

Clinica Chirurgica Generale dell'Università di Bologna
Direttore: Prof. G. Forni

RILIEVI SEMEIOLOGICI E CLINICI
SULL'OSTEO-ARTROPATHIA IPERTROFIZZANTE PNEUMICA.
MALATTIA DI P. MARIE-BAMBERGER

(Con 14 figure nel testo)

di

FABIO GeLMI

GIACINTO Russo

(In Redazione il 30 Settembre 1957)

STORIA E NOMENCLATURA

Percorrendo strade diverse, P. MARIE in Francia e BAMBERGER in Germania, descrissero quasi contemporaneamente, nel 1890, una sindrome cui diedero veste autonoma eziologica ed anatomo-clinica, e che P. MARIE denominò: osteo-artropatia ipertrofizzante pneumica (O.I.P.). Questo A, infatti, riprendendo lo studio delle acromegalie e delle sindromi pseudo-acromegaliche, isolò e descrisse magistralmente una forma particolare, e ne intuì acutamente il rapporto con affezioni endotoraciche di natura diversa. BAMBERGER invece, vi giunse studiando le alterazioni ossee che insorgono in corso di affezioni polmonari e cardiache croniche. Caratteristica principale, anche se non originale della sindrome, erano le dita a bacchetta di tamburo, alterazione già ben conosciuta e descritta da Ippocrate in diversi punti delle sue opere, e ritenuta già da allora come patognomica di lesione tubercolare. Questi studi suscitavano un grande interesse e fervore di ricerche, per cui non mancarono subito dopo le prime comunicazioni di casi (SPILLMANN e HAUSHALTER), e le prime precisazioni anatomiche delle lesioni scheletriche specialmente ad opera di LEFÈVRE, tanto che nel 1906 FINLAY ALEXANDER ne raccolse 86 casi tratti dalla letteratura mondiale. Ma insieme con gli studi e le ricerche sorsero le prime polemiche poiché mancava una classificazione sicura ed una netta distinzione di questa sindrome da altre affini, l'acromegalia soprattutto, e poi l'osteo-malacia, il Paget osseo, la leontiasi ossea, l'artrosi deformante, ecc., e le furono attribuite numerose dizioni: osteite iperplastica proliferante (OEHME), osteoperiostite iperplastica porotica (STEKLMACHER, HOFFMANN), osteoperiostite ossificante tossigena (STERNBERG), osteopatia di-

splastica familiare (MANKOWSKY, HEINISMANN e CZERNY), acropachia (HOGLER), periostite proliferante ed iperplastica tossica (FRÄNKEL), periostosi inguinante acromelica (LASSERRE), osteofitosi generalizzata (CRUMP).

Una tappa fondamentale fu raggiunta quando nel 1920 RENON e GÉRAUDEL, seguiti da SAINTON, BARBOIS e LUTON (1923), descrissero le caratteristiche alterazioni radiologiche della sindrome sotto il nome di: « osteite inguinante le diafisi ».

Già prima (1904) FERNAND BESANÇON e I. DE JONG in un lavoro ormai classico, avevano distinto formalmente e nettamente, l'ippocratismo digitale semplice dalla sindrome di P. MARIE - BAMBERGER, ritenendo il primo espressione di processi diversi, di natura tossica, e non necessariamente di origine toracica, nè tumorale.

Questa tesi dualistica trionfò in Francia ed altrove su ogni opinione divergente per lungo tempo, in un abbozzo di primitiva e rudimentale classificazione non avvalorata da alcun dato sperimentale, essendo fallite tutte le ricerche iniziate in questo senso. Ma l'affinarsi sempre più delle ricerche diagnostiche, e la migliore e qualche volta definitiva sistemazione di alcune malattie un tempo confuse con l'O.I.P. in schemi eziopatogenetici convincenti, hanno permesso in questi tempi, di considerare l'ippocratismo digitale semplice non più come un'alterazione a sé stante, ma come un grado iniziale e spesso definitivamente tale della stessa sindrome, riconoscendone ancora le sue manifestazioni fruste, larvate o inapparenti clinicamente e svelabili solo radiologicamente.

Tutto questo ha portato ad una classificazione della malattia molto più ampia e comprensiva di numerose forme prima mal riconosciute o addirittura negate.

In questi ultimi anni la letteratura è molto ricca di osservazioni, basterebbe citare i lavori di PENITSCHKA (1938), VAN HAZEL (1940), LOUYOT e CASTELAIN (1941), FRIED (1943), S. DE SÈZE e GUÉGUEN (1945), G. MANTOUX (1947), CARDUSI (1949), che hanno pienamente confermato, soprattutto per l'O.I.P. tipica, l'appellativo di « pneumica » datole da P. MARIE, appunto per la stretta parentela con affezioni toraciche.

DEFINIZIONE E LIMITI

Gran parte delle affezioni intratoraciche croniche, suppurative e soprattutto tumorali si possono accompagnare con manifestazioni osteo-articolari prevalentemente distali. L'osteo-artropatia ipertrofizzante pneumica (O.I.P.) più conosciuta come sindrome di PIERRE MARIE e BAMBERGER dagli AA. che primi, le diedero una chiara fisionomia clinica, ne realizza il tipo più conosciuto, oggetto da moltissimi anni dello studio accurato di numerosi AA. specialmente alla ricerca di un nesso patogenetico sicuro ed inoppugnabile. Possiamo definire quindi l'O.I.P. come una sindrome generalmente secondaria ad affezioni endotoraciche, molto spesso di origine tumorale specie nella sua forma classica e completa, a patogenesi tuttora sconosciuta benché l'attenzione degli studiosi sia sempre più orientata verso la compartecipazione ante-ipofisaria mediata dal sistema neuro-vegetativo, e caratterizzata da un elemento principale e caratteristico e cioè le alterazioni a tipo iperproduttivo del periosteo diafisario delle parti più distali degli arti, e da elementi secondari quali le alterazioni articolari, la ipertrofia delle parti molli delle mani e dei piedi con deformazione delle dita a bacchetta di tamburo, e da turbe neuro-simpatiche. La sindrome così definita può essere completa secondo la classica descrizione fatta da P. MARIE o incompleta quando manchi uno o più degli elementi sopra descritti, realizzando dei quadri clinici variamente intrecciati tra loro. Si ammette oggi anche una grande interdipendenza tra completezza della sindrome periferica e alterazione centrale causale nel senso che la sindrome completa sarebbe sicuro indizio di tumore polmonare centro-parenchimale mentre la sindrome dissociata, frusta o incompleta sarebbe in rapporto per lo più con processi cronici infiammatori o meno. Benché così dimensionata clinicamente, questa sindrome non ha limiti così netti e precisi; basta pensare al dualismo esistito fin dalla prima descrizione della sindrome fra Ippocratismo Digitale semplice (I.D.) ed O.I.P.. Il primo è stato riferito a numerose alterazioni endo- ed extra-toraciche e nettamente distinto dalla sindrome di P. Marie che era concepita solo nella sua forma completa non essendo ancora inquadrate le forme incomplete o dissocia-

te, poco conosciute o confuse con altri quadri morbosi simili. Oggi si tende invece verso una classificazione unicista nel tentativo di inquadrare forme cliniche che riconoscono una stessa etiologia nel vasto quadro delle disacromelie di origine toracica degli AA. francesi, per i quali l'I.D. e l'O.I.P. non rappresenterebbero che i limiti estremi della stessa sindrome. Ma anche così schematizzati i confini di questa malattia restano ancora sfumati e imprecisi: l'acromegalia, la pachidermoperiostosi plicaturata, la iperostosi generalizzata a volte realizzano quadri clinici non chiaramente differenziabili dall'O.I.P.; soprattutto se si pensa alle incertezze patogenetiche che circondano queste malattie i cui soli punti di contatto si possono trovare in turbe del sistema endocrino e di quello neuro-vegetativo.

EZIOLOGIA

Le cause, dato l'elevato numero di osservazioni, si possono dire completamente note: salvo rarissime eccezioni l'O.I.P. è in rapporto con un'affezione toracica. Difatti in una statistica di PENITSCHKA del 1938 sono valutati a non più del 15 % i casi con eziologia extratoracica, ma diverse osservazioni riportate da questo A. vanno certamente escluse perché non riferibili con precisione ad O.I.P., come alcune pachidermoperiostosi. Si può affermare quindi che in oltre il 90 % dei casi le cause risiedono in malattie endotoraciche (67 casi su 70 posteriori al 1937) e tra queste la più alta percentuale è dovuta al carcinoma broncopolmonare o del mediastino, malattie che d'altra parte realizzano la forma più completa e caratteristica di O.I.P. (BARIÉTY e COURY). Oltre queste, quasi tutte le malattie endotoraciche possono dar luogo ad una sindrome di P. Marie. Già BAMBERGER all'inizio del secolo aveva dimostrato la presenza di tipiche manifestazioni osteo-articolari in corso di tbc. polmonare e di suppurazioni croniche pleuro-polmonari; nelle più recenti osservazioni la tbc. è quasi scomparsa come causa di O.I.P.. MANTOUX non è riuscito a trovarne nessun caso in Francia. BARIÉTY e COURY dopo numerose ricerche hanno concluso essere la tbc. eccezionale come causa di O.I.P. a differenza di quello che si verifica in patologia veterinaria dove nei cani sono state descritte numerose alterazioni riguardanti soprattutto lo scheletro, in gran parte sovrapponibili a quadri di O.I.P. (POLEY e TAYLOR l'hanno segnalata in 16 cani tbc. sui 18 osservati). LAKE, KESSELL, KAPLAN, PENITSCHKA invece attribuiscono una frequenza del 15-25 % a tale malattia; ultimamente GILBERT-DREYFUS, ZARACHOVITCH e CARDUSI hanno osservato un solo caso di O.I.P. secondaria a tbc. pleurica fistolizzata con amiloidosi; KLIne ha ugualmente pubblicato un caso di O.I.P. tipica in rapporto ad una tbc. polmonare ossea. FORSCHBACH non ha potuto mettere in evidenza alcun caso, pur avendo notato frequentemente I.D. in portatori di tbc. polmonare.

Uguale osservazione si può fare per le malattie cardiache che danno a preferenza I.D. senza che si possa parlare di vera e propria O.I.P. Casi tipici peraltro sono stati segnalati da BAMBERGER, SHAW e COOPER, THORNBULL, JONES, PUIG, ROSPIDE, MEANS e BROWN; PENITSCHKA

fa ascendere la frequenza di cardiopatie, congenite o meno, a non più del 4,2 %, cifra molto esigua rispetto al gran numero di I.D. semplice in corso di cardiopatie cianogene od infettive. Quali cause di O.I.P. sono state anche segnalate le suppurazioni bronchiali, polmonari e pleuriche di varia natura, sindromi respiratorie croniche (REMOLAR), la sindrome di HAMMAN-RICH (ad eziologia sconosciuta e caratterizzata anatomo-patologicamente da fibrosi diffusa del polmone con infiltrazione linfo-monocitaria e plasmacellulare del tessuto interstiziale e clinicamente da dispnea, tosse, cianosi, dita ippocratiche e qualche volta O.I.P.), bronchiectasie, il polmone policistico (TRIVELLI), l'empitema, le micosi, l'echinococco e così gli ascessi ossifluenti del mediastino (LASSERRE, SORREL), aneurismi (ASSMANN, BRAUN).

La linfogramulomatosi fu vista da FRAENKEL, LOUYOT e CASTELAIN. Fra i tumori del mediastino l'O.I.P. riconosce le eziologie più varie: tumori benigni (disembrioni, neuromi, fibromi, lipomi, ecc.), maligni (sarcomi mesenchimali o ganglionari, teratomi degenerati, timomi maligni, tumori metastatici). Uno xanto-fibroma mediastinico fu descritto da NEF, un fibroma intratoracico da VAN HAZEL e un fibroma sottopleurico da RAU. KELLER e CALLENDER descrissero una O.I.P. secondaria ad un neuro-fibroma della pleura precordiale e molto simile ad una sindrome di P. Marie fu un decorso descritto da NISSEN in un sarcoma pericardiale. Tumori timici furono descritti in relazione ad O.I.P. da BÖTGER, MILLER, HOND e MIROIR.

