomitante divergente. Le iridi, dall'aspetto normale, presentano pupille miotiche, reagenti scarsamente alla luce e dilatantesi difficilmente sotto l'azione dei comuni midriatici. Iridodonesi. In ambo gli occhi: cristallino spostato in alto e temporalmente, perfettamente trasparente nei settori esplorabili, di forma rotondeggiante, globoso, più piccolo del normale. Le fibrille zonulari attraversano il campo divergendo leggermente, alcune presentano estremità libere, altre sono avvolte a spirale e fluttuano nel vitreo. Visus corretto in O.D.: 2/10; in O.S. 2/10.

L'esame radiologico mostra lievi fatti di esostosi e lieve accentuazione dei solchi diploici nel frontale. Sella regolare. Ossa lunghe con diafisi particolarmente sottile ed allungata.

Il terzo è un giovane di 17 anni, longilineo con sviluppo esagerato degli arti superiori ed inferiori; presenta tessuto adiposo scarso, masse muscolari ipotrofiche, toniche, e psiche torpida. Le iridi sono normali, le pupille reagiscono alla luce e si dilatano diff. sotto l'azione dei comuni midriatici. Spiccata iridodonesi. Cristallini lussati in alto e nasalmente molto più piccoli della norma, rotondeggianti, con equatore che non raggiunge il centro pupillare.

Alcune fibre zonulari sono integre aderenti all'equatore e ben tese, altre sono libere e mobili nel vitreo, con la loro estremità distale a spirale.

Il Visus corretto in O.D.: 5/10; in O.S. 6/10.

Radiografia: cranio: teca cranica di spessore normale con accentuazione delle impronte delle granulazioni del Pacchioni nel frontale. Sella regolare, chiusa da un lato. Velati pure i seni frontali, sfenoidale ed etmoidale di dx. Scheletro: ossa lunghe, sottili, con canale midollare ben visibile e corticale poco spessa. Particolarmente lunghe ed assottigliate le ossa delle dita delle mani e dei piedi. Torace: normale.

R. W.: negativa; e così pure tutti i vari esami di laboratorio.

L'ultimo caso riguarda un uomo dell'età di 59 anni, padre dei precedenti soggetti; ha un aspetto normale, con apparato muscolare ed adiposo un pò scarso. Dita delle mani più lunghe della norma, con atteggiamento in flessione delle seconde falangi sulle prime ed il caratteristico aspetto di mano ad artiglio. L'esame oculare non rileva alcun dato patologico. Il Visus raggiunge i valori normali di 10/10.

Indenni i vari organi ed apparati. Normali gli esiti di tutti i vari esami di laboratorio; la moglie di quest'ultimo ed i suoi ascendenti sia materni che paterni risultarono perfettamente normali.

OSSERVAZIONE N. 8. P. G. di anni 21, da Lonigo. Cartella clinica n. 5584.

Anamnesi familiare: il nonno materno assomigliava un pò al paziente e fu costretto ad usare lenti a permanenza. Padre vivente e sano; sposò due volte, dalla prima moglie nacque il paziente in esame, dalla seconda una figlia sana. La madre ebbe due aborti al 7 mese, precedenti la nascita del nostro malato. Cardiopatica. Presentava un elevato astigmatismo ipermetropico. Morì a 42 anni in seguito a cardiopatia.

Nato in ottavo mese da parto eutocico.

Soffersede dei soliti esantemi dell'infanzia e di un'artrosi dorso-lombare.

Vista scadente sin da tenera età: da 10 anni porta lenti astigmatiche ipermetropiche.

Esame obiettivo oculare: in OO Camera anteriore ridotta in alto ed all'interno; accentuata iridodonesi, iridi di aspetto normale, con pupille normoreagenti e dilatantesi come di norma con i midriatici. In alto e nasalmente, nel settore supero-interno del forame pupillare sono ben visibili gli equatori dei cristallini spostati in alto e nasalmente. Essi appaiono più piccoli della norma, quasi rotondeggianti, ed il loro equatore non raggiunge il centro pupillare. Delle fibre zonulari alcune sono integre, aderenti all'equatore, ben tese, altre invece con la loro estremità distale a spirale, sono mobili nel vitreo; quasi tutte sono ricoperte di piccoli granuli di pigmento.

Visus O.D.: 1/10 + 0,75 + 3 a. 100 = 6/10.

Visus O.S.: 2/10 con + 0,75 sf. + 2,75 a. 100 = 10/10.

Fondo normale in OO.

Esame obiettivo generale: soggetto a costituzione astenico-longilinea, con sistema pilifero discretamente rappresentato. Evidenti alterazioni scheletriche: asimmetria mascellare inferiore per lo sviluppo relativamente deficitario dell'emimandibola Dx.

Scoliosi doppia dorso-lombare, sinistro-concava superiormente, destro-concava in sede lombare, a corpi vertebrali indolenti alla pressione.

Asimmetria toracica con conseguente accentuata prominenza delle coste di S. e relativa retrazione dell'emitorace destro. Notevole sviluppo in lunghezza degli arti specie delle loro estremità distali. Visceri indenni.

Esame otorinolaringoiatrico: esiti di intervento di resezione sottomucosa del setto.

