

Un focolaio di distrofia muscolare progressiva familiare in Sardegna

Giuseppina Torrioli-Riggio

Le miopatie rappresentano uno dei campi della patologia in cui il fattore ereditario è ormai più profondamente studiato ed universalmente accettato.

Non la rarità del fatto, quindi, ci ha spinti ad occuparci estesamente del caso, ma alcuni suoi aspetti che ci sono sembrati interessanti.

Si tratta, infatti, di una famiglia in cui ben 6 soggetti, su una fratria di 12 sono colpiti e tra essi, 3 adulti in fase conclamata, 2 gemelli di 7 anni in fase iniziale e una sorella di 20 anni con una forma frusta. Tra i parenti: 4 psicopatici, un oligofrenico, una mongoloide e un epilettico.

Durante l'anno accademico 1956-'57 furono inviati al nostro Istituto per ulteriori accertamenti i 2 gemelli ed un fratello, Vincenzo, di 21 anni che furono oggetto di lezione da parte del Direttore dell'Istituto, Prof. Gedda. Dall'anamnesi risultò che altri due fratelli erano affetti dalla distrofia muscolare progressiva. Credemmo opportuno allora studiare il caso sul posto e ci recammo in Usini, in provincia di Sassari, luogo di residenza e di origine della famiglia.

Furono da noi visitati oltre i genitori e tutti i fratelli componenti la famiglia, tutti i parenti viventi, anche dei più lontani gradi di parentela, di ogni età e sesso esistenti in paese. Furono guardate tutte le vecchie fotografie di parenti già morti e all'ufficio anagrafico ricercate tutte le denunce di morte riguardanti i parenti, anche lontani, della famiglia in questione. All'ufficio anagrafico furono pure controllati tutti i gradi di parentela dei vari membri, col gentile aiuto del Medico Condotta del paese, che conosceva ovviamente lo stato di salute di tutti i soggetti.

Riportiamo in grafico l'albero genealogico ricavato e ne commenteremo più oltre i risultati.

Intanto riteniamo opportuno esporre di ognuno dei nostri pazienti l'anamnesi personale e l'esame obiettivo.

Gavino. Secondogenito, nato in Usini il 18-3-1927. Normale la nascita e i primi atti della vita. Ha frequentato le scuole elementari, poi ha fatto il pastore sino all'età di 24 anni; da allora è incapace di lavorare. Fuma circa 10 sigarette al giorno, beve

vino e liquori anche fuori pasto, senza ubbriacarsi. Alvo e diuresi normali. Nell'infanzia scarlattina e malaria. Dai 20 anni circa l'ingestione di carne di qualsiasi tipo o di grassi gli provoca orticaria. Ricorda che già quando frequentava le prime classi delle scuole elementari il correre ed il far le scale gli costava fatica. Poi, crescendo negli anni, anche il sedersi e l'alzarsi e qualunque movimento di flessione è diventato difficile e l'andatura ha preso il caratteristico atteggiamento pettoruto che ha anche attualmente. Ha peggiorato sino ai 16-17 anni; da allora è stazionario. All'età di 15 anni gli si sono rapidamente imbiancati i capelli.

E.O. – Condizioni generali scadute. Andatura ciondolante con il torace proiettato in avanti e le gambe trascinate. Spalle spioventi. Pannicolo adiposo assente. La cute del corpo è bianca in netto contrasto con le parti scoperte di un colorito bruno scurissimo e lucido. All'esame distrettuale si nota: Capo: capelli bianchi, abbondanti, ondulati. Occhi castano scuro dallo sguardo vivo. Dentatura sana. Sulla mucosa buccale alcune macchie scure, ardesiache. Nulla ai muscoli facciali e nulla al collo. Torace: normali gli organi interni. Muscoli: normali tutti quelli delle braccia e i pettorali. Ipotrofici il sollevatore della scapola bilateralmente e il trapezio. Dorso: ipotrofia dei grandi dorsale, obliquo esterno e, soprattutto, dei glutei che si presentano appiattiti e infossati. Addome: i retti addominali non risultano colpiti e non presentano diastasi. Gli organi ipocondriaci sono nei limiti; tutti i quadranti addominali sono trattabili e non dolenti. Arti inferiori: globalmente colpiti i muscoli della coscia e della gamba; in modo più evidente il tibiale anteriore e i gastrocnemi, che presentano un rigonfiamento ernioso al terzo medio della gamba bilateralmente. I riflessi rotulei ed achillei non sono provocabili; radiale; cubitale e tricipitale sono presenti ma attenuati. La pressione arteriosa è 105/85. La psiche del malato mostra, in contrasto con quella dei fratelli e con il suo stato, una apparente euforia. Si dichiara sereno con brevi scatti di collera ogni tanto, vuol apparire « uomo di mondo » e cerca un linguaggio raffinato. Intellettualmente sembra all'altezza del grado di cultura e dell'età.