L'O.I.P. secondaria tipo P. Marie - Bamberger non è sempre ed esclusivamente in rapporto con affezioni toraciche e sono da ricordare le cause non pneumiche di questa malattia anche se riferite in percentuali basse (9,5% dei casi: LOCKE; 14%: STEPHENS; 4,6% dei casi pubblicati dopo il 1936). Autentici casi di O.I.P. sono stati osservati in associazione con affezioni diversissime, in particolare intestinali: diarree croniche (TUCHFELD, TEMPLE e JASPIN), coliti croniche (CAMPBELL, SACASA e CAMP), retti stenosi (MOULONGUET e SALOMON), rettocoliti emorragiche (COSTE, GALMICHE e SORS), tbc. intestinali ulcerate (TRIVELLI), epatiche (ascesso del fegato) (JANEWAY), cirrosi (GOVAERTS, LOCKE, DE MEYER e SARASIN), in malattie della tiroide (DEBRÉ, THOMAS, RYNEARSON), malformazioni renali congenite (TURIAF). Questo fatto ha indotto qualche AA. ad opporsi all'attributo « pneumico » dato all'O.I.P. da P. Marie giacché esso pregiudica una genesi polmonare. Ma poiché, come si è detto, secondo vedute recenti oltre il 90 % dei casi di O.I.P. accertata sono certamente da mettere in relazione con malattie endotoraciche, gli AA. moderni preferiscono mantenere intatto l'aggettivo. Questa predominanza eziologica, così netta da far ritenere l'O.I.P. indizio quasi certo di tumore bronco-polmonare o mediastinico di natura maligna (CRAIG, OTERO e CAUBARRÈRE,

TEMPLE e JASPIN, BARIÉTY e COURY, PATTISON, BECK e MILLER) ci spiega anche, se non del tutto, la predominanza di questa sindrome nel sesso maschile (oltre l'80 % dei casi) e nell'età media della vita, nonché la sua rarità nell'infanzia (HYMAN e HERRICK: 28 mesi, PELLINI: 9 anni) e nell'adolescenza (Rossi: 16 anni). Nelle forme incomplete, dissociate o larvate dell'O.I.P. non sempre prevale l'eziologia tumorale: in questo caso infatti sembra che i fattori eziologici si invertano assumendo la predominanza cause non tumorali in genere ed infettive in particolare. Così BARIÉTY e COURY (1950) su 27 casi osservati hanno trovato 10 tumori maligni contro 13 suppurazioni broncopolmonari e 4 tubercolosi. KESSELL radiografando lo scheletro di 32 tbc. polmonare con I.D., ha trovato 10 volte delle anomalie osteo-periostee riconducibili a sindrome dissociata di O.I.P.. Più recentemente DEGREGZ e BESSON hanno scoperto O.I.P. larvate in tbc. bilaterali cronici. Si può dire quindi che più si attenua l'intensità dei fatti osteo-artropatici, spostandosi la sindrome verso forme meno nette e complete, più l'eziologia tumorale cede il passo a forme croniche, infettive in particolare.

COSTITUZIONE.

E' facile sospettare una premessa costituzione ereditaria o acquisita per spiegare l'insorgenza più rara dell'O.I.P. rispetto alla malattia primitiva. MANKOWSKY, HEINISMANN e CZERNY e, più recentemente, DE SÈZE e JURMAND pensano ad un fattore genetico. Non è possibile che esista, come ha prospettato KENNEDY nel bambino, un fattore latente di predisposizione costituzionale o acquisita? KEHRER riuniva l'O.I.P. in un gruppo di forme cliniche caratterizzate da ipertrofia cutaneo-ossea, e la riteneva una malformazione ereditaria androgenica. A questi ed altri interrogativi del genere non è possibile per ora rispondere con precisione non essendo ancora chiaro il problema patogenetico di questa forma morbosa.

In una revisione della letteratura mondiale fino al 1952 sono stati comunicati 30 casi di O.I.P. in cui non fu possibile mettere in evidenza una malattia primitiva scatenante (BERK, CAMPBELL, SACASA e CAMP) per cui fu da questi AA. avanzata l'ipotesi che possa esistere una O.I.P. idiopatica. Ma queste forme vanno meglio studiate alla luce delle moderne acquisizioni di tecnica diagnostica, non avendo ancora trovato una esatta schematizzazione nel grosso quadro delle disacromelie di origine toracica.

PATOGENESI

1) TEORIA TOSSI-INFETTIVA.

La più antica è quella che ha raccolto per molto tempo i più numerosi consensi. Già enunciata da P. MARIE e BAMBERGER ha trovato sostenitori in LAMERCIER, JANEWAY, CRAIG, CRUMP, SYMES-TOMPSON, ecc. Per questi AA. responsabili delle alterazioni ossee furono ritenute sostanze tossiche presenti nell'organismo, derivanti da processi tubercolari o suppurativi aspecifici, ritenuti nel sangue per insufficiente capacità eliminatoria dell'organismo. FREUND pensava ad una sostanza proteica non distrutta dal fegato la quale, introdotta in circolo fosse capace di stimolare l'accrescimento osseo. Altri AA. ritennero queste sostanze come prodotti diretti di origine neoplastica, di natura misteriosa, capaci, sempre tramite la via sanguigna, di produrre le tipiche lesioni ossee. Ricerche sperimentali furono intraprese in questo senso non coronate da successo, nemmeno parziale. BAMBERGER applicò lo sputo di ammalati di ascesso polmonare nel retto di conigli ma non riuscì ad ottenere un quadro simile alla O.I.P.. DOR iniettò in cavie e ratti pus di ascessi e di linfonodi ascessuati o lisati di colture polibaccillari compreso il B.K. Provocò in questi animali un'artrite purulenta che non poteva identificarsi con l'O.I.P.. PHEMISTER iniettò germi di varia specie per via endovenosa e COMPÈRE, ADAMS e COMPÈRE provocarono con iniezioni di paraffina ascessi polmonari artificiali ma nessuno di questi tentativi confermò la teoria tossinica. FRANKKE sospettando una correlazione fra disturbi proteici ed O.I.P. si sforzò invano di dimostrare un corpo proteico nel siero capace di scatenare una sindrome osteo-artropatica. La teoria tossinfettiva venne ampiamente criticata anche su un piano clinico giacché l'O.I.P. insorge e spesso nella sua forma completa, in mancanza di processi suppurativi in atto, specialmente per tumori broncopolmonari o per cardiopatie cianogene congenite o meno, in condizioni quindi non collegate a fatti tossici o suppurativi. D'altra parte ricerche intraprese per svelare una specifica azione del tessuto tumorale mediante un substrato ignoto, sono rimaste senza dimostrazione sperimentale. THIERS, BERARD, PLANCHER, e HAOUR tentarono la ricerca di una sostanza di origine tumo-

rale responsabile dell'O.I.P.. Essi ricavarono dal tessuto neoplastico resecato ad un ammalato affetto da O.I.P. un estratto totale, un estratto alcoolico, uno lipidico, uno con acetato di cloroformio nonché residui contenenti gluco-proteidi; questi estratti iniettati in cavie portarono a disturbi dell'accrescimento osseo, ad ingrossamento del femore, a fratture spontanee, a tumefazioni delle parti molli specie nell'articolazione del piede. Essi concludono, pur non potendo assicurare la specificità dei loro risultati, per una sostanza formantesi per reazione tra i prodotti del ricambio ed il tessuto tumorale umano, sostanza che conduce o modificazioni ossee per un meccanismo diretto non potendosi invocare una mediazione endocrina.

ASCHOFF e la sua scuola hanno sostenuto una identità patogenetica fra sindrome di P. Marie e sindrome da intossicazione da sostanze varie (stronzio, acido fosforico, ecc.).

2) FATTORI MECCANICI.

Furono anche ritenuti responsabili della insorgenza di O.I.P.. Evidente I.D. fu trovato in relazione con un'aneurisma (GROEDEL, HANNS, HATZIÉGANU) per cui si pensò alla stasi da compressione venosa (BACLÈRE) o alla compressione di tronchi nervosi. Ma se è vero che sono stati osservati dei soggetti affetti da O.I.P. tipica portatori di sindrome di PANCOAST-TOBIAS o di B. HORNER per tumore apico-polmonare, tutte le ricerche fatte in questo senso, provocando artificialmente stasi cronica del territorio delle cave superiore ed inferiore, non hanno sortito l'effetto voluto, mai essendosi potute dimostrare alterazioni osteo-artropatiche sicuramente riconducibili ad O.I.P.

3) TEORIA CIRCOLATORIA.

LEBRETON, LEVY, DONZELOT e D'ALLAINES, BROOKS ritengono l'I.D. dovuta a prolungata anossia delle cellule della matrice ungueale e dei tessuti molli delle dita provocata da anossiemia per cardiopatie cianogene croniche, o per insufficiente ossigenazione ematica da alterazioni tossiche delle emazie o per pneumopatie con modificazioni degli scambi alveolari. Recentemente MAUER ha creduto di riportare l'I.D. semplice ad un accelerato circolo capillare periferico così da non permettere lo scambio vitale, e ciò per una aumentata velocità di sedimentazione delle emazie in relazione alle concentrazioni di fibrinogeno e delle globuline. BROOKS, CAMPBELL, SACASA e CAMP pensarono ad una insufficiente arterializzazione periferica. Non sono mancate anche in questo senso ricerche sperimentali specie per merito di MENDLOWTIZ e LESLIE che cercarono rapporti con i vizi cardiaci congeniti, creando anastomosi fra arteria polmonare sinistra ed atrio sinistro in

quattro cavie. In tutti gli animali si svilupparono delle alterazioni osteo-periostee riconducibili grosso modo ad O.I.P. così che questi AA. pensarono ad uno stimolo di proliferazione periosteale dovuto ad aumento nutritivo. *E* ciò sembra in accordo con le osservazioni istologiche, più volte confermate, di ipervasodilatazione capillare al livello dei segmenti distali dell'estremità. Sono stati presi in considerazione anche formazioni di corti circuiti artero-venosi, modificazioni circolatorie che colpiscono l'insieme della vascolarizzazione bronco-polmonare nella malattia bronchiectasica. Queste modificazioni potrebbero provocare notevoli disturbi, con esclusione di territori polmonari, capaci di influenzare l'attività funzionale del parenchima polmonare e dei bronchi (DELARUE e Coll.). Queste teorie sembrano ricevere appoggio dalle osservazioni di MONGÉ il quale notò come lunghi soggiorni a grandi altezze sono capaci di sviluppare un ippocratismo digitale che scompare con il ritorno al livello del mare. Un rinnovato soggiorno a grandi altezze riproduce ancora la stessa alterazione (WAHLE e GARD). Una oscillazione corrispondente, nel quadro di una O.I.P., mediante aumento o diminuzione della superficie respiratoria non è stata ancora resa nota, che anzi la sindrome beneficia di estese exeresi chirurgiche, con scomparsa più o meno rapida dei disturbi nonostante la riduzione massiva della superficie respiratoria.

4) TEORIA NEURO-SIMPATICA.

La coesistenza, nella sindrome di P. Marie, di manifestazioni neuro-vegetative, già più volte riportata da moltissimi AA. ha rivolto l'attenzione degli studiosi verso questo campo così vasto e tutt'ora poco conosciuto. Si è delineata così una nuova base patogenetica per questa malattia, che si allaccia alla teoria endocrina, essendo noti gli stretti legami che uniscono il sistema neuro-vegetativo alle ghiandole a secrezione interna. Già BERENT, MOEBIUS, HIRSCHFELD avevano cercato similitudini tra l'O.I.P. e le diverse osteopatie insorgenti in corso di numerose malattie del sistema nervoso centrale e periferico o del sistema neuro-vegetativo, come il parkinsonismo, la siringomielia, la tabe dorsale, le emiplegie, le simpatosi post-traumatiche, ecc. Ma lesioni anatomo-patologiche non furono mai dimostrate nel sistema nervoso centrale o periferico. Il sistema neuro-vegetativo, si pensa, sarebbe il mediatore delle manifestazioni a distanza di natura simpatica (ipertermia, iperidrosi, ecc.) o trofiche sul tessuto osseo e sulle parti molli per vasodilatazione (LERICHE e POLICARD) causa a sua volta di Osteoporosi iniziale seguita da periostosi. Questa mediazione si svolgerebbe per stimoli dovuti a sostenze tossiche (Sossio e IORIO), processi mielitici (BERENT), o riflessi pneumoviscerali; queste ipotesi sono state avanzate per spiegare quei processi distali caratterizzati da

alterazioni neuro-simpatiche simmetriche o dissociate, bilaterali o unilaterali (in questo caso spesso dalla parte del tumore primitivo) insorgenti di frequente alle estremità. Il rapporto diretto è facilmente accertabile in quei tumori che hanno stretti rapporti di vicinanza con la catena cervico-toracica. Non è altrettanto agevole trovare un nesso patogenetico nel caso che le turbe neurovegetative, inquadrata nella sindrome di P. Marie, precedano di molto l'apparire del tumore polmonare; come pure ci si chiede come mai non compare O.I.P. o I.D. nei casi in cui è presente una sindrome di BERNARD HORNER o di PANCOAST.

CASTEX pone la prima alterazione nel diencefalo assegnando al sistema neurovegetativo un ruolo intermedio favorito da una predisposizione familiare. Questa tesi getta indì un ponte sia con il fattore costituzionale di cui si è accennato sia con la:

5) TEORIA ENDOCRINA.