Esame radiologico: cranio: teca piuttosto sottile con scarsa diploe ed accentuazione della circolazione venosa diploica. Sella romboidale piuttosto appiattita con prevalenza dei diametri sagittali su quelli verticali. Processi clinoidi anteriori e posteriori appuntiti.

Colonna: Scoliosi duplice: sinistro-concava, la più alta dorsale, destro concava, l'ultima lombare, con fatti di spondilosi e osteoartrosi posteriore deformante in corrispondenza delle concavità.

Metabolismo Basale: +4%.

Curva di carico glucidico e idrico: normali.

R. W.: normale.

Epicrisi: Giovane di 21 anni che presenta ben evidenti dei sintomi propri della Sindrome di Marfan. Si rilevano infatti:

1. Tipiche alterazioni scheletriche: aracnodattilia; asimmetria mascellare inf., scoliosi doppia dorso-lombare, sinistro-concava sup., destro-concava in sede lombare; asimmetria toracica, ecc.

2. Evidenti e tipiche alterazioni oculari: ectopia lentis; all'esame radiografico: teca cranica sottile con scarsa diploe e accentuazione della circolazione venosa diploica; sella romboidale, appiattita, con diametri sagittali prevalenti sui verticali, processi clinoidi appuntiti.

Colonna con scoliosi multiple dorsali, e fatti di spondilosi e osteoartrosi in corrispondenza delle concavità.

Ascendenti e collaterali esenti da note malformative.

OSSERVAZIONE N. 9. B. Silvia di anni 13, da Varago Maserada (Treviso). Cartella Clinica 4885.

Anamnesi familiare: negativa. Non esiste consanguineità nei genitori. Nata da parto eutocico, a termine. La madre durante la sua gravidanza è sempre stata bene; sviluppo psicofisico normale, menarca a 12 anni, cicli normali. Fin dall'età di 3 anni i genitori si accorsero che la piccola vedeva poco. Da un anno a questa parte cominciò ad accusare una ulteriore progressiva diminuzione del visus in O.D.

Esame obiettivo oculare: O.D. Cornea normale. Camera anteriore piuttosto profonda. Acqueo liquido. Lente diffusamente opacata e spostata temporalmente. Dal lato nasale si apprezzano all'equatore del cristallino delle fibre zonulari finemente pigmentate.

L'iride tumida a superf. priva di cripte con fini ectasie vasali. Accenno ad ectropion uvae. Spiccata iridodonesi. Fotomotore diretto torpido. La pupilla sotto l'azione dei midriatici si dilata poco ed in maniera incompleta. Tensione endobulbare: Mm. 8 di Hg. Visus: motu manu con percezione incerta nel settore supero interno ed inf.

Esame oftalmoscopico: impraticabile data l'opacità della lente.

O.S.: cornea normale. Camera anteriore piuttosto profonda. Cristallino normotrasparente ma sublussato e spostato verso l'alto e l'esterno. Ben visibile l'equatore con inserzione delle fibre zonulari, nella cui trama si notano fini granuli di pigmento. Iride tumida con normale formaz. di cripte nella pars. pupillare. Evidente iridodonesi. Manca l'ectropion uvae. Fotomotore diretto pronto. Tensione endobulbare: 17 mm. di Hg.

Refrazione: visus 1/10 + 8 sf. a. 90 = 6/10 sc.

La pupilla si dilata come di norma sotto l'azione dei comuni midriatici.

Esame oftalmoscopico: papilla rosea a bordi leggermenti soffi con alone di distrofia coroidale dal lato temporale.

Esame medico generale: soggetto longilineo con note di gigantismo; pannicolo adiposo scarsamente rappresentato, estremità lunghe in particolar modo mani e piedi.

Note di eretismo cardiovascolare.

Arti: più lunghe del normale le ossa metacarpali, le falangi delle mani, le ossa metatarsali e le prime falangi dei piedi.

R. W.: negativa.

Esame radiologico: teca cranica sottile. Sella regolare. Più lunghe della norma le ossa metacarpali, le falangi delle mani, le ossa metatarsali e le prime falangi dei piedi.

Elettrocardiogramma: normale.

Metabolismo basale: +17.

Ricambio idrico: normale.

Ricambio glucidico: lieve appiattimento della curva glicemica.

Epicrisi: paz. di 13 anni, che accusa un deficit visivo fin dall'età di 3 anni e che presenta evidenti molti sintomi tipici della m. di Marfan: soggetto longilineo, magro, con estremità di lunghezza superiore alla norma, specie mani e piedi. Caratteristica in OO l'ectopia della lente. Pupilla in O.S. normoreagente e normodilatantesi. In O.D. cataratta, che dai dati anamnestici sembrerebbe complicata a distacco retinico; riflesso fotomotore torpido, visus in O.D. ridotto a moto manu, in O.S. con correzione, soddisfacente. Carattere ereditario familiare assente.

Dei vari esami eseguiti degni di rilievo i risultati del M.B.: +17 e della curva glicemica, che dimostrò un leggero appiattimento dei suoi valori.

OSSERVAZIONE N. 10. B. G. di anni 24 da Sarcedo (Vicenza). Cartella Clinica n. 5590.