Andrea. Quartogenito, nato in Usini l'11-11-1929. Normale la nascita e i primissimi anni di vita. Ha frequentato le elementari ed attualmente fa il calzolaio. È triste, scontento, spesso nervoso, intelligente e lavoratore.

Nell'anamnesi patologica morbillo e malaria. Per la malattia attuale ripete le identiche tappe del fratello maggiore, ma alza le braccia con più fatica e non più su dell'altezza delle spalle.

Per l'esame obiettivo riferiamo solo i dati che differiscono dal precedente poichè gli altri sono identici. Capelli brizzolati, cute bruna, specialmente nelle parti scoperte, ma meno intensamente del fratello. I muscoli del cingolo scapolare cominciano ad essere interessati e, pur non presentando una visibile atrofia, mancano di forza. A carico degli arti inferiori si notano i polpacci meno ingrossati rispetto al fratello e alla palpazione il gastrocnemio, il soleo ed i peronei bilateralmente si riescono a isolare e si nota tra questi muscoli un infossamento che li divide.

Vincenzo. Settimo nato, in Usini il 30-9-1935. Faceva il pastore, ora è calzolaio. Normali la nascita e i primi atti fisiologici. La deambulazione è iniziata in tempo normale ma i familiari hanno notato che il bambino non si sottoponeva mai, neanche nella prima infanzia a corse o comunque ad esercizi per cui occorresse un minimo sforzo fisico. Non si riesce a precisare se la forma, come sembra, in lui è iniziata più precocemente che nei fratelli, poichè il bambino, dati i precedenti, è stato più attentamente osservato.