Straordinario impulso, in parte dovuto all'ampliarsi delle nostre conoscenze in questo campo, ha avuto in questi ultimi anni la teoria endocrina. Da molto tempo le alterazioni endocrine erano sospettate all'origine di varie osteopatie e BITTORF tra i primi riteneva l'ipotesi responsabile della sindrome di P. Marie per stimolazione tossinica da focolai purulenti. Tutte, o quasi, le ghiandole a secrezione interna sono state ritenute responsabili dell'insorgenza di questa malattia: MAS-SALONGO e GASPARINI si indirizzarono infatti verso una partecipazione dell'ipofisi, tiroide, e ghiandole genitali. GRAFE e SCHNEIDER sospettarono una proliferazione dei surreni. CUSHING vide insorgere una O.I.P. dopo tiroidectomia subtotale e THOMAS seguì un caso di O.I.P. insorto dopo trasformazione di un ipertiroidismo in ipotiroidismo mediante somministrazione di Iodio, senza poter mettere in evidenza, nei successivi cinque anni una causa toracica. In un altro caso le somministrazioni di tiroidina portarono ad un miglioramento di una O.I.P. secondaria a linfogranulomatosi, pure essendo l'ipofisi normale. HOLTHUSEN parla di un decorso particolare di questa malattia negli anni di sviluppo, per influssi ormonali, e BENARD, MIKLÓS, e AKOS-KOVACS e HEISSEN accennarono a disturbi endocrini. In questi ultimi anni l'attenzione generale degli studiosi si è sempre maggiormente rivolta verso l'ipofisi che P. MARIE escludeva dal meccanismo patogenetico, pur riconoscendo l'enorme importanza di questa ghiandola nel determinismo patogenetico dell'acromegalia, sindrome da lui stesso descritta nel 1886. Il meccanismo di azione ante-ipofisario non è ancora ben chiaro nonostante le numerose teorie emesse, alcune delle quali veramente suggestive. Stimoli cronici tossinfettivi o ipossiemizzanti possono, in soggetti predisposti, portare ad una maggiore iniezione elet-

tiva. Difatti PENDE ha segnalato l'importanza di alterazioni diencefali ed ipofisarie nel meccanismo delle lesioni trofiche su organi e tessuti. Ma quale ormone o quale disarmonia quantitativa si può chiamare in causa? Si è pensato ad un eccesso di somatostimulina, ipotesi avvalorata da diversi fatti. FRIED in quattro soggetti affetti da O.I.P. per carcinoma bronchiale in cui esistevano anche alterazioni ipofisarie ha trovato per tre volte una iperplasia delle cellule eosinofile del lobo anteriore. MOEHLIG sospetta una iperplasia secondaria delle cellule eosinofile come conseguenza di alterazioni polmonari, poiché nel Ca. del polmone si può osservare spesso aumento delle cellule eosinofile che si esprimono nell'uomo e nel ratto con un accrescimento ponderale della ipofisi (HOUSSAY). A questi dati si possono aggiungere due fatti di una certa importanza:

1) Una certa somiglianza tra le alterazioni osteoblastiche periferiche nell'O.I.P. e nell'acromegalia. Gli elementi distintivi, a volte molto confusi, caratteristici di questa sindrome e dell'O.I.P. saranno trattati con maggiore larghezza in sede di diagnosi differenziale. Diversi AA. si chiedono se è veramente possibile poter scindere nettamente le due affezioni o se certe forme di acromegalia non tendano all'O.I.P. dato l'intreccio strettissimo delle manifestazioni tipiche delle due malattie, non sempre nettamente differenziabili. (BARIÉTY e COURRY). Già prima FIRGAU riteneva che soltanto un individuo con abito acromegaloide potesse rispondere ad uno stimolo tossico-chimico con alterazioni dello scheletro. Caratteristica esclusiva della acromegalia era ritenuta l'alterazione del massiccio cranio-facciale quasi sempre assente nell'O.I.P. Ma già MICHELI, SHÜLLER, e GASBARRINI avevano messo in evidenza il fatto che ammalati di O.I.P. potessero presentare la tipica facies acromegalica, creando così il termine di: varietà acromegaloide. Un altro fatto sembra avvalorare questa compartecipazione eosinofila ipofisaria, e cioè la presenza di disturbi neuro-simpatici non infrequenti negli acromegalici.

2) La relativa frequenza di ginecomastia mono- o bilaterale che accompagna l'O.I.P.. Numerose sono le osservazioni in proposito: BAMBERGER, PATTISON e MITARBEITER, FRIED, BLOOM, SCHAPOSNIK, BARIERY, MONOD, LESOBRE e COURRY, FORSCHBACH e HOFFMANN. E' noto che la ginecomastia può ritrovarsi come stato fisiologico subito dopo la nascita, ma particolarmente nella pubertà e nell'adolescenza in seguito forse ad una aumentata secrezione di ormoni ipofisari, testicolari o surrenalici. Gli ormoni ipofisari, in particolari condizioni, possono provocare ginecomastia con un meccanismo d'azione, esplicantesi, secondo WHEELER e COLL, in tre modi: mediante un'azione diretta, o attivando la secrezione di altri ormoni favorenti questo sviluppo, spe-

cie testicolo e surreni, o mantenendo il seno in condizioni di sensibilità allo stimolo di altri ormoni. Ma numerose sono le condizioni patologiche in cui si può trovare associata una ginecomastia: malattie del testicolo: tumori (corion-epitelioma o tumore delle cellule interstiziali), tumori del surrene, adenoma ipofisario eosinofilo, basofilo e cromofobo, epatopatie, morbo di Basedow, broncopneumopatie croniche compresi i tumori, artrite reumatoide ed ancora sebbene più raramente, coliti, la mielite trasversa, il Parkinson, il diabete mellito, la glomerulonefrite cronica, la prostatectomia, ecc. In esperienze di laboratorio si è visto però che i numerosi ormoni capaci di far proliferare gli elementi ghiandolari, non provocano alcun effetto negli animali ipofisectomizzati il che conferma l'importanza dell'ipofisi e delle correlazioni diencefalo-ipofisarie. In base a questi fatti LUCHERINI e la sua scuola hanno avanzato l'ipotesi che possa essere responsabile dell'O.I.P. con ginecomastia l'ormone somatotropo sia per un meccanismo diretto, sia per stimolazione pluri-ormonale. A parziale conferma citano i rapporti dell'O.I.P. con l'acromegalia, la pachidermoperiostosi plicaturata e l'artrosi deformante e le ricerche sperimentali dello SILBERGER, il quale ha provocato negli animali quadri molto simili all'artrosi umana agendo sul tessuto cartilagineo mediante ormone S.T.H. con meccanismo diretto od indiretto. Essi concludono dicendo che stimoli di natura diversa (infettivi o meno, circolatori, iposiemizzanti) possono riuscire, da soli o associati, a provocare iperincretività preipofisaria con prevalenza, in particolari soggetti, di ormone somatotropo; questo a seconda della sua quantità o in rapporto al gioco delle interferenze ormonali potrebbe concorrere a provocare quadri polimorfi che vanno dalle artrosi alla O.I.P. con o senza ginecomastia. Questa teoria sarebbe avvalorata dalla apparente normalità della funzione surrenalica nella O.I.P. (17-chetosteroidi normali) e dall'aumento della fosforemia e delle fosfatasi alcaline nel siero da essi sempre riscontrata in corso di O.I.P.

Che ci siano delle correlazioni neuro-endocrine appare quindi indubbio anche se allo stato attuale delle nostre conoscenze non è possibile invocare una teoria, con solida base sperimentale, capace di spiegare tutte le alterazioni. L'attenuazione più o meno rapida dei fatti articolari ed ossei e la scomparsa delle manifestazioni neurosimpatiche dopo asportazione del tumore, o comunque dopo allontanamento della causa principale della O.I.P. starebbe a dimostrare nettamente tali correlazioni tanto più se si pensa che il netto miglioramento della sintomatologia periferica può aversi anche dopo semplici biopsie o dopo toracotomia esplorativa. In un caso riportato da LOCASCIO l'O.I.P. scomparve dopo sfacelo della massa tumorale con eliminazione parziale di essa per via bronchiale.

Molto interessanti infine, appaiono gli studi e le ipotesi avanzate da AA. americani (WILLIAMS, WILLKINS) i quali attribuiscono al polmone una vera e propria fisionomia ghiandola con ruolo molto importante nel metabolismo dei lipidi.

Già FORT nel 1867 aveva intuito l'importanza di questo organo nelle correlazioni endocrine e questi studi ripresi da ROGER, ASCHOFF e Coll, hanno confermato l'importanza dei polmoni nel meccanismo endocrino e la possibilità di squilibri ormonali per alterazioni di esso.

Per concludere quindi diremo che allo stato attuale degli studi non esiste una univoca interpretazione patogenetica dell'O.I.P. tanto più che essa può confondersi qualche volta con altre sindromi affini, in sfumature non sempre ben chiarificabili. Sembra comunque che stimoli vari, di natura tossinfettiva, circolatoria, o ipossiemizzanti possano esplicare un'azione irritativa sulla ipofisi che risponderebbe con una ipercreazione di ormoni, specie il S.T.H., responsabili delle alterazioni periferiche. Queste possono anche essere dovute a cause circolatorie, come dimostrerebbe la ipervasodilatazione venosa dell'estremità, agenti direttamente o tramite disturbi neuro-vegetativi di origine meccanica, tossica o irritativa, che a loro volta influenzerebbero l'ipofisi creando disarmonie plurighiandolari.

ANATOMIA PATOLOGICA

Aspetto macroscopico: scheletro.

Sono colpite essenzialmente le ossa lunghe degli arti e di preferenza la loro porzione iuxta-epifisaria. Le ossa colpite per prime e più frequentemente sono quelle dell'avambraccio e della gamba: le zone di elezione sono il III inferiore delle diafisi, principalmente sul bordo esterno della tibia o dell'ulna e sul bordo interno del radio e del perone, in vicinanza delle membrane interossee. Il perone sembra l'osso più frequentemente e costantemente colpito. Ma le prime manifestazioni si possono notare anche a livello delle ossa della mano o del piede: falangi (generalmente le intermedie), metacarpo e metatarso.

Le ossa si presentano moderatamente aumentate di volume; la superficie articolare può essere scabra, con osteofiti. La corticale è ricoperta da un manicotto periostale ispessito, di 1-5 mm., più o meno esuberante e decorticabile dal corpo dell'osso il quale si presenta poroso; si realizza così quell'aspetto a corteccia d'albero più volte riportato da AA. vari, e che su un taglio trasversale della diafisi si traduce in aspetto « a coccarda ». Il manicotto periosteale è formato da un tessuto di aspetto lacunare, con struttura irregolare e disarmonica, in genere risultante dall'apposizione di più strati sovrapposti. Questa guaina è separata dalla corticale, il più delle volte integra nella sua struttura o con fatti osteo-porotici per riassorbimento lacunare in corrispondenza dei canali di Havers più periferici, da uno spazio libero ben visibile radiologicamente, attraversato da esili trabecolature. Un'altra forma molto comune di alterazione ossea in corso di O.I.P. è data da quelle periostosi a « colata di cera » (BARIÉTY e CORY) che profilano il bordo diafisario come una cresta festonata da sbavature irregolari. Sembra che questa forma si realizzi nei casi più intensi di O.I.P. o perlomeno sia più tardiva della forma precedente. La proliferazione può essere molto esuberante, realizzando degli aspetti di osteofiti, fungoidi o a cavolfiore (LOUYOT e CASTELAIN).

Questi due tipi di manifestazioni si possono trovare accoppiati in uno stesso malato ed allora le manifestazioni di tipo vecchio o inteso (manicotto, creste dentellate, guaina periostale) si trovano di preferenza sullo scheletro distale come le gambe, gli avambracci o le mani, mentre le forme più recenti o attenuate si osservano sulle ossa delle braccia e delle cosce

Articolazioni.

Per quanto siano state descritte delle alterazioni estese e talvolta distruttive a carico delle articolazioni, come emartro con usura delle cartilagini (LOCKE, HOFFMANN), penetrazione di propaggini midollari nella cavità articolare (THÉRESE), processi distruttivi articolari (CAGNETTO) o alterazioni riguardanti la cartilagine e la sinoviale sul tipo delle artrosi deformanti (CRUMP), il quadro anatomo-patologico delle articolazioni è del tutto scarso se non assente. Molto spesso si tratta di fatti edematosi in genere periarticolari, con elementi molto congesti e facilmente sanguinanti. Può esistere un piccolo versamento articolare (shock rotuleo: GUICHARD, DE SÈZE, BARIÉTY e COURY, LUCHERINI) o scrosci articolari con la mobilizzazione. E' molto raro che queste alterazioni siano così intense da realizzare un quadro di artrite acuta pseudo-flemmonosa come è stato segnalato da PRICE-THOMAS. In genere le alterazioni articolari, quando esistono, non determinano mai anchilosi e la loro risoluzione si *realizza* senza conseguenze.

Parti molli.

L'ipertrofia delle parti molli è meno netta sul cadavere che sul vivo per la sparizione post-mortem dell'edema e della congestione. Il loro aspetto macroscopico è poco caratteristico: ispessimento notevole della cute non sovrapponibile però alle alterazioni scheletriche, queste ultime essendo in genere molto più estese in *altezza* ma meno appariscenti, edema dei tessuti che si presentano ipertrofici, fatti di congestione vasale.

Aspetti istologici: scheletro.

Le lesioni vengono schematizzate su di un taglio trasversale dal centro alla periferia (RENON e GÉRAUDEL):

1) Ossa *vecchie*: La zona midollare è spesso normale o al massimo presenta qualche nota di degenerazione fibro-adiposa; l'osso compatto è decalcificato nella sua parte interna mentre si presenta variamente ispessito nella sua parte esterna. Il fatto istologico predominante è dovuto alla estrema dilatazione dei canali di Havers che sembrano realizzare dei veri laghi vascolari e donare all'osso un aspetto spugnoso; questa ipervascolarizzazione si estende anche alla guaina periosteale.

2): Osso *neoformato*: E' a contatto dell'osso vecchio, e testimonia una intricata attività osteo-plastica ed osteo-clastica irregolarmente ripartita, realizzando l'aspetto a sfoglia notato macroscopicamente. I canali di Havers sono, nella parte profonda, a disposizione

longitudinale, parallela al grande asse dell'osso, mentre verso la periferia si dispongono perpendicolarmente allo stesso asse (LAWFORD, KNAGGS).

Periostio periferico.

Spicca la considerevole vaso-dilatazione in seno ad una rete connettiva in piena attività osteo-blastica, che corrisponde alla zona di neoformazione ossea. Questo aspetto istologico è stato più volte riscontrato da diversi AA. (BARIÉTY e COURY, DECOURT e BASTIN). LOUYOT e CASTELAIN hanno creduto di poter schematizzare la successione dei fenomeni locali nel seguente modo: la ipervascolarizzazione ossea iniziale determinerebbe una semplice decalcificazione (FRIED), la quale sarebbe responsabile di apporto di sali di calcio al livello del periostio congesto ed infiammato, condizione sufficiente per la produzione di un nuovo tessuto osseo. Quest'ultimo appena formato si decalcifica e distrugge a sua volta fornendo il materiale per un secondo strato periferico: questo spiegherebbe la stratificazione osteo-periostale concentrica, costituente la guaina così caratteristica macroscopicamente e radiologicamente. Questo meccanismo banale di stratificazione locale, sarebbe esattamente sovrapponibile a quello delle osteo-artropatie di origine neuro-simpatica.