Anamnesi familiare: completamente negativa. Nato a termine da gravidanza svoltasi regolarmente. Figlio unico. Sin da tenera età vede poco. Alcuni mesi or sono venne sottoposto ad intervento imprecisato che gli causò un ulteriore accentuarsi del deficit visivo.

Esame obiettivo oculare: O.D.: cornea nel settore supero-interno leggermente alitata. C.A. ridotta di profondità, specie in alto dove il cristallino si pone a contatto con la faccia posteriore della cornea. Un'altra zona di aderenza irido-lenticolo-corneale la si riscontra nel settore nasale lungo il tratto del bordo pupillare compreso tra le 3 e le 5: in corrispondenza di tali zone lieve subedema della cornea. Intorbidamento lenticolare della parte supero-esterna. Cristallino spostato in alto ed all'esterno, fibre zonulari tese. Iride subatrofica specie nel settore sup. esterno con pupilla deformata per iridectomia in tale settore. I bordi del coloboma aderiscono al cristallino. O.S.: C.A. di profondità un pò ridotta. Iride subatrofica. Spiccata iridodonesi. Fotomotore diretto pronto. Il cristallino spostato nasalmente lascia intravedere una porz. temporale di campo pupillare libero. Zonula integra con fibrille tese che si inseriscono come di norma all'equatore della lente.

Fondo oculare: normale in OO. Refrazione: astigmatismo miopico elevato in OO (4 diottrie). Visus: O.D.: 1/25 + 9 sf. 2 + 2 a. 90 1/12.

O.S. 1/25 + 9 sf. 2 + 2 a. 90 1/25.

Esame medico generale: pannicolo adiposo scarsamente rappresentato. Masse muscolari ipotoniche ed ipotrofiche. Modesta scoliosi destro-concava del segmento lombare. Ridotta l'estensione attiva e passiva di ambo i gomiti. Nel terzo inf. del collo, particolarmente nella

metà destra si palpa la tiroide alquanto ipertrofica. Torace asimmetrico. Apparato respiratorio normale. Apparato cardiovascolare: non bozza. Itto palpabile in 50 spazio sull'emi-claveare. Aia cardiaca nei limiti. Secondo tono incostante presente alla punta: (galoppo pro-diastolico?). Soffio sistolico bene udibile sul mesocardio; molto meno sui restanti focolai. P.A.O. = 140-85. Polso di frequenza 80 all'ingresso; ampio, ritmico. Mani e piedi più lunghi della norma. Estensione in flessione-estensione consentita per circa 100°. Estensione massima limitata a 150°. Tale rigidità è verosimilmente da attribuirsi ad una retrazione capsulare di natura congenita dal momento che la radiografia degli arti non ha evidenziato malformazioni dei capi ossei.

Esame neurologico, otoiatico, odontoiatrico: negativi.

Angiocardiografia: pervietà settale (interventricolare o interatriale).

Radiografia cranio e seni: negative.

Metabolismo basale: + 14.

Curva glicemica: appiattita.

Ricambio idrico: normale.

R. W.: negativa.

Epicrisi: soggetto di 24 anni longilineo ad arti di lunghezza superiore al normale specie estremità: mani e piedi. Riduzione dell'estensione articolare del braccio, atteggiamento in modica flessione delle seconde falangi delle dita delle mani sulle prime. Caratteristico il quadro oculare con la ben nota sub-lussazione delle lenti; zonula integra. Normodilatabilità pupillare sotto l'azione dei midriatici. Iridi subatrofiche bilateralmente.

La funzionalità visiva ottenuta con correzione appare ridotta in rapporto al vizio refrattivo. Assente ogni nota di ereditarietà della malattia. Dei vari esami eseguiti degni di nota appaiono i reperti relativi al ricambio glucidico, che dimostrò un appiattimento della curva glicemica e del metabolismo basale, i cui valori risultarono in leggero eccesso: da segnalare la presenza nel paz. di una anomalia cardiaca: pervietà settale.

Considerazioni e conclusioni

I casi ora esposti consentono le seguenti considerazioni:

Si tratta nella totalità, eccetto il caso n. 7, di soggetti portatori di evidenti anomalie oculari che interessano:

a) le iridi, che appaiono in alcuni casi (2, 3, 4, 6, 7, 8) normali, mentre in altri (1, 9, 10), presentano evidenti note malformative (piccole zone subatrofiche, decolorate nei paz. 1, 10; iride tumida a sup. priva di cripte nella paz. n. 9).

b) i cristallini, che risultano di dimensioni ridotte nei casi n. 4, 5, 6; di normale grandezza negli altri e che si presentano in tutti ectopici, spostati per lo più in alto e dal lato nasale (casi n. 4, 6, 8, 10) o temporale (casi n. 3, 5, 9) e lasciano pertanto una falce di campo pupillare libera.

L'iridodonesi, conseguenza della lussazione cristallinica, è talora molto evidente, talora appena accennata.

c) la zonula dello Zinn le cui fibrille sono ora rotte, pigmentate e libere nel vitreo (casi n. 3, 4, 5, 6, 8, 9) ora normali (casi n. 1, 2, 10).

d) i sistemi diottrici oculari, che in seguito all'ectopia cristallinica risultano in tutti i casi, tranne nel paz. n. 7, notevolmente alterati.

e) la retina che presenta talora note di meioropia cosicchè la funzionalità visiva è, nonostante adatta correzione, ridotta nei casi n. 1, 4, 5, 10, nei limiti della norma nei casi n. 2, 3, 6, 8, 9. Nel caso n. 1 e 9 si ha distacco retinico.

f) il tessuto adiposo retrobulbare che appare ridotto in molti paz. così da determinare un infossamento dei bulbi oculari.