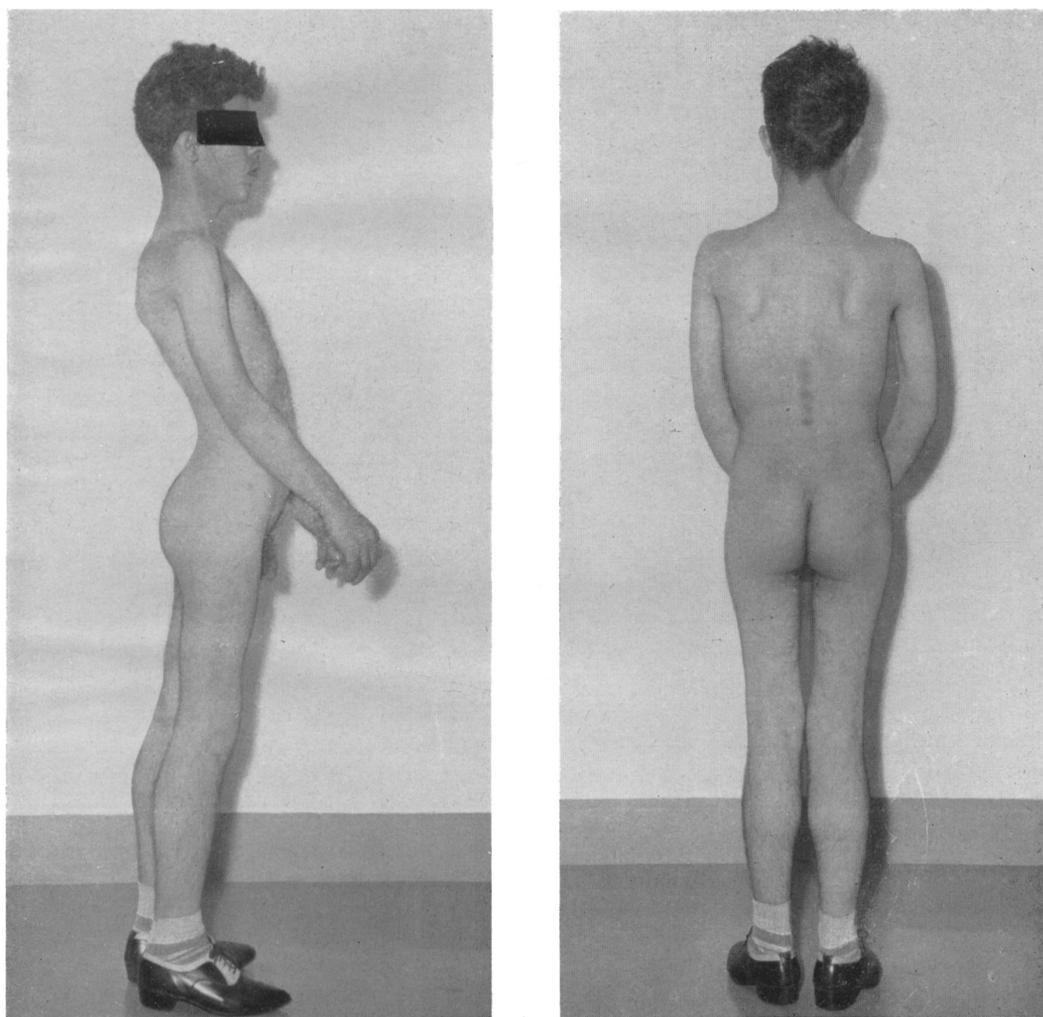


Fig. 1 - Vincenzo a. 21. L'affezione iniziale e prevalente al cingolo pelvico ha raggiunto il cingolo scapolare

Nessuna malattia degna di nota nell'infanzia e nella prima giovinezza.

La malattia attuale ha rapidamente peggiorato dopo i 12 anni e non si è mai arrestata. Oggi il paziente non riesce neppure ad alzarsi senza un appoggio e preferisce la stazione eretta per evitare la fatica della flessione.

E. O. Fondamentalmente uguale a quello dei fratelli: Condizioni generali scadute, Cute bruna, capelli neri. Nulla al capo e al collo. I muscoli del cingolo scapolare sono ipotrofici e danno un sollevamento abnorme della scapola nei movimenti di sollevamento del braccio, che rimane tuttavia abbastanza libero. Il cingolo pelvico e gli arti inferiori sono colpiti come nei fratelli. I gastrocnemi presentano un rigonfiamento ernioso notevolissimo. I legamenti sono rilasciati e ne deriva, in posizione supina, un abbandono evidente del piede.

La milza è palpabile a un dito dall'arco, non dolente, non modificata nella forma e nella consistenza.

L'esame elettrodiagnostico, gentilmente eseguito presso la Clinica delle Malattie Nervose e Mentali dell'Università di Roma, è il seguente: « Il tibiale anteriore sinistro, i gastrocnemi bilateralmente, i quadricipiti, il sopraspinoso, specie di destra, i grandi dentati non rispondono alla stimolazione faradica. Risposte deboli si hanno con la faradica a 100 sui bicipiti femorali dei due lati. Tutti i muscoli nominati non presentano modificazioni della contrazione con lo stimolo galvanico, ma solo una diminuzione della eccitabilità ».

Gli esami radiografici del cranio, del torace e della colonna non presentano dati patologici. – Glicemia: g. 0,90‰ – Azotemia g. 0,27‰. Nelle urine costantemente tracce indosabili di glucosio. Disgraziatamente non fu possibile eseguire la ricerca della creatina e della creatinina nelle urine e l'attività diastatica nel sangue e nelle feci.