Articolazioni.

Le alterazioni sono poco conosciute perché non caratteristiche e costanti, ma sembrano esclusivamente di ordine congestizio. In un terzo dei casi sono state segnalate infiltrazione linfocitaria e plasmacellulare della sinoviale.

Parti molli.

Anche qui i documenti sono poco numerosi e caratteristici: quasi sempre si riscontra congestione dermo-epidermica con edema che dissocia il connettivo. Nell'I.D. semplice è stata ritrovata un'ipertrofia della matrice, ispessimento della parete dei vasi arteriosi, iperemia venosa con tortuosità ed infiltrati parvicellulari perivasali. Non è stato dimostrato un aumento delle anastomosi artero-venose nè è frequente il riassorbimento osseo quale fu descritto da LIPPMAN, WEENS, BRAUN. Le lesioni istologiche dell'O.I.P. sono dunque meno caratteristiche per la loro natura che per la loro sede: il fatto dominante è dato dalla vasodilatazione che realizza l'aspetto cianotico e l'ipertrofia delle parti molli dei polpastrelli delle dita; esso sarebbe il vero responsabile dei fenomeni infiammatori delle articolazioni, nonché della rarefazione ossea e della proliferazione osteo-periosteale.

QUADRO CLINICO

Nella sua forma più caratteristica e nel periodo di stato l'O.I.P. è costituita da quattro pilastri fondamentali:

- 1) Sindrome morfologica.
- 2) » ossea.
- 3) » articolare.
- 4) » neuro-simpatica.

Le prime due realizzano quelle alterazioni caratteristiche che portano alla ipertrofia delle estremità distali ed alle modificazioni dell'apparato scheletrico accertabile radiologicamente, componenti fondamentali dell'affezione ed indispensabili alla chiarificazione della diagnosi anche se variamente associati tra di loro. Le alterazioni pseudo-reumatiche, rivestono notevole importanza clinica perché costituiscono il primo elemento soggettivo rivelatore. Il quarto pilastro è costituito dalle turbe vaso-motorie e simpatiche le quali, raramente assenti, assumono una importanza di ordine fisiopatologico.

Tratteremo separatamente i diversi elementi della sindrome.

Modificazioni morfologiche.

Comprendono una deformazione delle unghie e della punta delle dita di tipo ippocratico ed una ipertrofia delle parti molli limitata inizialmente all'estremità degli arti superiori ed inferiori. La deformazione delle unghie si instaura in genere in maniera insidiosa e silenziosa senza che il paziente se ne accorga, in uno spazio di tempo compreso tra qualche giorno e qualche settimana, costituendo così il primo dei segni clinici anche se passa generalmente inosservato. La sua mancanza è eccezionale. (DI MATTEO e GODLeWSKI). Le unghie sono ispessite, allargate e soprattutto bombe sia in senso longitudinale che trasversale, « a vetro d'orologio ». Si accompagna una notevole fragilità con striature longitudinali molto marcate. Le falangi distali si presentano ipertrofiche e più o meno cianotiche con polpastrelli rigonfi, svasati ed ispessiti che realizzano la immagine « a cipolla » o « a clava ». Presa isolatamente questa deformazione non ha alcun carattere particolare che possa differirla da un I.D. semplice e gli elementi riportati da qualche AA. non sono nè costanti nè decisivi: l'incurvamento delle unghie nell'I.D. semplice sarebbe più spiccato nel senso longitudinale realizzando quell'espressione di « unghie adunche » da-

tale da Ippocrate per caratterizzarne l'aspetto uncinato, e l'ipertrofia delle falangi distali è stata descritta più fusata, ad oliva o a bacchetta di tamburo e più strettamente limitata alla punta delle dita. Si tratta in effetti di sfumature dipendenti anche dalla costituzione tipica individuale della mano e delle dita e molto spesso una O.I.P. autentica ha avuto inizio con I.D. semplice; se a tutto questo si aggiunge una identità eziologica più volte confermata, ed il fatto che possono esistere delle I.D. idiopatiche o famigliari come è stato descritto anche per l'O.I.P., si può concludere, con gli AA. francesi, per una identità eziopatogenetica e clinica, inquadrabile nel quadro delle disacromelie di origine toracica, di cui queste due forme ne rappresenterebbero i limiti estremi (BARIÉTY e COURY).

L'ipertrofia pseudo-acromegaloide delle estremità colpisce solo le mani ed i piedi, raramente oltrepassando le caviglie, ed interessa molto più le parti molli che lo scheletro il quale sembra, a paragone, quasi indenne. L'aumento di volume delle mani è qualche volta molto evidente oppure in altri casi difficilmente differenziabile che una cheiromegalia costituzionale o professionale. Delle parti costituenti la mano sono le dita ed il polso quelle maggiormente aumentate di volume, presentandosi le prime a salsicciotto e rigonfie per tutta la loro lunghezza ed il secondo massiccio e svasato. Nei quadri intensi l'aspetto classico delle mani è « a paletta ». La pelle è ipertrofica, ispessita, infiltrata, fredda e pastosa, ma senza pliche molto marcate. I piedi partecipano al processo con le stesse modalità; il disegno delle caviglie si attenua fino a scomparire dando all'insieme un aspetto cilindrico e grossolano particolare. Non esiste tuttavia un rapporto costante tra alterazioni degli arti superiori ed inferiori. Fatto essenziale è che questa ipertrofia deformante si limita alla estremità delle membra. Essa non oltrepassa in genere il III inferiore dell'avambraccio, anzi spesso si arresta nettamente al polso; qualche volta risale fino alle parti molli delle gambe, che assumono il classico profilo « a colonna » o a « zampa di elefante », aumento che contrasta con l'integrità morfologica della radice degli arti, del tronco, e soprattutto dell'estremità cefalica: questo contrasto costituisce classificamente uno dei caratteri essenziali della sindrome. Tuttavia non è eccezionale notare in alcuni soggetti affetti da O.I.P. una struttura particolare del massiccio cranio-facciale che richiama nettamente quello degli acromegalici: prominente nasale, salienza del mascellare, prognatismo, salienza e scostamento del padiglione dell'orecchio. P. MARIE stesso, GOURAD, MARIS avevano già menzionato questo fatto. In questi soggetti tuttavia si tratta generalmente di un aspetto costituzionale del viso e non di una modificazione recente contemporanea alla alterazione delle estremità, tanto più che in questi stessi pazienti, salvo rarissime eccezioni (FRIED, SCHAPOSNIK)

l'aspetto radiologico della sella turcica è praticamente sempre normale o con minime alterazioni prive di qualsiasi significato patologico.

Modificazioni osteo-periostee.

Caratterizzano la sindrome realizzando un quadro oltremodo netto nelle forme complete ed indiscutibili. Poichè sono di ordine prettamente radiologico saranno trattate nel capitolo dedicato alla radiologia.

Manifestazioni articolari.

Senza essere assolutamente costanti, esse sono molto frequenti pur non essendo manifeste esclusivamente nei casi gravi: si osservano anche nelle forme discrete, senza una correlazione con il grado dell'ipertrofia distale o con l'osteite inguinante, e la loro presenza non è indispensabile alla diagnosi.

Esse realizzano un quadro doloroso ed edematoso, pseudo-reumatico, privo di espressione radiologica. Le artralgie sono particolarmente frequenti e costituiscono spesso il primo ed il principale disturbo dei malati. La loro intensità è variabilissima: qualche volta discreta, oppure sorda ed intermittente, può essere di una intensità tale che il soggetto, poco cosciente della gravità dell'affezione toracica causale, si decide all'intervento chirurgico solo se gli si promette la guarigione contemporanea del suo reumatismo. Si manifestano a riposo o con il moto, determinando così un disagio funzionale apprezzabile e qualche volta una impotenza pressoché assoluta. Il maggior dolore alla palpazione è pressoché nella totalità dei casi periarticolare. Iniziano abitualmente alla caviglia o ai ginocchi e si evidenziano in genere sotto sforzo; in seguito interessano ugualmente i polsi, i gomiti, le articolazioni falangiche; nella spalla possono simulare una periartrite scapolo-omerale.

Gli edemi articolari senza rapporti costanti con il dolore, sono meno frequenti di esso. Interessano volentieri i ginocchi, i gomiti, le caviglie ed i polsi dove partecipano alla ipertrofia acromegaloide, da cui sono difficilmente dissociabili; essi sono soprattutto periarticolari e si accompagnano ad ipertermia locale ed a vasodilatazione venosa senza modificazione dei tegumenti.

L'evoluzione generale di questa sindrome articolare è molto caratteristica: l'inizio è sovente molto rapido realizzando in qualche giorno (H. BENARD, RAMBERT, DE PARIS e PESTEL) un quadro di pseudo-reumatismo infettivo più subacuto che cronico con poussées intermittenti ed apparentemente irregolari, spesso subfebrili con aumentata V.E.S. Altra particolarità è quella di seguire da vicino l'evolu-

zione della sindrome pneumica che esse accompagnano, aggravandosi o migliorando con essa, per sparire totalmente e spesso immediatamente allorché si è potuta applicare una terapia radicale della malattia toracica.

Sindrome neurosimpatica.

Solo in questi ultimi tempi comincia ad assumere l'attenzione che merita. Pur non essendo costante è molto frequente purché la si ricerchi. Sotto questa voce si possono raggruppare diversi elementi disparati e spesso dissociati:

- l'ipertermia della pelle e la vaso-dilatazione venosa dell'estremità degli arti sono state quasi costantemente riscontrate nel quadro dell'O.I.P. caratteristica ;
- le turbe della sudorazione sono frequenti: in questo senso sono caratteristiche le crisi parossistiche di iperidrosi localizzata, insorgenti spontaneamente ed in zone limitate e fisse, di solito all'estremità degli arti. Esse spariscono con la cura radicale dell'affezione causale, il che testimonia la loro partecipazione alla sindrome di P. Marie;
- le turbe sensitive a tipo simpatico (sensazione di bruciore, di puntura, iperestesie superficiali non sistematiche, parestesie diverse), si ritrovano in diverse osservazioni (BARLÉTY e COURY). Esse sono distinte dalle artralgie e facilmente differenziabili da una sindrome compressiva radicolare per il loro tipo e la loro topografia;
- lo studio comparativo delle turbe oscillometriche arteriose, documenta in un certo numero di casi, le perturbazioni vasomotorie. Esso è soprattutto importante nella sindrome prevalentemente unilaterale anche se l'ineguaglianza degli indici è variabile e difficile da precisare: sembra si tratti abitualmente di una esagerazione dell'indice degli arti superiori e di una curva invertita degli arti inferiori. L'origine simpatica di queste modificazioni oscillometriche (per irritazioni o inibizione) è qualche volta evidente, quando coesiste una sindrome di Bernard - Horner omolaterale tipica, per compressione tumorale nella regione della cupola pleurica;
- le pigmentazioni localizzate, gli edemi segmentati, l'acrocianosi, l'itiosi, segnalate da alcuni osservatori possono egualmente qualche volta essere ascritte a questa sindrome.

SEGNI UMORALI E DOSAGGI DIVERSI

Nessuna sindrome particolare, legata all'O.I.P., è stata finora dimostrata, per cui manca qualsiasi dato preciso in questo senso, nonostante le numerose ricerche effettuate. La formula ematica segue in genere le variazioni causate dalla affezione causale; TuCHFELD e LOUYOT e CASTELAIN riportano dei casi di poliglobulia in corso di affezione non cianotica e non comportante, per se stessa, aumento del numero delle emazie. Anemia, a volte apprezzabile, può essere messa in rapporto alla affezione neoplastica causale, alla radioterapia, senza che ne sia influenzata l'evoluzione dell'O.I.P. Così pure variabili sono l'Hb, ed il V.G. Nelle affezioni toraciche suppurative si ritrova quasi sempre leucocitosi con polinucleosi, così come è facilmente dimostrabile eosinofilia in corso di tumore polmonare. GHERARDINI e Rossi hanno osservato eosinofilia apprezzabile in O.I.P. di origine infettiva.

La velocità di eritrosedimentazione è aumentata nella O.I.P. evolutiva, come in tutte le affezioni febbrili, fino a raggiungere a volte cifre considerevoli.

Equilibrio fosfo-calcico, attività fosfatasica.

I dati riportati non sono significativi: la calcemia è spesso normale, in qualche caso diminuita. La fosforemia è quasi sempre normale, qualche volta aumentata nelle forme complete, ed anche in maniera considerevole (DECOURT e BASTIN, GILBERT-DREYFUS, ZARACHOVITCH). In ogni caso non sembra molto alterato l'equilibrio fosfo-calcico e le variazioni non sono caratteristiche. L'attività fosfatasica alcalina è di regola appena aumentata e potrebbe significare un riflesso dell'attività osteo-plastica in corso di O.I.P. BARIÉTY riporta un aumento delle fosfatasi acide, BLOOM le ha trovate normali.