Dal lato oculare dunque i caratteri tipici della Sindrome di Marfan sono nella loro completa totalità presenti nei casi: 1, 4, 5, 6, 8.

Nei paz. n. 2, 3, 9, 10, non si rinvennero le caratteristiche anomalie funzionali pupillari: scarsa sensibilità ai comuni midriatici.

Nel caso n. 7 è assente ogni alterazione oculare.

Per quanto riguarda l'aspetto somatico, si tratta nella totalità di individui longilinei, presentanti talora note di gigantismo con arti molto sviluppati e sottili, estremità di lunghezza esagerata o comunque decisamente superiore alla norma, specie in corrispondenza dei metacarpi e dei metatarsi, che sono più lunghi delle falangi e determinano quindi l'aspetto « a zampe di ragno » descritto da Marfan.

Accanto a tali anomalie si notano posizioni viziate, iperflessioni delle dita in seguito a retrazioni tendinee (casi 4, 5, 6, 7, 10), limitazione dell'estensione massimale degli arti superiori (caso n. 10 dovuta a retrazione capsulare di natura congenita); malformazioni a carico del tronco sotto forma di scoliosi (casi 1, 2, 3, 8, 10). Il tessuto muscolare è per lo più poco sviluppato. Il tessuto adiposo è spesso scarsamente rappresentato con distribuzione normale rispetto al sesso. In due casi si notano pure lesioni cardiache: vizio mitralico (1 caso), pervietà del setto (caso n. 10).

Anche dal lato somatico dunque i nostri paz. presentano i caratteri che vengono comunemente riscontrati nei casi tipici di Marfan.

Il reperto radiologico del cranio non offre per lo più caratteri particolari se si eccettuano:

a) presenza di osteoporosi lacunare della volta ed aumento del diametro longitudinale sellare nel caso n. 2.

b) piccole lacune vascolari della volta con accentuazione delle impronte digitate nel caso n. 4.

c) lievi fatti di esostosi e lieve accentuazione dei solchi diploici nel caso n. 5 e 8.

d) accentuazione delle impronte digitate e delle granulazioni del Pacchioni nel frontale nel caso n. 6.

La xgrafia degli arti non rileva lesioni ossee nè alterazioni della normale tonalità calcarea.

Costante il rilievo di una corticale assottigliata con canale midollare ampio. Le ossa delle dita della mano e dei piedi sono più lunghe ed assottigliate del normale e si nota una prevalenza dello sviluppo radiale dei metacarpi, metatarsi, e falangi.

Anche il reperto radiologico delle ossa concorda pienamente dunque con i dati che si riscontrano comunemente nei casi di S. di Marfan riportati nella letteratura e precedentemente ricordati.

Dei vari esami di laboratorio, la Wassermann risultò negativa, la calcemia, l'azotemia nei limiti della norma.

Le varie prove atte a saggiare la funzionalità diencefalo-ipofisaria (ricambio idrico e ricambio glucidico), se si eccettua il leggero appiattimento delle curve glicemiche nei casi 9, 10, risultarono normali.

Anche il Metabolismo basale, ad eccezione dei casi n. 1, 9, 10, nei quali i valori risultarono un pò elevati (+37, +17, +14), si dimostrò negli altri praticamente normale.

Segni clinici riferibili probabilmente a turbe endocrine vennero rilevati nel caso n. 1 (mestrui molto abbondanti), nel caso n. 2 (disposizione del pelo al pube di tipo femminile) nel caso n. 4 (catameni irregolari per frequenza con ritardi di due, tre mesi). I casi n. 5, 6, 7, 8, 9, 10, non denunciarono sintomi riferibili a disfunzioni endocrine.

Il carattere ereditario familiare risultò documentato nei casi 4, 5, 6, 7 (Padre e tre figli).

Negli altri casi (1, 2, 3, 8, 9, 10), non è stato possibile rilevare alcun segno di ereditarietà della malattia.

Da quanto sopra, possiamo dedurre che:

1. Nei casi 4, 5, 6, sono presenti sia i requisiti scheletrici e somatici, che oculari, radiologici e genetici tipici della Sindrome. Nel caso n. 7, padre dei tre paz. sopra-ricordati, non si notano alterazioni oculari, anomalie che compaiono invece nei figli. Sono pertanto quattro casi sicuri di Marfan.

2. Nei casi n. 1, 2, 3, 8, 9, 10 si ha invece un quadro clinico, che rispecchia in maniera più o meno completa il corteo sintomatologico proprio della S. di Marfan senza che sia stato possibile evidenziare in alcun modo il carattere ereditario.