Eleonora. Ottava nata, casalinga, anni 20. Normali la nascita e i primi atti fisiologici. Svolge normalmente i lavori domestici. È allegra e serena. Non depone alcuna malattia degna di nota. Dice di sentirsi bene, anche se i familiari notano in lei una certa lentezza nei movimenti degli arti inferiori.

L'esame obiettivo è completamente negativo per gli organi interni e per i muscoli del capo, del collo e del cingolo scapolare. I glutei presentano una leggera accentuazione delle fossette naturali e un lievissimo appiattimento. Gli altri muscoli del dorso sono normali. La flessione della coscia sul bacino nella stazione eretta è alquanto lenta bilateralmente. In posizione supina della paziente il dato è meno evidente. La flessione della gamba sulla coscia è normale e così pure i muscoli delle gambe.

Francesco e Lino, anni 7, gemelli MZ. Normale la nascita e i primi atti della vita. La deambulazione ha avuto inizio per entrambi all'età di 14 mesi. Il carattere è chiuso e poco allegro. Non vanno ancora a scuola ma lo sviluppo psichico è perfettamente normale. Sono tanto simili da essere spesso scambiati anche dai familiari. Francesco soffre spesso di raffreddori. Lino all'età di 4 anni è stato operato di asportazione di calcoli alla vescica. Entrambi soffrono di frequenti tonsilliti.

E.O. Francesco. Peso Kgr. 16,400 – altezza cm. 106. Condizioni generali discrete,

Sviluppo scheletrico armonicamente deficiente. Cute bruno scura; capelli neri leggermente ondulati. I muscoli sono tutti ipotonicici ed ipotrofici; i glutei in modo particolare risultano funzionalmente più colpiti, l'incavo tra grande e piccolo gluteo è abnormemente profondo in entrambi i lati. I piedi in supinazione sono rilasciati. I riflessi sono tutti presenti. L'andatura è un poco incerta e pseudoatassica. All'esame distrettuale troviamo solo le tonsille modicamente ingrossate.

E.O. Lino. Peso Kgr. 16 – altezza cm. 105.

L'ipotrofia muscolare è un po' meno accentuata; il resto dell'esame obiettivo è identico a quello del cogemello.

L'esame elettrodiagnostico sia all'eccitabilità faradica che galvanica è normale in entrambi. La glicemia: g. 0,80‰ in entrambi. Azotemia g. 0,27‰ in Francesco, g. 0,30‰ Lino. Anche nei gemelli furono costantemente repertate nell'esame delle urine tracce di glucosio. Il resto negativo. Emometria normale.

Tutti gli altri membri della famiglia, sia ad un'accurata anamnesi, sia all'esame obiettivo sono risultati perfettamente indenni. L'unico dato positivo riguarda i capelli che la madre ha bianchi sin dalla fanciullezza, come i figli maschi adulti.

Abbiamo detto nell'espore l'esame obiettivo di Gavino di aver trovato la cute bronzata a macchie ardesiache, macchie ardesiache nella mucosa orale e pressione arteriosa bassa. Per tali aspetti assai suggestivi per un intreccio con iposurrenalismo lo abbiamo fatto ricoverare nell'Ospedale Civile di Sassari per accertamenti. Ci è stato però cortesemente comunicato che le analisi eseguite sono risultate negative per una forma conclamata di morbo di Addison.

* * *

Durante le ricerche fatte in Usini ci venne segnalato un caso sporadico di miopatia. L'indagine anagrafica, oltre che anamnesticamente, non mise in evidenza parentela con la famiglia in studio, tuttavia crediamo interessante riportare per esteso il caso.

P. Francesco, nato in Usini il 28-3-1915. Figlio unico. I genitori, morti in guerra l'uno e per cardiopatia l'altra, erano pure nativi di Usini. Ha fatto il contadino sino all'età di 36 anni. Coniugato con donna sana, ha 6 figli viventi e sani. Ha avuto normali la nascita e lo sviluppo fisico e psichico. Ha fatto il servizio militare idoneo a tutti i servizi. Nella prima giovinezza ha avuto numerosi attacchi malarici. Durante il servizio militare violente e ripetute epistassi di cui una tanto grave da richiedere ricovero in ospedale. A 36 anni comparvero le prime manifestazioni miopatiche che andarono progressivamente aggravandosi fino ai 39 anni, età in cui il paziente fu giudicato definitivamente inabile al lavoro. Da quell'epoca il decorso della malattia ha subito un deciso rallentamento.