La calciuria è normale; l'ipocalcemia provocata da iniezione endomuscolare di 20 mgr. di benzoato di estradiolo è stata negativa nell'ammalato di BOLTANSKI, francamente positiva in una osservazione di BARIÉTY e COURY; in questi stessi soggetti è stata negativa la prova dell'ipercalciuria provocata da iniezione endovenosa di 45 mgr. di calcio. Gli altri dosaggi non hanno fornito alcun risultato significativo

e concludente: la riserva alcalina non è praticamente modificata (COMPÈRE-DECOURT) e così l'equilibrio proteico (BÉNARD, RAMBERT e DE PARIS), salvo in caso di amiloidosi coesistente (GILBERT-DREYFUS). L'uricemia è normale; il tasso del colesterolo è aumentato in due casi di LOUYOT e CASTELAIN (ascesso polmonare e linfogranulomatosi del mediastino). L'eliminazione dei 17-chetosteroidi è in genere nei limiti della norma.

Da quanto sopradescritto, anche se schematicamente, si può desumere che, nella forma completa e caratteristica, il quadro sintomatologico è sufficientemente vario e ricco per far porre in un gran numero di casi la diagnosi esatta. Si devono fare però alcune considerazioni generali:

- 1) Gli elementi della tetradè così caratteristici nella associazione, si dimostrano indipendenti gli uni dagli altri, senza che si possa mettere in evidenza alcun parallelismo nel loro grado, estensione ed evoluzione. La loro dissociazione è frequente se non la regola: unico dato positivo sembra essere dato dal fatto che la ipertrofia delle parti molli appare più imponente delle alterazioni ossee che sono a loro volta, generalmente più estese.
- 2) Eguale sproporzione lega quasi sempre i rapporti tra sindrome periferica e malattia toracica causale: alcune immagini tumorali appena svelabili possono accompagnarsi ad una O.I.P. evidente, ed all'inverso estesi processi intratoracici danno luogo ad una O.I.P. discreta.
- 3) La sindrome di P. Marie è generalmente bilaterale; frequentemente però si può mettere in evidenza una certa asimmetria data da una maggiore intensità delle alterazioni periferiche nel lato dove è localizzata o predomina l'affezione toracica. Sindromi di P. Marie, vigorosamente unilaterali sono state descritte da EPSTEIN, BRAUN, HÖGLER, HOFFMANN, per lo più in rapporto ad aneurismi.

RADIOLOGIA

In questo capitolo sono illustrate le modificazioni osteo-periostee la cui presenza è indispensabile per la identificazione e la diagnosi dell'O.I.P.. Quasi tutti gli AA. sostengono infatti che non si può parlare di O.I.P. in assenza di esse. Ma se queste caratteristiche il più delle volte sono nette e conclamate così da permettere l'identificazione a prima vista della sindrome, molte volte sono discrete e limitate, specie nello stadio iniziale: bisogna saperle ricercare attentamente esplorando sistematicamente le sedi di elezione. Alcune, benché appena accennate, pongono subito il sospetto per le loro particolarità e per la sede, altre non costituiscono che elementi di presunzione e sono di difficile differenziazione dalle alterazioni banali e praticamente trascurabili del contorno osseo, creando così una linea molto sinuosa e sfumata tra il fisiologico ed il patologico.

Nelle forme caratteristiche e complete la diagnosi è relativamente facile per l'associazione di due elementi principali, di cui uno non specifico: la decalcificazione diffusa a predominanza epifisaria, l'altro caratteristico: l'osteite inguainante le diafisi di Renon e Géraudel o periostite acromegalica di Laserre.

— L'osteoporosi generalizzata, pur non essendo assolutamente costante (DE SÈZE), è tuttavia molto frequente; contrariamente alla periostosi essa colpisce l'insieme dello scheletro, ma predomina soprattutto nelle epifisi distali delle ossa lunghe degli arti e su quelle ossa del carpo e delle dita, che hanno un aspetto trasparente, poroso e finemente reticolato. Eccezionalmente si può notare una decalcificazione così pronunciata come nel caso di P. MARIE, dove essa aveva determinato un intasamento vertebrale, e di LÉRI e LAYANI, dove aveva provocato delle fratture multiple ed una deformazione toracica. Questa rarefazione contrasta con l'addensamento pressoché costante della corticale che può raddoppiare o triplicare l'ispessimento della parte media del corpo dell'osso, e dove i limiti sono più sfumati della norma: questa associazione, benché non sia né patognomica né decisiva, può essere un segno radiologico iniziale di grande valore.

- La proliferazione periosteale è certamente molto particolare. Colpisce essenzialmente le ossa lunghe degli arti, e di preferenza la loro porzione iuxtaepifisaria. È più estesa in altezza e più diffusa della ipertrofia delle parti molli e perciò non sovrapponibile. Riveste due aspetti radiologici alle volte confusi:

1) Un manicotto sottile e regolare, quasi lineare, spesso da 1 a 5 mm., a limite netto o leggermente sfumato; fasciando il corpo dell'osso primitivo; questa guaina è raramente continua: interessa in genere un segmento della diafisi, e soprattutto il suo III distale iuxtaepifisario. Quando il manicotto si estende per tutta la lunghezza dell'osso può essere colpita anche la sua parte media; la guaina tende ad ispessirsi verso le estremità, ma molto frequentemente si interrompe in corrispondenza delle epifisi, che sono sempre indenni (SAINTON e LUTON); il contrario segnalato da LERI è eccezionale. Esso è talvolta accollato all'osso, specie all'inizio, ma più spesso è da esso separato da una sottile striscia chiara come « la scorza attorno ad un albero », secondo l'espressione di FRIED; più tardi tende a prendere un aspetto a sfoglia, per apposizione di sottili strati successivi (l'insieme su un taglio trasversale, prende l'aspetto « a coccarda »).

2) Una colata irregolare e sfrangiata che frastaglia il bordo diafisario, paragonabile ad una colata di cera sulla candela (BARIÉTY e COURRY). Questo secondo aspetto sembra più tardivo del precedente, o perlomeno compare nelle forme più intense. La proliferazione può essere ancora più esuberante, verrucosa, con formazione di spigoli, di funghi o di cavolfiori, capaci di uno sviluppo considerevole: in un malato di LOUYOT e CASTELAIN si realizzò una vera e propria sinostosi.

Nelle forme gravi o medie l'immagine della periostosi non ammette discussioni permettendo la diagnosi a colpo d'occhio; nelle forme discrete o iniziali, la proliferazione periostale, talvolta molto localizzata o appena accennata, omogenea e solidale con la diafisi, rischia di passare inosservata o di essere messa in discussione con una piccola irregolarità quasi fisiologica dell'osso, con una immagine incerta di linea di torsione o di gronda vascolare, o una cresta di inserzione muscolare. La lettura della radiografia delle mani assume una grande importanza nei casi lievi e negli stadi iniziali offrendo difficoltà interpretative. L'aspetto irregolare delle falangette ungueali a testa di spillo o a fungo non può essere considerato come assolutamente caratteristico e si osserva in alcuni soggetti normali (TEMPLE e JASPIN). Al livello delle prime falangi che sono colpite più precocemente delle ossa metacarpali, l'aspetto abituale è quello di un sottile anello più marcato verso l'estremità distale; ma nonostante il suo valore, una tale immagine, specie se poco marcata, non è necessariamente pato-

logica potendosi ritrovare in soggetti dalle mani molto sviluppate, o in altre affezioni; ciò nonostante piccole irregolarità o rigonfiamenti del bordo osseo nel suo III distale, soprattutto se si associano ad ispessimento della parte media della falange, così da cancellarne il profilo fusato e conferirgli un aspetto massiccio e quadrangolare, conservano un notevole valore di presunzione. Tuttavia, in certe forme minori, la integrità delle ossa della mano può essere assoluta (BAUDOT e Coll.).

La periostosi inguainante interessa più raramente il femore e l'omero; in quest'ultimo osso il fatto predominante può essere una Osteoporosi epifisaria accentuata, associata ad un ispessimento della corticale diafisaria. Qualche volta possono essere colpite le ossa del bacino o la rotula (BRUGSCH, AZERARD e BENDA); alterazioni della cintura scapolare sono eccezionali.

Il cranio è generalmente indenne o tutt'al più presenta un certo grado di porosità o lievi fatti di ipertrofia; le osservazioni di FRIED, SALOTTI, BIGNAMI ed AgATI costituiscono delle rare eccezioni. Lo stesso è per il rachide che è solamente decalcificato e la constatazione di osteofiti (LÉRI) o di una spondilosi sembra essere una pura coincidenza. L'integrità assoluta delle interlinee e degli elementi articolari costituisce un carattere negativo importantissimo: le eccezioni conosciute sono rarissime e riguardano forme estremamente intense ed in stadi avanzati di evoluzione.

Il segno radiologico fondamentale dell'O.I.P. risiede al livello della diafisi delle ossa lunghe e non altrove tanto che è stato proposto di sostituire il termine più limitativo di osteopatia a quello di osteoartropatia.

La terminologia classica però venne conservata da tutti gli AA. perché menziona le manifestazioni articolari, puramente cliniche, che mancano di rado.

ALTRE FORME CLINICHE

LOUYOT e CASTELAIN nel 1941 avevano tentato di identificare due tipi clinici distinti di sindrome di P. Marie in base al carattere più o meno acuto e della natura dell'affezione causale. Essi distinsero una forma osteo-artropatica ipertrofizzante che realizza una O.I.P. completa in rapporto generalmente con una suppurazione toracica evidente, ed una forma cronica o di osteite inguainante le diafisi, indolente, più torpida e meno appariscente che essi misero in relazione con una causa toracica apirettica ed insidiosa.

Questo primo tentativo di classificazione clinica ha il solo merito di aver richiamato l'attenzione degli studiosi su questo problema certamente non facile da risolversi sopra tutto tenendo conto del fatto che raramente si realizza una O.I.P. completa, ma che spessissimo ci si trova davanti a quadri iniziali, incompleti o frusti di questa sindrome. Alcuni AA., tra i quali MANTOUX, negano ogni individualità clinica a queste forme minori ritenendo la sindrome di P. Marie « sempre uguale a se stessa, specie nelle sue espressioni cliniche, priva di forme minori o degradanti, assolutamente ricalcante la descrizione classica, tranne qualche variante insignificante nell'apparizione dei segni funzionali o l'estendersi delle guaine periostee ».

Ma questa opinione non corrisponde oggi alla realtà delle osservazioni fatte e se è vero che PENITSCHKA nel 1938 sosteneva doversi escludere dal quadro delle O.I.P. almeno 100 delle 300 osservazioni riportate fino a quel momento, meglio inquadrare negli schemi di altre malattie (di ciò diremo in sede di diagnosi differenziale) non si può d'altra parte lasciar fuori da ogni classificazione un gran numero di osservazioni spesso mal riconosciute ma certamente facenti parte della sindrome di P. Marie. D'altra parte sarebbe agevole moltiplicare le forme cliniche dell'O.I.P. in funzione della sua eziologia varia, del suo inizio rapido o insidioso, del suo carattere asimmetrico, della sua evoluzione lenta o progressiva, intermittente o subacuta così come si potrebbe tener conto della eventuale associazione di una O.I.P. con una sindrome di BERNARD HORNER, di PANCOAST-TOBIAS, a disturbi endocrini, ad amiloidosi (THOMPSON, GILBERT-DREYFUS, ZARACHOVITCH e CARDUSI) a ginecomastia mono- o bilaterale. Ma mentre questi casi rivestono una grande importanza da un punto di vista patogenetico, qualsiasi altra classificazione sarebbe più o meno incompleta per questo o quel carattere della sindrome stessa. Per questo noi riteniamo più logica la classificazione proposta da BARIÉTY e COURRY che tiene in massima considerazione i diversi quadri anatomico-clinici dell'O.I.P. cer-

cando di schematizzare le moltissime possibilità di intreccio dei vari componenti. Perciò noi distinguiamo:

- 1) forme iniziali;
- 2) forme incomplete o degradanti;
- 3) forme Clinicamente inapparenti.

Forme iniziali.

La scena sintomatologica della sindrome di P. Marie si può aprire in 4 modi differenti:

1) Inizio acromegaloide: forme ad inizio rapido che instaurano l'O.I.P. completa in pochi giorni o qualche settimana ed evolvono in maniera subacuta. Osservata spesso da vari AA. (H. BÉNARD, RAMBERT e DEPARIS, PELLINI-ROSSI, BARIÉTY e COURY, BERNARD e DUTeIL) non si può dire peraltro che sia una eventualità molto frequente specialmente se si cerca con una anamnesi accurata di mettere in evidenza la data reale della prima manifestazione o del primo sintomo. GRILLI ritiene questa forma caratteristica dell'adolescenza invocando a sostegno una maggiore reattività periosteale, ma è stata osservata così nell'adulto come nei giovani senza alcuna preponderanza.

2) Inizio ippocratico: il primo segno consiste in una deformazione ippocratica delle dita, insorgente in maniera insidiosa e pertanto a lungo trascurata dal paziente a causa della sua indolenza. A questo I.D. semplice si aggiungono in un tempo più o meno lungo gli altri elementi della sindrome consistenti spesso in alterazioni periosteali insignificanti, ed appena accennate (BAUDOT e Coll.) mentre le immagini classiche possono comparire molto tardivamente (LOCKE, TEMPLE e JASPIN). Si ritiene che questo tipo iniziale, in ordine di frequenza sia preceduto solo dalla forma di:

3) Inizio pseudo-reumatico: il quadro si riassume in manifestazioni dolorose articolari, con o senza fenomeni edematosi, qualche volta con temperature subfebbrili (TEMPLE, SCHAPOSNIK). Se l'ippocratismo digitale fa ancora difetto o è poco appariscente questa forma viene scambiata spesso con un reumatismo mono- od oligo-articolare acuto o infettivo, o con una poliartrite evolutiva per cui questi ammalati sono lungamente curati in reparti medici o in consultori reumatici con terapie varie dalle quali raramente traggono beneficio, prima che la diagnosi definitiva venga posta, il che accade spesso con il sopraggiungere delle altre tipiche alterazioni.