Sono questi pertanto sei casi nei quali si debbono invocare le seguenti possibilità d'inquadramento nosologico:

a) sono casi nei quali non si è riusciti a dimostrare l'ereditarietà della S. perchè questa presenta una bassa penetranza.

b) fanno parte di quel gruppo di rari esempi di recessività della Sindrome.

c) rappresentano i capostipiti di una nuova generazione (mutazione genica).

d) non sono casi di Marfan.

Dopo quest'ultime considerazioni, mi sembra giusto ritenere pertanto che tutte le indagini, che si prefiggono di pervenire ad un accertamento sull'eziopatogenesi della S. in discussione, non debbano basarsi su questi casi (n. 1, 2, 3, 8, 9, 10), ma solo su quelli che appartengono sicuramente al quadro tipico (n. 4, 5, 6, 7), che presentano cioè tutti i caratteri della sindrome e quindi anche l'ereditarietà. Solo alla luce delle indagini eseguite su quest'ultimi si potrà riconoscere a quelli sporadici, da studiarsi in un gruppo a parte, il ruolo di utile complemento per la migliore conoscenza della Sindrome. Sorge ovvia l'obiezione che, come per i casi ereditari ad un certo momento è comparsa l'alterazione morfologica che rappresenta probabilmente la conseguenza di una mutazione genica, così anche in qualche caso sporadico ci si possa trovare di fronte ad individui in cui solo allora sia intervenuta la mutazione. Se però questa ipotesi deve essere ammessa come possibile, non si può dimenticare che il procedimento scientifico deve essere basato su dati obbiettivi e sicuri, impossibili a docu-

mentarsi nel singolo caso. Se prendiamo in considerazione i casi sporadici e frusti, appare azzardato includerli senz'altro nella Sindrome di Marfan e soprattutto partire da momenti patogenetici suggeritici da questi per tentare di arrivare ad una visione sintetica della condizione tipica. Insisto su questo punto perchè, scorrendo la letteratura recente, ho avuto l'impressione che l'inclusione delle forme sporadiche e fruste nella Sindrome classica, giustificate all'inizio dallo studio accuratissimo delle stesse, si sia in seguito estesa con eccessiva facilità a forme che, pur essendo strettamente affini alla Sindrome, potrebbero rappresentare anche la conseguenza di momenti eziopatogenetici diversi.

Ho avuto poi l'impressione che tale tendenza si sia accentuata in qualche caso al punto di voler spiegare, attraverso questa casistica non sufficientemente ben definita, l'eziopatogenesi della Sindrome stessa, incorrendo così nel pericolo di generalizzare una condizione che poteva valere soltanto per i singoli casi esaminati.

Nei riguardi del problema eziologico della S. in esame debbo rilevare come dai miei casi vengano offerti scarsi elementi, sicchè non è possibile portare una seria conferma circa i fattori avanzati da qualche studioso, quali la sifilide, la t.b.c., l'alcolismo, intossicazioni varie, la consanguineità degli ascendenti, un'infezione materna durante la gravidanza, l'azione dannosa dei raggi X sull'embrione, ovvero turbe della nutrizione embrionaria.

Nei riguardi della possibilità di una pregressa infezione della madre durante la gravidanza, la negatività di tale reperto nei nostri casi tipici può apparire giustificata dal fatto che, mentre per alcune malformazioni congenite che si istituiscono nel corso di una gravidanza per effetto di una noxa (virosi, toxoplasmosi) la cronologia è stata precisata e le conseguenze hanno una fisionomia per lo più uguale che interessa singoli organi e non sistemi, il concetto di una noxa esterna male si adatta alla spiegazione della S. di Marfan in cui non singoli organi, ma interi sistemi sono profondamente interessati. Ciò è confermato anche dal fatto che, mentre dal lato sperimentale si è riusciti con vari accorgimenti ad ottenere malformazioni a carico di organi, non si sono mai potute ottenere lesioni sistematiche a carico di tutti i derivati dei foglietti embrionali. Infine anche ammettendo l'azione di una noxa sconosciuta durante la vita endouterina sull'embrione in via di sviluppo, riesce difficile spiegare geneticamente, senza incorrere in facili obiezioni, la trasmissibilità di questo carattere acquisito.

Volendo ora affrontare il problema genetico della S. attraverso lo studio dei casi esaminati, mi sia consentito innanzitutto un breve richiamo alle principali teorie in discussione.

Secondo Weve la S. di Marfan è dovuta ad una distrofia mesenchimale ereditaria e sistematica di tutti i tessuti mesodermici.

Weill ritiene trattarsi invece di una distrofia sconosciuta dovuta ad una turba ipofisaria, provocata da una noxa non ben definita e non ben definibile.

Hambresin, Van der Maele, Passow e Wegelius sostengono di intravedere una analogia con lo status disraphicus e si sentono indotti a riferire ambedue i quadri patologici a turbe di sviluppo del midollo spinale. Faldi ritiene che i vari sintomi che

caratterizzano la malattia, siano la conseguenza di una lesione, provocante uno stato erodegenerativo del metamero embrionario prosencefalico da cui derivano diencefalo e retina.

In base alle osservazioni personali mi sentirei indotto ad accostarmi alla concezione sulla S. di Marfan sostenuta da Weve e ricordata precedentemente:

Debbono secondo questo Studioso distinguersi due forme di tale affezione e precisamente:

1. Forme classiche di Marfan (caratterizzate da un quadro clinico completo e dalla presenza del carattere ereditario-familiare).