E.O. Obbiettivamente tutto è negativo ad eccezione del quadro miopatico. La forma colpisce gli arti inferiori, i lombi e il dorso raggiungendo le regioni scapolari; le braccia sono indenni e consentono anche sforzi muscolari notevoli. I muscoli colpiti sono ipotonicici e ipotrofici; il pannicolo adiposo è ridotto.

* * *

Riassumendo, i dati della famiglia studiata possono essere così sintetizzati:

a) Fratria di 12 soggetti in cui tutti (5) i maschi sono colpiti da miopatia, mentre una sola delle 7 femmine, a 20 anni, presenta una forma ancora dubbia e, se pure, lieve o inicialissima.

b) I genitori, gli ascendenti fino alla IV generazione, i collaterali sono completamente esenti dall'affezione.

c) Il padre e la madre sono cugini poichè la nonna paterna e il nonno materno sono fratelli.

d) Tutti i malati hanno presentato una forma tipicamente pelvica, ascendente, grave insorta sempre in età infantile, ad eccezione, come si è detto, della sorella.

e) Un oligofrenico, una mongoloide e un epilettico sono imparentati ai nostri pazienti per via del nonno materno.

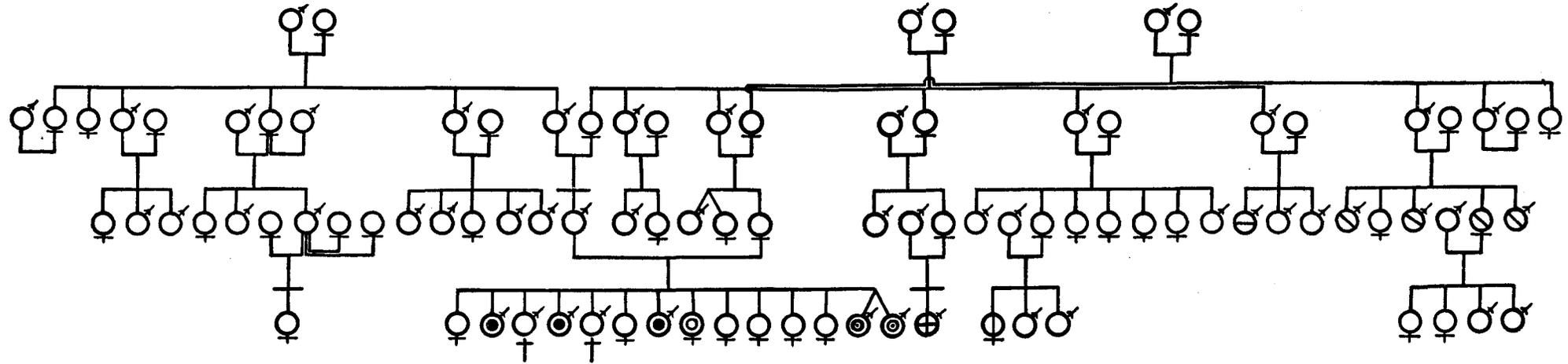
f) Quattro psicopatici, di cui una in manicomio, sono parenti per via della nonna materna.

Basta tener presenti questi punti per inquadrare subito la nostra famiglia in una forma perfettamente conosciuta.