4) Inizio silenzioso: quando vi sono, cosa non molto frequente, le alterazioni periferiche sono talmente scarse o poco appariscenti da

non essere riconosciute dallo stesso paziente, ed attirano l'attenzione in un periodo molto tardivo.

Forme incomplete o degradanti.

Prendendo in esame i componenti classici della sindrome di P. Marie e cioè le alterazioni morfologiche, osteo-periostee ed articolari, si può dire che tutte le varianti possibili sono state riportate dai vari AA., in intrecci caratteristici e talvolta conturbanti.

Le principali varietà descritte possono essere le seguenti:

— Nell'osteopatia ipertrofizzante, il quadro morfologico e radiologico è tipico e completo, ma manca ogni elemento articolare (dolore, edema).

— Nella forma artropatica ed ipertrofizzante, l'associazione di una sindrome pseudo-reumatica, di un ippocratismo digitale e di una ipertrofia acromegaloide delle estremità, contrasta con la grande povertà delle alterazioni periostee che sono appena discernibili o si prestano a discussioni (TEMPLE o JASPIN, BAUDOT).

— In una terza eventualità, molto rara, il quadro dell'O.I.P. è completo ad eccezione dell'ippocratismo digitale, la cui assenza differenzia questa forma dalla classica sindrome descritta da P. MARIE (Di MATTEO e GODLEWSKI).

Tra le forme digradanti possiamo avere:

— La sindrome detta di « osteite inguainante le diafisi » associa un rigonfiamento moderato dei polpastrelli delle dita (con o senza leggero svasamento dei polsi e delle caviglie) ed i segni ossei netti ed indiscutibili sufficienti ad identificare il quadro, ma che sono molto più discreti e limitati che nella forma completa (GILBERT-DrEYFUS, ZARACHOVITCH). L'ippocratismo digitale del resto può mancare completamente (BAUDOT).

— La sindrome artro-ippocratica è caratterizzata dalla netta predominanza di manifestazioni di tipo reumatico e da un ippocratismo moderato nonché dalla mancanza dell'ipertrofia acromegaloide, che può essere appena accennata e delle alterazioni scheletriche che sono difficilmente apprezzabili o praticamente inesistenti. Tutta una gamma di aspetti intermedi o di passaggio (caso riportato da BARIÉTY e COURRY) unisce queste forme alla sindrome classica ed autorizza ad inserire nel quadro allargato dell'O.P.I.

— Il grado minore si limita ad una deformazione ippocratica, che si può associare a qualche anomalia radiologica minima, espressione di una periostosi larvata. In altri casi l'integrità scheletrica è prati-

camente assoluta: si tratta verosimilmente di un I.D. semplice. Questo può essere l'elemento iniziale di una O.I.P. che si manifesta in seguito; ma nella grande maggioranza dei casi il processo disacromegalico resta limitato alle estremità digitali: le alterazioni scheletriche rimangono insignificanti o nulle.

Forme Clinicamente inapparenti.

L'esplorazione radiologica sistematica e diligente dello scheletro di soggetti affetti da malattie toraciche, ma indenni da ogni manifestazione clinica periferica, rivela in qualche caso delle alterazioni osteoperiostee leggere, ed in ogni punto sovrapponibili a quelle dei quadri precedentemente descritti. Poichè queste anomalie radiologiche oltrepassano francamente i limiti fisiologici e mancano nei soggetti sani, diversi AA. si sono chiesti se non costituiscono delle forme inapparenti, puramente radiologiche delle disacromelie pneumiche.

TEMPLE e JASPIN hanno prospettato recentemente che le radiografie praticate in tutti i portatori di cancro nel polmone rivelano senza dubbio, con una frequenza insospettabile, delle immagini di periostosi. DESGREZ e BESSON hanno effettuato questa ricerca in 50 soggetti affetti da malattia cronica del torace con decorso maggiore di tre anni: hanno scoperto tre casi di anomalie scheletriche Clinicamente mute (due casi di periostosi larvata, localizzata alle falangi in tbc. bilaterali, ed un caso di O.I.P. schietta, iniziale in un soggetto affetto da linfogranulomatosi del mediastino).

In un malato di BARIÉTY e COURY, affetto da tumore pleuro-polmonare senza alcun segno disacromegalico, l'esplorazione radiologica dello scheletro, fatta di proposito, ha rivelato l'esistenza di una periostosi tipica ed indiscutibile delle ossa delle gambe, con predominanza schietta dal lato dell'affezione toracica. Un altro ammalato degli stessi AA., affetto da una suppurazione sospetta del polmone destro senza segni clinici riportabili a sindrome di P. Marie, ma con ipertrofia mammaria destra ed asimmetria oscillo-metrica, la periostosi latente interessava le ossa dell'avambraccio e delle gambe.

L'esistenza di periostosi acromegalica inapparente di origine toracica sembra dunque probabile, se non dimostrata: si può prevedere che nuove osservazioni si aggiungeranno a quelle già pubblicate, permettendo così di allargare il quadro generale delle disacromelie di origine toracica.

EVOLUZIONE E RAPPORTI CRONOLOGICI TRA O.I.P. E MALATTIA FONDAMENTALE

Per quel che riguarda l'evoluzione dell'O.I.P., alcuni concetti sembrano ormai ben definiti:

— Essa è generalmente legata a quella dell'affezione toracica causale: ne segue fedelmente le fluttuazioni, benché il suo inizio sia situato in rapporto variabile rispetto a quello dell'affezione pneumica;

— L'andamento evolutivo dell'O.I.P. è variabile: torpido, lento, subacuto od anche acuto secondo i casi, senza una relazione costante con la natura della affezione causale;

— Ciascuno dei componenti la sindrome è suscettibile di evoluzione indipendente, per cui l'insieme è dissociabile e l'associazione non indicativa.

La progressione ulteriore dell'O.I.P. è ugualmente variabile; essa può essere eccezionalmente rapida (3 giorni nel caso di H. BÉNARD e Coll.) realizzando una chiara malattia acuta o subacuta. Altre volte è lenta ed insidiosa, più spesso intermittente che continua. Le poussées coincidono spesso, ma non sempre, con un aggravamento dell'affezione toracica; allorché questa entra in fasi di miglioramento, abitualmente regredisce la sindrome osteo-artropatica, ma in modo dissociato: il dolore e gli edemi migliorano quasi sempre per primi; le alterazioni scheletriche sono abitualmente meno reversibili. Se all'inverso nessuna azione efficace può essere tentata contro la malattia toracica, l'O.I.P. tende ad aggravarsi o a mettersi in evidenza: l'ippocratismo diventa considerevole; le mani ed i piedi assumono delle proporzioni enormi, le alterazioni osteo-periostee si esagerano, il dolore e l'impotenza funzionale si accentuano confinando il malato a letto. La disacromelia diventa più penosa per le turbe funzionali ch'essa trascina che non per l'affezione toracica causale. Naturalmente questo schema non è assoluto, potendo l'O.I.P. stabilizzarsi e rimanere moderata per tutto il periodo evolutivo di un tumore maligno del torace.

L'inizio clinico della disacromelia si situa in rapporto variabile rispetto a quello dell'affezione toracica:

— l'uno e l'altro possono essere praticamente contemporanei:

— l'O.I.P. può apparire secondariamente e più o meno tardivamente in corso di evoluzione di una malattia toracica manifesta: è certamente una delle eventualità più frequenti;

— La disacromelia precede la malattia toracica (che può essere primitiva o metastatica).

E' questa senza dubbio l'eventualità più importante potendo l'O.I.P. costituire il primo sintomo rivelatore del processo tumorale. Questa opinione era già stata espressa da CRAIG nel 1937 il quale riportò un tempo di latenza tra inizio dell'O.I.P. e diagnosi del tumore polmonare variabile tra 8-11 mesi riferendosi a 4 casi da lui stesso osservati. PENITSCHKA pensa che l'intervallo vari da alcune settimane ad alcuni mesi. TEMPLE e JASPIN parlano di un tempo di latenza di 4-18 mesi. Ulteriore conferma di questi dati si trova in moltissimi AA.,: DUNCAN, AYR, POPPE, VAN HAZEL, CASTILLO, OTERO e CAUBARRÈRE, SCHAPOSNIK, FRIED, BLOOM, FRANGENHEIM, FRENCH, DECOURT e BASTIN, ecc.. Un caso molto illustrativo in proposito è quello riportato da FORSCHBACH: il paziente accusando disturbi ai piedi si rivolse ad un ortopedico il quale scoprì delle dita a bacchetta di tamburo e lo inviò da un fisiologo per accertamenti. Le radiografie del torace rivelarono alterazioni che furono interpretate di natura tbc. per cui il p. fu internato in sanatorio; qui furono eseguite radiografie delle articolazioni peraltro negative e solo più tardi si poterono mettere in evidenza le tipiche alterazioni periostee. Dall'insorgenza dei primi disturbi periferici passarono più di 6 mesi prima che il p. potesse essere pneumectomizzato esclusivamente in base al reperto radiologico, mancando qualsiasi disturbo polmonare. Da tutto questo scaturisce la convinzione che un Ca. poco esteso e del tutto silente possa esercitare notevole azione a distanza costituendo un sintomo precocissimo di diagnosi.

DIAGNOSI

Nelle forme tipiche di O.I.P. la diagnosi è generalmente facile: la sindrome morfologica e radiologica in particolare non lasciano dubbi specie nei casi abbastanza frequenti in cui l'O.I.P. si accompagna o segue una malattia toracica evidente. Quando la malattia toracica causale è mal definita, una sindrome di P. Marie depone senza dubbio per la natura tumorale maligna dell'affezione stessa. Più difficile ed anche più importante è d'altra parte la diagnosi delle forme incomplete o dissociate o nei casi in cui l'O.I.P. precede, a volte di mesi, il tumore; si capisce facilmente come possa essere determinante per un prognostico favorevole il poter stabilire precocemente una sindrome di P. Marie, permettendo delle ampie ablazioni chirurgiche in un momento favorevole. Poichè come si è detto il primo fatto che generalmente richiama l'attenzione del paziente è dato dalle alterazioni arti-

colari facilmente confuse con banali manifestazioni reumatiche, è proprio verso questa forma iniziale di O.I.P. che deve essere rivolta la nostra attenzione. Non bisogna quindi accontentarsi, di fronte ad un reumatismo un poco insolito, di una facile diagnosi, ma estendere le indagini radiologiche alle ossa delle mani e dei piedi, degli avambracci e delle gambe che molto facilmente sveleranno quelle alterazioni tipiche, caratteristiche di una affezione pneumica. Quando le alterazioni morfologiche o osteo-periostee appaiono clinicamente primitive, si impone formalmente un esame approfondito, magari più volte ripetuto del torace alla ricerca della causa scatenante. Molti AA. si sono chiesti, in questi ultimi anni, se è possibile risalire dalla forma di O.I.P. al tipo del tumore, alla sua grandezza e alla sua sede. TEMPLE e JASPIN sono dell'opinione che un Ca. del polmone della grandezza di 4-5 cm. possa già dare luogo alle tipiche manifestazioni osteo-periostee, ma RAY e FISHER negano questa relazione avendo trovato sempre, in concomitanza con una O.I.P. tumori più estesi di 4 cm. di diametro. Mentre non sembra esistere nessuna relazione tra questa sindrome ed il tipo istologico di tumore, dato che quasi tutti gli istotipi sembrano rappresentati (RUGGIERI: adenocarcinoma; LIBERTI: epiteloma a cellule piatte; BIGNAMI: carcinoma polimorfo di prevalente tipo alveolare), RUGGIERI e la sua Scuola sostengono un rapporto pressoché costante tra O.I.P. completa e tumore centro-parenchimale. Questa conclusione, come facilmente si comprende, costituirebbe l'optimum di operabilità, con tutte le conseguenze prognostiche e tecniche ad essa legata. Per concludere diremo quindi che se la diagnosi è di importanza relativa, e qualche volta di solo interesse clinico e fisiopatogenetico nei casi in cui la sindrome di P. Marie e Bamberger, completa o in una delle sue varianti cliniche, accompagna o segue una affezione toracica anche tumorale già nota in tutta la sua completezza, l'O.I.P. assume ad enorme importanza in quei casi, abbastanza frequenti a seconda dei vari AA. che si sono interessati all'argomento, in cui costituisce il solo sintomo iniziale che, correttamente interpretato, può portarci a risultati brillantissimi nel campo della chirurgia polmonare per tumori maligni, affezione decorrente per lungo tempo silente ed insidiosa, e che porta molto spesso il paziente all'intervento in condizioni da non poter effettuare una terapia radicale efficace.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

La diagnosi differenziale si pone sotto un angolo molto diverso a seconda che l'affezione toracica sia conosciuta o meno. Nel primo caso, infatti, si tratta di non parlare abusivamente di O.I.P. di fronte a tutte le anomalie morfologiche, ed a tutte le manifestazioni articolari banali; si insiste da parte di tutti gli AA. sulla necessità di un esame radiografico che può dirimere ogni dubbio, non potendosi parlare di O.I.P. in ogni caso di integrità assoluta dello scheletro. Più delicata si presenta la diagnosi differenziale nei quadri iniziali, incompleti, frusti o larvati della sindrome di P.M.B. specie quando l'esame radiologico non ha potuto portare una parola decisiva; bisogna ricordare che esistono numerose possibilità di intreccio, le più svariate concatenazioni tra i vari elementi della sindrome in una gamma di forme cliniche ed evolutive intermedie tra l'ippocratismo digitale semplice, gli pseudo reumatismi pneumici e l'O.I.P. completa. Si pone qui il problema delle forme dette « reumatiche » nelle affezioni toraciche. Esiste certamente un autentico reumatismo infettivo secondario alle suppurazioni bronco-polmonari, in particolare alle bronchiectasie (L. BERNARD e LAMY). Ma non si può mettere in dubbio l'autonomia delle manifestazioni pseudo-reumatiche che sopraggiungono al di fuori di ogni infezione in corso di evoluzione di tumori, specialmente del cancro bronco-polmonare (YOUNG, LECOEUR, MANTOUX, BERG), soprattutto quando esse coesistono con una deformazione ippocratica delle dita: si tratta allora di un insieme strettamente apparentato con le discromelie, se non identificabili con esse. Queste artralgie, apparentemente isolate, spariscono dopo cura radicale dell'affezione toracica, così come quelle che accompagnano l'O.I.P. incompleta. Molto spesso però l'esame radiografico dello scheletro degli arti, al posto di una periostosi evidente rivela una decalcificazione epifisaria netta con uno ispessimento sfumato della corticale diafisaria, alterazioni capaci il più delle volte di dirimere il dubbio (BARIÉTY e COURY). Due cause di errore devono ancora essere citate: l'edema cardiaco declive e l'edema distale per compressione venosa; in quest'ultimo caso, benché sia possibile un intreccio tra O.I.P. ed un edema meccanico per compressione mediastinica, il carattere più depressivo e meno infiltrante e più

sistematico dei rigonfiamenti che predominano al dorso degli arti, valgono a chiarire i possibili dubbi.