2. Forme fruste familiari.

Seguendo una tale concezione pertanto dei vari casi da me esaminati soltanto quattro (casi 4, 5, 6, 7) possono essere tranquillamente riuniti in tale gruppo mentre i casi 1, 2, 3, 8, 9, 10 dovrebbero essere inquadrati in un gruppo a parte (forme fruste non familiari) a proposito della cui inclusione nella S. di Marfan lo stesso Weve raccomanda estrema cautela.

Orbene gli esami eseguiti nel 1 gruppo (casi classici di Marfan, n. 4, 5, 6, 7), volti ad evidenziare un eventuale interessamento ipofisario (II ipotesi), ovvero una possibile lesione diencefaloretinica (III ipotesi), non hanno fornito alcun elemento in favore di una primitiva turba ipofisaria, ovvero di una primitiva lesione di quel segmento prosencefalico da cui derivano diencefalo e retina.

Questi elementi ed il rilievo di un costante diffuso interessamento del mesenchima nei paz. esaminati, associati alla constatazione di una mancanza di reperti anatomopatologici atti a documentare l'esistenza nella S. di una costante lesione del segmento prosencefalico, m'inducono a ritenere per essi non suff. fondata la teoria che pone a base della S. in studio una primaria lesione diencefaloretinica ed a prendere in seria considerazione invece la possibilità che debba trattarsi della trasmissione di un carattere ereditario interessante soprattutto lo sviluppo del mesenchima. Tale concezione troverebbe conferma anche nel fatto che, riconoscendo nella S. di Marfan un primario e prevalente interessamento del foglietto mesodermico, riuscirebbe difficile accettare l'ipotesi che un segmento cerebrale (prosencefalo), derivato da uno degli altri foglietti, potesse costituire la causa prima ed unica dell'alterazione sistematica del foglietto mesodermico stesso.

Per quanto riguarda il carattere ereditario della S. non v'è bisogno di un'ulteriore sua dimostrazione essendo esso provato sin dal 1924 (Sironi) talvolta con espressione familiare. Minore accordo esiste invece circa il tipo di trasmissione (secondo Frontali recessivo, secondo altri dominante) e circa la causa della lesione se cioè essa risieda su di un solo gene anomalo oppure su molti.

Lo studio di questo carattere in rapporto ai miei casi m'impone la loro suddivisione in due gruppi:

Casi 4, 5, 6, 7: Forme classiche di Marfan: dallo studio di questo gruppo scaturiscono le seguenti considerazioni:

- a) a proposito del tipo di ereditarietà della Sindrome sarei indotto a sostenere la modalità « dominante » e ciò perchè la madre e gli ascendenti materni risultarono

dall'anamnesi perfettamente sani, mentre i figli sono tutti colpiti da almeno due manifestazioni proprie della S., ereditate dal padre.

b) a proposito del tipo di penetrazione e del grado di espressività propri della Sindrome sarei indotto ad ammettere l'esistenza in essa di una elevata penetrazione, e ciò perchè tutti i figli del caso n. 7 risultarono affetti, e di una espressività discretamente alta dal momento che nei figli del caso citato, dei tre sintomi principali della sindrome (aracnodattilia, ectopia lentis, malformazioni viscerali) se ne manifestarono sicuramente due (aracnodattilia ed ectopia lentis).

c) a proposito del problema del numero dei geni responsabile della Sindrome si potrebbe avanzare l'ipotesi trattarsi di una poliallelia a penetranza diversa di ogni singolo allele o di geni diversi posti su cromosomi diversi a penetranza rispettivamente diversa.

L'esame del II gruppo (casi n. 1, 2, 3, 8, 9, 10), mi suggerisce invece le seguenti ipotesi:

Si tratta di casi:

1. nei quali non si è riusciti a dimostrare l'ereditarietà della sindrome, perchè questa presenta una bassa penetrazione (fatto questo che contrasterebbe però con quanto sarei stato indotto ad ammettere dallo studio del I gruppo).

2. appartenenti a quel gruppo di rari esempi di recessività della Sindrome.

3. rappresentanti i capostipiti di una nuova generazione (mutazione genica).

4. caratterizzati da un quadro clinico simile a quello della Marfan, ma che non possono ritenersi tali perchè mancano di uno dei caratteri fondamentali della sindrome stessa. Ed è appunto a tal proposito che mi sentirei indotto ad aggiungere che l'assenza in questi di alcuni sintomi oculari tipici della Sindrome (normale la reazione pupillare ai midriatici) nonché la presenza di alcuni dati clinici (disposizione di tipo femminile del pelo al pube (caso n. 2), sella ingrandita (caso n. 2), disposizione del grasso un pò più spiccata in corrispondenza della metà inferiore del corpo (caso n. 2), ed alcuni esami di laboratorio (metabolismo basale talora in eccesso (caso n. 1), curve glicemiche appiattite (casi n. 9, 10) e la presenza di qualche disfunzione endocrina nei collaterali (caso n. 3), mi porterebbero a prendere, per essi, in considerazione una eziopatogenesi non perfettamente inquadrabile con quella suggeritami dallo studio dei casi tipici.