Già dalle ricerche di Sjövall e da quelle più recenti di Becker, su vastissimo materiale, risulta che la distrofia muscolare progressiva va, dal punto di vista genetico, distinta in due forme cliniche decisamente eterogeniche e precisamente nella forma omoplatoclavicolare e nella forma pelvica. Queste due forme non compaiono mai insieme nella stessa famiglia. È chiaro che la nostra famiglia appartiene precisamente al tipo pelvico. Secondo gli studi di Becker, però, il campo stesso dei casi pelvici va scisso a sua volta in due forme geneticamente differenti. Nella prima forma si trovano malati sia fratelli che sorelle, anche se queste ultime presentano cifre di incidenza notevolmente più basse. Sono questi i casi che vanno attribuiti ad un gene autosomatico recessivo. La seconda forma risulterebbe essere una recessiva legata al sesso, in cui si verificherebbe precisamente l'altissima incidenza in maschi che hanno genitori sani ma imparentati fra di loro per mezzo della madre. La seconda forma, sempre secondo Becker, colpisce precocemente e dal cingolo pelvico si diffonde rapidamente in alto. I bambini sono quasi sempre patologici e la forma abbrevia notevolmente la prospettiva di durata della vita in contrasto con la forma non legata al sesso, più benigna, più tardiva, che consente il più delle volte condizioni tollerabili di vita.

Date queste conoscenze ormai accertate su grandissimo numero di casi non resta che discutere se la nostra famiglia debba essere considerata come una forma ereditaria autosomatica o legata al sesso. L'assenza della forma nei genitori, negli ascendenti e nei collaterali, la presenza della malattia in tutti i 5 figli maschi di cui 2 gemelli MZ, la precocità d'insorgenza, la gravità della forma, sono tutti argomenti che porterebbero direttamente alla diagnosi di forma recessiva legata al sesso.

Così, ragionando con mentalità classica; non possiamo però tacere il dubbio che in queste famiglie in cui le leggi genetiche presentano delle « irregolarità », sia più corretto pensare a quel « genius familiaris », su cui la nostra scuola va richiamando da tempo l'attenzione.



- ⊖ MONGOLISMO
- ⊕ EPILESSIA
- ⊗ PSICOMATIA
- ⊖ OLIGOPRENIA
- DISTROFIA MUSCOLARE PROGRESSIVA CONCLAMATA
- ⊙ " " " FRUSTA
- ⊙ " " " INIZIALE

Se, per rifarsi ad un rigorismo di concezione genica, si debbono invocare continue eccezioni, non val forse meglio accettare il principio che nelle specie superiori l'intrecciarsi di diversi geni patologici nei loro vari meccanismi di manifestazione porti a situazioni totalmente nuove da studiare singolarmente con mentalità esclusivamente aderente ai fatti?

I dubbi sono tutti imperniati sul caso della sorella. Come abbiamo visto è discutibile pure se essa sia o no affetta dalla malattia. Anche se la si vuol considerare malata, la sua forma è lieve, iniziale e tardiva. Si tenga presente inoltre che lo stesso Becker, pur essendo un deciso sostenitore della individualità genetica della forma, ammette la possibilità che la disposizione eterozigotica della distrofia muscolare legata al sesso si manifesti anche nelle donne. Egli anzi afferma a questo proposito che la recessività del gene legato al sesso della distrofia muscolare non sia del tutto regolare. Data questa riserva la classificazione della nostra famiglia non ci sembra presenti più dubbi. Quantunque i caratteri somatici della ragazza non facciano nascere minimamente il sospetto di una femminilità somatica apparente mascherante un sesso geneticamente maschile, abbiamo richiesto il materiale per uno studio dei caratteri sessuali dei nuclei delle cellule del soggetto.

Pure corrispondenti a quanto già osservato dallo stesso Becker sono i casi di psicopatia nei parenti. Mentre però detto autore parla di parentela stretta, nella nostra famiglia si tratta di parenti di V grado, pronipoti della nonna materna. Mentre l'epilettico e l'oligofrenico sono parenti dei due nonni fratello e sorella.

Nei miopatici invece, malgrado lievi anomalie del carattere del primogenito, facilmente spiegabili, non si può parlare di una diminuzione dell'intelligenza. Non ci sembra quindi il caso di invocare una manifestazione polifena del gene recessivo, ma piuttosto la coesistenza di due distinte tare messe in evidenza dalla endogamia.