Ben altrimenti si presenta il problema della diagnosi differenziale quando la causa toracica è sconosciuta e dipende spesso dalla predominanza di questo o quell'elemento della sindrome. Le manifestazioni articolari si confondono frequentemente con un reumatismo articolare acuto o infettivo, con un reumatismo tbc. di GROCCO-PONCET, ed ancora cause di confusione possono dare il reumatismo cronico deformante, le artropatie neuropatiche, o discrasiche gottose. Analogamente si può dire che la constatazione di una proliferazione periostale inguainante per quanto sia caratteristica, non è decisiva: aspetti analoghi a quelli della periostosi acromegalica di origine toracica, si possono osservare in affezioni multiple: osteopatie e periostiti localizzate diverse, sindrome di Raynaud, il Paget osseo, l'osteosi fibro-cistica, ecc.; la periostite sifilitica è di diagnosi facile per il suo carattere localizzato su di un osso ispessito ed addensato nel suo insieme. GALLY e ARVARY trovarono in 159 flebografie praticate per flebiti e varici, 13 volte una periostosi circoscritta che non provocava nessun disturbo; una osservazione simile fecero DESGREZ e BESSON. La similitudine di queste alterazioni e l'O.I.P., si esplica senza dubbio per l'identità dei meccanismi fisiopatologici locali. Si potrebbe estendere a lungo questa arida elencazione di malattie che per diversi caratteri possono avere punti di contatto con la sindrome o elementi differenziali propri o dovuti alla malattia scatenante si possono sempre mettere in evidenza.

Le osteopatie ipertrofizzanti delle estremità sono quelle che realizzano i quadri più affini all'O.I.P. e tra esse in prima linea l'acromegalia e la pachidermo-periostosi plicurata.

1) L'acromegalia, sindrome ipertrofizzante singolare delle estremità superiori, inferiori e cefaliche, descritta da P. MARIE nel 1886, presenta grandi analogie con la sindrome « pneumica », descritta 4 anni più tardi dallo stesso A.. Egli stesso ne ha tracciato perfettamente i caratteri particolari: l'ipertrofia del massiccio cranio-facciale, l'aumento di volume globale delle mani e dei piedi, senza deformazione « a ciambella », e senza ippocratismo digitale così che le unghie sembrano relativamente piccole; la struttura ossea e le parti molli partecipano egualmente al processo che si accompagna, nei soggetti giovani, ad una certa tendenza al gigantismo; numerosi altri elementi arricchiscono la semeiologia dell'acromegalia: macroglossia, macrosplancnia, ipertrofia delle ossa della cintura scapolare, perturbazioni biologiche della funzione ipofisaria, turbe visive e soprattutto anomalie della sella turcica che mancano totalmente nella O.I.P.. Il dubbio è nondimeno possibile tra una O.I.P. che precede la malattia toracica

ed una acromegalia frusta o uno « stato acromegaloide » con integrità della sella turcica. Abbiamo già messo in evidenza come non sia possibile una netta distinzione nemmeno sul piano patogenetico.

2) La pachidermo-periostosi plicaturata, sindrome isolata da TOURAINE, SOLENTE e GOLÉ nel 1935, è una curiosa affezione propria del sesso maschile e che si manifesta nell'adolescenza o nella giovinezza; essa può essere congenita e familiare, in ogni caso indipendente da qualsiasi etiologia pneumatica, il che non esclude le coincidenze come nella recente osservazione di M. CASTEX. Dagli studi fatti da Y. VAGUE, LIÈVRE, BRETON e loro Coll., sembra che la gran parte delle sindromi di P. Marie e Bamberger idiopatiche riferite da vecchi AA. erano da riportare in gran parte a casi di pachidermo-periostosi plicaturata, e tra questi ci sarebbe anche qualche caso descritto da P. MARIE. Come si vede non mancano i punti di contatto tra queste due sindromi; si potrà distinguere la pachidermo-periostosi per l'ispessimento caratteristico della pelle della fronte e delle palpebre che conferisce al soggetto una espressione « pensierosa ed addormentata » (VAGUE), per quella della nuca (cutis verticis gyrata), per l'iperseborrea, per l'aspetto « a birillo » delle dita con un vero colletto alla base della 3^a falange (LIÈVRE), per l'assenza dei dolori articolari, per l'aspetto massiccio e quadrangolare delle ossa che non sono decalcificate (CASTEX), ma colpite da una periostosi che dona alle diafisi un profilo « convesso e quadrangolare » (TOURAINE, LIÈVRE), e per ultimo a causa di una associazione frequente di alterazioni di tipo ipofisario (VAGUE).

TERAPIA

La terapia dell'O.I.P. è essenzialmente quella della malattia toracica. Questo concetto sostenuto dalla totalità degli AA. che hanno studiato l'argomento è stato, giustamente, chiamato a difesa delle strettissime relazioni che legano la sindrome di P. Marie - Bamberger, ad una causa toracica come aveva già intuito P. MARIE fin dalle prime osservazioni. Tutti hanno notato la scomparsa rapida, qualche volta persino spettacolare degli edemi e delle alterazioni articolari, causa il più delle volte di penose minorazioni: un paziente di BAIÉTY e MONROE parlò di guarigione miracolosa ed un altro esclamò: « Guarda, posso muovere le ginocchia in su e in giù: prima mi ci volevano 15 minuti ».

La sparizione della sindrome ipertrofica segue dappresso mentre l'ippocratismo digitale sembra persistere più a lungo. L'attenuazione parziale della sindrome ossea o la sua sparizione è più rara specialmente negli stadi avanzati (PUIG, NEF, AZERARD). Queste eventualità si verificano soprattutto quando è possibile attuare una terapia radicale come l'exeresi chirurgica del tumore. Miglioramenti della sindrome periferica sono riportati da DENNIG, PUSCHIN, WOLFSOHN, LOCKE, RICKMANN, BEUTEMÜLLER, FRAENKEL, GRILLI, RUGGIERI, LOCASCIO, MORELLI, ecc.. Questi fatti hanno dato adito a numerose ipotesi tendenti ad una spiegazione plausibile, senza tuttavia poter mettere in evidenza una correlazione convincente. Si è invocata la teoria focale (FORSCHBACH), la teoria allergica, lo stress, ecc., ma questi rapporti sono, allo stato delle nostre conoscenze, ancora misteriosi, indubbiamente legati alla patogenesi della sindrome stessa e resi ancora più complicati dalle osservazioni di numerosi AA. riguardanti il miglioramento dell'O.I.P. a volte molto netto e persistente anche dopo semplici toracotomie esplorative o biopsie fatte a distanza (catena latero-cervicale). Così come è stata osservata una remissione della sintomatologia periferica dopo asportazione di una metastasi polmonare in una O.I.P. manifestatasi parallelamente all'insorgere della metastasi stessa da tumore di altra sede già propagato al mediastino (OTERO e CAUBARRÈRE). Nel caso di FORSCHBACH scomparvero i disturbi e si arrestarono i pro-

cessi ossei dopo pneumonectomia benché nel punto di amputazione si potesse ancora dimostrare tessuto carcinomatoso. Per quel che riguarda la terapia sintomatica si può dire che tutti i farmaci impiegati sono rimasti senza effetto: salicilato, aureoterapia. Sembra che qualche miglioramento della sindrome articolare sia stato ottenuto con la penicillina, specie se il processo causale è di origine infettiva, o col cortisone (DE SÈZE, HUBAULT, e DeBEYRB); ma cessata l'azione del cortisone si ebbe una pronta ricaduta dei dolori articolari con la scomparsa definitiva però delle dita a bacchetta di tamburo e dei disturbi vasomotori. In qualche caso si ebbero buoni risultati con gli estrogeni di sintesi (BARIÉTY e COURY, SCHAPOSNIK).

CASISTICA PERSONALE

CASO I. - R. Luigi, di anni 52, da Castelmaggiore. Entrato in Clinica il 9-11-1955. Nulla di notevole nell'anamnesi familiare e fisiologica: discreto fumatore, buon mangiatore e modico bevitore, lavorava in una fabbrica di lucidi da scarpe.

Dall'anamnesi remota risulta un intervento di resezione gastrica subito all'età di 31 a. ed un altro di ernia inguinale Ds. strozzata all'età di 40 a.

Nel 1945 insorse in maniera insidiosa tosse secca e stizzosa con scarsa espettorazione prevalente al mattino e di aspetto mucoso senza nessun altro dato degno di rilievo tanto che il paziente continuò nelle sue occupazioni abituali. Questa sintomatologia rimase invariata per diversi anni e solo nel 1953 il paziente si sottopose ad un esame radiografico del torace il quale non mise in evidenza alterazioni di rilievo. La tosse da quella data divenne più molesta ed insistente, comparve lieve febbricola ed astenia progressiva che costrinse il p. a lunghi periodi di riposo. In quell'epoca all'incirca comparve una deformazione indolore delle dita delle mani e dei piedi, cui non fu attribuito nessun valore tanto che il p. non è in grado di riferire con precisione la data di insorgenza di questa alterazione nè il periodo di tempo occorso per la sua completezza. Un successivo esame radiografico del torace praticato nel 1954, fu egualmente pressoché negativo. Nel giugno del 1955 la tosse è aumentata di intensità, l'escreato si è fatto più abbondante, sempre mucoso e mai striato di sangue e contemporaneamente sono insorti dolori alle articolazioni delle ginocchia e delle caviglie che sono aumentate di volume in modo da rendere sempre più difficoltosa la deambulazione. Dopo qualche mese è comparso dolore cupo, continuo all'emitorace destro irradiantesi alla spalla omolaterale, che costrinse in breve il p. al ricovero presso il nostro Istituto.

Obiettivamente: Soggetto in scadute condizioni generali di nutrizione e sanguificazione con pannicolo adiposo pressoché assente.

Torace: Scapole alate con asimmetria per ipocinesia dell'emitorace Ds.; F.V.T. diminuito alle basi, dove il murmure vescicolare è sostituito da respiro aspro. A Ds. zona di ottusità basale con qualche sfregamento pleurico.

Arti superiori: Le mani si presentano modicamente ingrossate in toto con caratteristica deformazione delle dita a bacchetta di tamburo ed unghie a vetrino di orologio; i movimenti sono possibili senza dolore per quanto inceppati a causa dell'ingrossamento delle dita (fig. 1). Gli altri segmenti degli arti appaiono normali.

Arti inferiori: Le articolazioni delle ginocchia si presentano ingrossate ed edematose scarsamente dolenti alla palpazione; la cute è di aspetto normale, lievemente infiltrato. Non versamento libero endo-articolare nè scrosci articolari nei movimenti abbastanza ampi. Le caviglie sono parimenti ingrossate con gli stessi caratteri sopra descritti; le dita dei piedi e le unghie presentano alterazioni analoghe a quelle riscontrate alle mani. Non sono apprezzabili modificazioni riconducibili a sofferenza del sistema neuro-vegetativo. Press. 130/75.

Esami di laboratorio:

Ricerca del b. di Koch nell'espettorato: negativa.

Ricerca fibre elastiche nell'espettorato: negativa.

Ricerca cellule neoplastiche nell'espettorato: negativa.
Emocromocitometrico: G.R. 4.350.000; G.B. 14.000 (80-1-0-16-3)- Hb 74;
V.G. 0,85;
Azotemia: 0,52‰
Glicemia: 0,98 ‰
Urine: normali.