Non mi sento autorizzato in base alla constatazione di uno sviluppo deficitario dell'emimandibola Dx, di una scoliosi doppia dorso-lombare e di una asimmetria toracica colta nel caso n. 8, dedurre azzardate ipotesi circa il rapporto con lo status *disraphicus*.

Si potrebbe invece per tali casi pensare ai vari momenti causali che possono incidere negativamente sullo sviluppo dell'embrione determinando la comparsa di quadri morbosi più vari, a seconda del momento in cui l'azione lesiva si esplica e del segmento embrionario che in fase di maggiore attività proliferativa maggiormente ed elettivamente ne risente il danno.

Tuttavia, anche per questi casi l'ipotesi che ammette come loro momento patogenetico una esclusiva lesione prosencefalica, pecca a mio avviso nel senso che fa

pensare ad un eccessivo schematismo aprioristico tendente a dimostrare la dipendenza di ogni tessuto ed organo da questa parte dell'organismo.

Che una eventuale meiotopia retinica infatti (fatto che nei miei paz. non è costante, o per lo meno non chiaramente documentabile) possa essere ascritta ad una lesione del sopradetto metamerò è cosa ammissibile, ma appare poco sostenibile attribuire ad una lesione di questi tutti i vari tipi di anomalie oculari presenti nella Sindrome, espressione spesso della sofferenza di tessuti che riconoscono per di più una diversa origine embriogenetica.

Che il diencefalo abbia una azione morfogenetica è un fatto ammesso da autorevoli studiosi, ma per la malattia in istudio non mi sembra ci siano sufficienti elementi per poterlo sostenere.

Riassunto

L'A. dopo aver ricordato le nozioni storiche, cliniche ed eziopatogenetiche raccolte dalla ormai ricca letteratura sulla Sindrome di Marfan, riporta il quadro clinico di dieci pazienti nei quali rilevò delle anomalie osteoviscerooculari riportabili a quelle proprie della Sindrome sopraccitata.

Dalle nozioni acquisite sull'argomento e dall'attento esame dei suoi paz. si sente indotto a suddividere i casi esaminati in due gruppi:

1. - casi n. 4, 5, 6, 7, paz. che egli ritiene affetti da Sindrome da Marfan classica, ritenendo questa una affezione ereditaria caratterizzata da un quadro somatico particolare esprimente una sofferenza connettivale diffusa, sul quale spiccano anomalie di organi d'origine squisitamente mesodermale (alterazioni cardiache, articolari ecc.), nonchè anomalie concomitanti o secondarie di organi di origine ectodermica (coloboma del cristallino).

2. - casi n. 1, 2, 3, 8, 9, 10, portatori di un quadro clinico simile al quadro classico della Sindrome di Marfan, ma da questa forse distinguibile sia per la diversità del substrato anatomico primariamente interessato, sia verosimilmente anche per il movente eziopatogenetico, nonchè per la mancanza di alcuni dei caratteri fondamentali della Sindrome di Marfan stessa e cioè l'ereditarietà.

Si sente da tutto ciò sollecitato a valorizzare nell'eventuale ulteriore studio eziopatogenetico della Sindrome casi sicuri di Marfan, che presentano cioè, tutti i caratteri, compreso quello ereditario, onde non incorrere nel pericolo di riferire alla Sindrome classica una eziopatogenesi suggerita da quadri clinici simili alla Marfan ma da questa nettamente distinguibili non solo per il substrato primariamente ed elettivamente interessato, ma forse anche per il diverso momento eziopatogenetico. Nei così detti casi frusti pertanto non sarà mai abbastanza raccomandata la ricerca più rigorosa del fattore ereditario.