Un'ultima considerazione a proposito del caso isolato che abbiamo osservato nello stesso paese, di cui abbiamo già riportato la storia e l'esame clinico. Il paziente è figlio unico; i genitori, non parenti, non presentarono mai nessun segno di miopatia. Impossibile quindi dire se detta forma debba essere considerata come recessiva autosomica o legata al sesso. Una particolarità ha, però risvegliato la nostra attenzione ed è precisamente il cognome dei due genitori: il padre porta lo stesso cognome della madre dei due « nonni fratelli » della fratria sopradescritta, la madre porta lo stesso cognome della nonna materna dei miopatici. Malgrado tutte le possibili ricerche anagrafiche fatte e risultate negative è altamente suggestiva l'ipotesi, dato che si tratta di una piccola comunità, distante da grandi centri abitati, che una parentela lontana esista in effetti. Se ciò fosse vero, nella famiglia da noi studiata non solo verrebbero ad essere imputati dell'esplosione così grave della forma il nonno e la nonna fratelli carnali, ma anche la nonna materna. Verrebbe inoltre così a crearsi un più stretto nesso di consanguineità con il gruppo degli psicopatici.

Per la bibliografia ci siamo riferiti quasi esclusivamente alla monografia di BECKER, P. E.: *Dystrophia musculorum progressiva*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1953.

Riassunto

Viene descritta, in un piccolo centro della Sardegna, una fratria di 12 soggetti in cui tutti i 5 maschi sono colpiti dalla miopatia (forma pelvica) mentre una sola delle femmine presenta una forma dubbia o inicialissima; genitori, ascendenti e collaterali sani dal punto di vista muscolare. Esistono invece nella parentela quattro psicopatici, un oligofrenico e un epilettico. La famiglia viene interpretata come affetta da una forma recessiva legata al sesso con irregolare manifestazione femminile (Becker).

Viene segnalato nello stesso paese un caso sporadico a familiarità negativa difficilmente interpretabile anche perchè figlio unico. Si segnala comunque la identità di cognome con due degli ascendenti della famiglia descritta.

RÉSUMÉ

Il est décrit dans un pays centre de la Sardaigne une fratrie (5 frères et 7 sœurs) dont tous les 5 garçon sont atteints tandis qu'une seule fille présente une forme pas tout à fait claire et en tout cas initiale; parents, ancêtres sont sains au point de vue musculaire. Il existe dans la parenté 4 psychopatiques, un oligophrenique et un épileptique.

La famille est considérée comme atteinte d'une forme récessive liée au sexe, avec une manifestation irrégulière chez une femme.

Il est signalé dans le même pays un cas sporadique qu'on ne peut interpréter que difficilement, surtout car il est fils unique. Celui-ci a le même nom de deux de ancêtres de la famille décrite avant.

SUMMARY

The A. refers a case of a family living in a little country town of Sardinia: five males among 12 sibilings are affected by myopathy (pelvic) while only one female shows a doubtful or very early form of it.

Parents, grand-parents and relatives are free from muscular diseases, while among relatives there are four cases of psychopathy, one of mental deficiency, one of epilepsy.

The family is described as a case of recessive sex-linked disease with irregular phenomenology in a female.

In the same place lives a sporadic case with negative familiarity, which is not easy to discuss because only child of two normal parents: anyway it deserves mention because the patient has the same family-name of two members of the case referred above.

ZUSAMMENFASSUNG

Man beschreibt eine in einem kleinen Dorf Sardinien lebende Brüdergruppe, in der alle fünf Männer von der *Miopathie* (*Hüftbeckenform*) betroffen sind, während nur eine der Frauen eine ungewisse Form oder erst im Anfangstadium vorweist; Eltern, Ascendenten und Seitenverwandte sind nicht muskelkrank.

Es gibt dagegen in der Verwandtschaft vier Psychopathen, einen *Oligophreniker* und einen Epileptiker.

Die Familie wird als von einer zurückweickenden Form, gebunden an das Geschlecht mit unregelmässigen weiblichen Manifestationen, ergriffen angesehen (Becker).

Es gibt in demselben Dorf einen sporadischen Fall mit negativer Verwandtschaft, schwer zu erklären, auch weil es sich um einen einzelnen Sohn handelt. Es besteht jedoch die Gleichheit der Zunamen mit zwei von den Ascendenten der beschriebenen Familie.