Bibliografia

1. ALAIMO: Boll. di Oc., 3; p. 413, 1924.
2. ALAIMO - BUBINO: Giornale It. Oftalmologia, p. 113-1955.
3. AZZOLINI: Riv. It. Otoneur, 23; p. 309, 1948.
4. BAKKER: Arch. f. Augen., 100; p. 358, 1935.
5. BELLAVIA: Giorn. It. di Oftalmologia, p. 391, vol. VIII, 1955.
6. BIETTI: Boll. di Oc., 16 p.; 1159, 1937; 21; p. 636; 1942, 24; p. 83, 1945.
7. BONAVOLONTÀ: Giornale It. Oftalmologia, p. 533, vol. IX, 1956.
8. CAVKAW: Medicinski Archiv. Serajevo, 2; p. 17, 1947.
9. CHIARUGI: Trattato di embriologia, Soc. ed. Libreria Milani, 1929.
10. CIOTOLA: Boll. d'Ocul., 17; p. 855, 1938.
11. DE JEAN, VIALLEFOUT, BOUDET et PUJOL: Revue d'oto-Neuro-Ophthalm., Tome XXVIII, n. 6, 1957, p. 343.
12. DORAC: Am. Jo., 24; p. 1232, 1941.
13. FALDI: Giornale Italiano di Oftalmologia, 1950, 3, 38.
14. FRANÇOIS: Bull. Soc. Franc. d'Opht., p. 157, 1935.
15. FRANÇOIS: Ann. d'Ocul., 172; p. 700, 1935.
16. FRONTALI: In Scritti medici dedicati a Carlo Comba, p. 108, 1929.
17. HAMBRESIN: Ann. d'Oc., 174; p. 397, 1937.
18. GIANFERRARI e CANTONI: Manuale di genetica. Ed. Vallardi, 1942.
19. KURZ O.: Klin. Mon. f. Aug., 92; p. 193, 1934.
20. LLOYD: Ann. d'Oc., 182; p. 70, 1949.
21. LUNEDI A.: Medicina Interna di Ceconi e Micheli, vol. VI, 1937.
22. LUTMAN NEEL: Arc. Of. Ophth., 1949, 41, 276.
23. MAGNI: Riv. O.N.O., marzo-aprile 1950 p. 73, 106.
24. MARCHESANI: Klin. Mon. f. Aug. 103, 1939.
25. MARIOTTI L.: Ann. d'Oftalm. e Clin. Ocul., Fasc. II, p. 361, 372.
26. MARIOTTI: Ann. di Ott., 76; p. 361, 1950.
27. MATTEUCCI P.: Il sistema nervoso autonomo nella fisiopatologia oculare, 3. Ed. Rosenberg, Torino, 1942.
28. MECCA: Fracastoro, 45; 203, 1952.
29. MORARD: Archiv. d'Oftalm., 1935, p. 341.
30. MORELLO V.: Giornale It. di Oftalmologia, p. 113, 1955.
31. PALOMAR CAMPAMOR: Boll. d'Oc. (dal XXIV Inconferenza della Soc. Oft. Isp. Amer.) 28; p. 439, 1949.
32. PASSOW: Klin. M. Aug., 94; p. 102, 1935.
33. PIERANTON U.: Nozioni di Biologia. Utet, Torino, 1943.
34. PUGLISI-DURANTE: Boll. di Oc., 14; p. 1444, 1935.
35. RUBINO: Le meningoendocraine in oftalmologia. Tip. Mareggiani, Bologna 1949.
36. SIRONI L.: Boll. d'Ocul., 21; p. 559, 1942.
37. SORSBY: Genetics in Ophthalmology, 1951.
38. TSOPELAS: Bull. Soc. Hellen. Opht., 17; p. 120, 1949.
39. VIALLEFONT H. e TEMPLES J.: Arch. d'Opht., 1934, 51, 536.
40. WAGNER: Klin. Mon. f. Aug., 120; p. 640, 1952.
41. WEILL G.: Annal. d'Ocul., 21; p. 169, 1932.
42. WINKELMAN J.: Soc. Néerlandaise d'Opht., 12-12 Gennaio 1946, (Rec. in Annali d'Oc. i. 506, 1947).

RÉSUMÉ

L'auteur décrit dix cas d'anomalies osteo-viscéro-oculaires ressemblant le Syndrome de Marfan et, sur la base des données d'une riche bibliographie, les divise en deux séries:

1) Les cas 4, 5, 6 et 7 semblent être atteints du Syndrome de Marfan classique dans tous ses facteurs;

2) Les cas 1, 2, 3, 8, 9 et 10 semblent souffrir d'une affection semblable mais séparable par quelques facteurs tels que le substratum anatomique différent aussi bien que, peut-être, la cause etiopathogénique, et surtout le manque d'hérédité.

L'auteur demande donc une mise en valeur des cas reconnus du Syndrome de Marfan, afin d'en séparer les cas semblables qui en diffèrent par quelques facteurs tels que, le plus important, le manque d'hérédité.

SUMMARY

The Author reports ten cases of affections similar to Marfan's Syndrome and, on the basis of the already rich bibliography, divides them into two groups:

1) cases 4, 5, 6 and 7 appear to suffer from Marfan's Syndrome with all its characters;

2) cases 1, 2, 3, 8, 9 and 10 seem to suffer from another affection, similar but identifiable through some factors such as the different anatomical substratum, possibly the etiopathogenic cause and, mostly, the lack of heredity.

The Author therefore advocates further careful studies of all the factors present in the ascertained cases of Marfan's Syndrome, and the separation of other cases that, much as they may be similar, differ in one or more factors of which heredity is the most significant.

ZUSAMMENFASSUNG

Der Verfasser berichtet über 10 Fälle von Knochen - Eingeweide - Augen - Anomalien, die sich auf das Marfansche Syndrom beziehen lassen. Auf Grund der Angaben der reichhaltigen Literatur unterscheidet er zwei Gruppen:

1) Die Fälle 4, 5, 6, 7 erscheinen von dem klassischen Marfanschen Syndrom in allen seinen Auswirkungen befallen;

2) Die Fälle 1, 2, 3, 8, 9, 10 scheinen Träger eines ähnlichen Leidens zu sein, unterscheiden sich jedoch in einigen Merkmalen, wie im verschiedenen anatomischen Substrat, vielleicht im etiopathogenetischen Ausgangspunkt und in der Erbllichkeit.

Der Verfasser hält es für wünschenswert daher, dass eine akkurate Untersuchung aller Faktoren angestellt wird, die das Marfansche Syndrom bilden und dass dabei diejenigen Fälle getrennt werden, die sich trotz der Ähnlichkeit in verschiedenen Faktoren, darunter vor allem in der Erbllichkeit, unterscheiden.