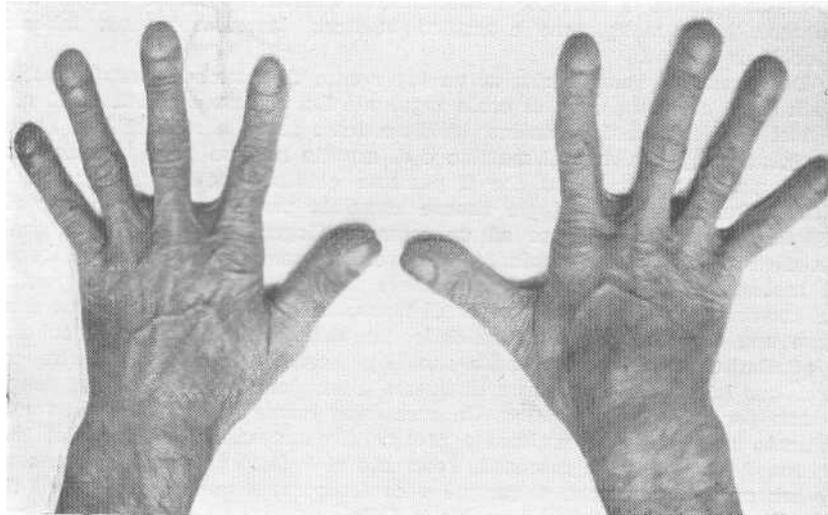


Fig. 1

Mantoux: negativa
E.C.G.: normale
Prova diluizione urine: normale
R.W.: negativa
Calcemia: mgr. 11 %.

Broncoscopia: «Esclusione funzionale alla ventilazione di quasi tutto il lobo medio destro con bronco lobare pervio per il primo tratto ma ridotto di luce per processo infiltrativo».

Broncografia: Bronco lobare medio pervio; parziale presentazione dell'albero bronchiale corrispondente che è di tipo normale.

Rx torace: «Infiltrato polmonare Ds. di notevoli dimensioni, che occupa quasi tutto il lobo medio, di natura verosimilmente neoplastica, Adenopatia ilare corrispondente di grado discreto. Chiari segni di reazione pleurica, anche interlobare, da questo lato». (Fig. 2).

Rx spalla Ds.: Non lesioni osteo-articolari.

Rx dei segmenti distali degli arti superiori ed inferiori e del bacino: «Ingrossamento della zona iuxta-epifisaria delle ossa degli avambracci e delle gambe, nonché dei metacarpi e delle falangi con evidente reazione periostale. Le ossa del pube si presentano sfrangiate nel contorno senza altre alterazioni degne di nota» (Figg. 3-4).

Viene posta diagnosi di Ca. bronco-polmonare del lobo medio del polmone Ds. Giudicato inoperabile per le condizioni del paziente e per la no-

Rilievi semeiologici e clinici sull'osteo-artropatia ecc.

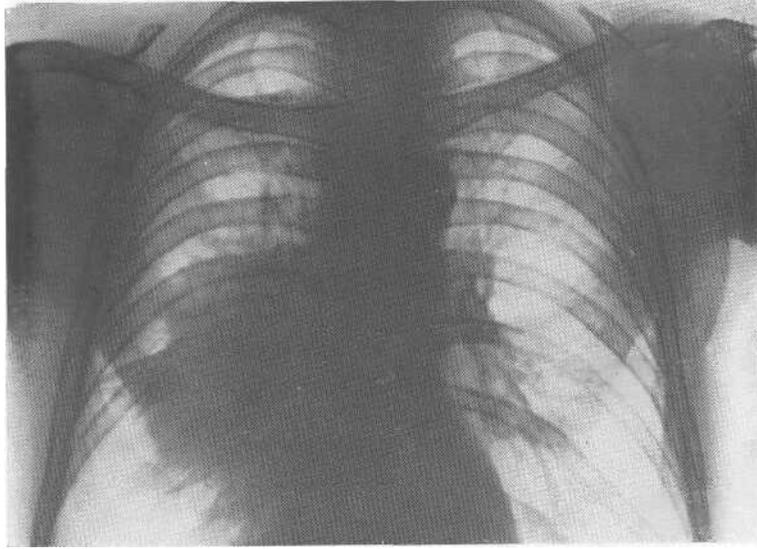


Fig. 2

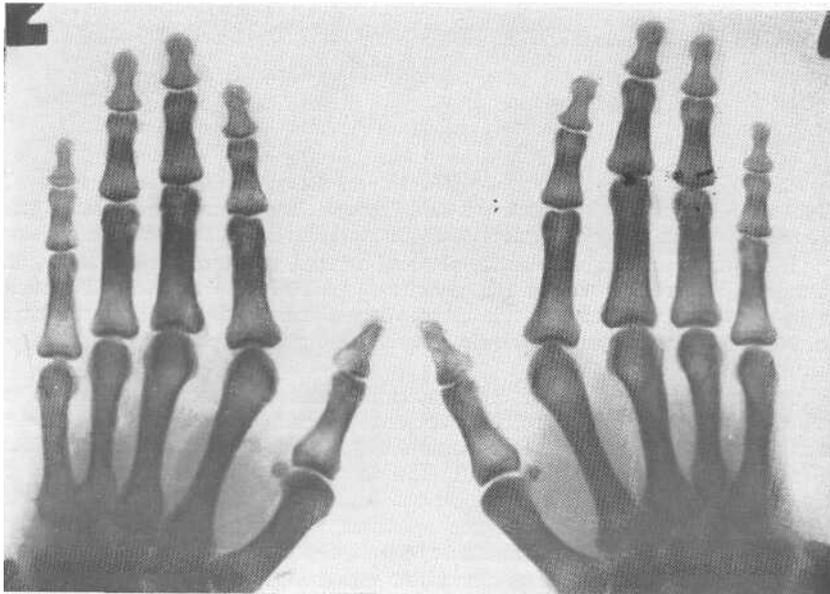


Fig. 3

tevole riduzione della capacità respiratoria. Il decorso è apirettico con modici dolori toracici ed articolari agli arti inferiori; la tosse è insistente e la quantità di escreato giornaliero si aggira sui 20-30 cc., mucoso. Il p. viene dimesso in data 18-1-1956.



Fig.4

CASO II. - M. Vincenzo, di anni 58, da Bologna. Entrato in Clinica il 17-12-1955. Negativa la anamnesi familiare e fisiologica: buon mangiatore e bevitore, fuma qualche sigaretta al giorno; alvo e diuresi sempre regolari.

Dall'anamnesi remota risulta, oltre ai comuni esantemi dell'infanzia, una polmonite sofferta in tenera età, guarita bene. Nel 1916 ammalò di bronchite in seguito cronicizzatasi con alternative di remissioni e di riacutizzazione. Nel 1919 contrasse la malaria guarita nel giro di pochi mesi senza più recidivare.

Nell'ottobre del 1955, in un periodo di relativo benessere, insorsero dolori violenti alla spalla Sn. irradiantesi al braccio omolaterale, non accompagnati da febbre o da altre alterazioni soggettive, che costrinsero il paziente a letto per circa 15 giorni non traendo alcun beneficio dalle comuni terapie antireumatiche. Vi era impotenza funzionale pressoché assoluta senza modificazioni visibili della cute che appariva appena edematosa. Questa sintomatologia si attenuò spontaneamente, ma dopo qualche giorno ricomparve con gli stessi caratteri alle ginocchia, ricostringendolo il p. a letto. Dopo circa un mese di alternative con remissioni parziali dei fatti articolari, la tosse già presente per la vecchia bronchite cronica si fece più stizzosa e fastidiosa, accompagnata da abbondante espettorazione densa, striata di sangue; contemporaneamente insorse dispnea da sforzo ed astenia profonda.

Obiettivamente: Branchitipo in discrete condizioni generali di nutrizione e sanguificazione; pannicolo adiposo presente come di norma. Nel cavo ascellare Ds. si palpano alcune linfoghiandole del volume di grossi fagioli, di consistenza elastica, mobili ed indolenti.

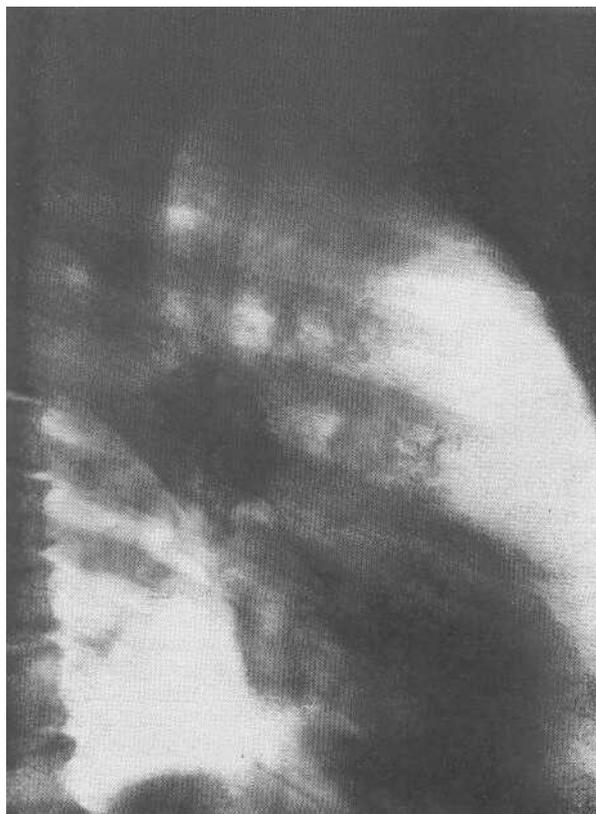


Fig. 5

Torace: Asimmetrico per l'abbassamento della spalla Sn. e per la notevole ipocinesia dell'emitorace Sn.; fremito vocale-tattile appena accentuato a Sn. all'altezza dell'angolo scapolare, sull'ascellare posteriore, dove si apprezza netta ipofonesi. All'ascoltazione ronchi sibilanti e russanti su tutto l'ambito, bilateralmente.

Arti superiori: La mano è appena ingrossata e conserva un profilo armonico tranne che all'estremità delle dita che sono nettamente deformate per ippocratismo notevole con la caratteristica alterazione delle unghie. La spalla sinistra non presenta alterazioni degne di nota se si eccettua una certa dolenzia nei gradi estremi dei movimenti.

Arti inferiori: La regione delle ginocchia si presenta bilateralmente aumentata di volume per edema dei tessuti senza altre alterazioni della tem-

peratura cutanea o note distrofiche degli annessi. Questo edema è più precisamente periarticolare nè si nota versamento libero endo-articolare. I movimenti sono possibili sia attivamente che passivamente ma fortemente limitati per il dolore che risvegliano. Non si notano alterazioni degne di rilievo nei restanti segmenti degli arti.

Press. 135/80.

Esami di laboratorio:

Ricerca del b. di Koch nell'espettorato: negativa.

Ricerca delle cellule neoplastiche nell'espettorato: « cellule irregolari con nuclei ipercromici ed atipici, a citoplasma talvolta intensamente basofilo ».

Emocromocitometrico: G.R. 4.650.000; G.B. 7.000 (73-1-0-16-10); Hb. 78; V.G. 0,84.

Azotemia: 0,39 ‰

Glicemia: 0,80 ‰

Urine: normali

Mantoux: negativa

E.C.G.: normale

R.W.: negativa

Calcemia: mgr. 9 %.

Rx. delle vie digerenti: normale.

Rx. torace: « Formazione abnorme medio-polmonare Sn. della grandezza di un mandarino, a sede ascellare, di probabile natura neoplastica. Esiti discreti di pleurite corrispondente (fig. 5).

Rx. dei segmenti distali degli arti superiori ed inferiori e della spalla: praticamente negativi.

Broncoscopia: Lieve spostamento della trachea Ds. ed appiattimento delle impronte degli anelli. Carena normale. Bronco principale Sn. tappezzato di muco denso e biancastro. Nulla al bronco inferiore. Il bronco ascellare del lobo superiore non sposta aria e geme scarsa quantità di muco molto liquido. Conclusioni: alterazione strutturale periferica del lobo superiore Sn. (zona ascellare) al confine con la scissura senza visibili alterazioni bronchiali.

Viene fatta diagnosi di neoplasia polmonare Sn. ed il p. viene trasferito al Radio in data 16-1-1956.

CASO III. - S. Medardo, di anni 55, da Bologna. Entrato in Clinica il 14-1-1956. Negativa l'anamnesi familiare fisiologica: non fuma, modico mangiatore e bevitore ha condotto sempre un'esistenza senza strapazzi di nessun genere.

Dall'anamnesi remota risulta una pleurite secca a Ds. sofferta all'età di 28 anni, guarita in circa un mese senza postumi. Intorno ai 40 a. insorse una sintomatologia doloroso-dispeptica riconducibile ad un processo ulcerativo del duodeno come accertò una radiografia praticata dopo circa un anno; gli fu prescritta terapia medica che portò, associata ad un rigoroso regime alimentare scrupolosamente osservato dal p., alla completa scomparsa di ogni disturbo ed alla negativizzazione del reperto radiologico. All'età di 43 a. ammalò di ittero catarrale guarito bene in 15 giorni.

Nel 1951, riferisce di essere stato curato per una forma di « esaurimento », caratterizzata da febbre, astenia profonda, anoressia e calo di peso di circa 3 kg. Interrogato circa eventuali alterazioni reumatiche riferisce di aver sofferto in quell'epoca di dolori alle ginocchia cui non dette alcun peso anche perché non gli procuravano disturbi molto intensi. Questa sintoma-

tologia durò parecchi mesi e successivamente si attenuò senza scomparire del tutto, specialmente l'astenia.

Nel 1955, in un periodo di relativo benessere, insorse febbre elevata, non preceduta da brivido, accompagnata da profondo senso di spossatezza, e dopo qualche giorno, dolori violenti all'articolazione delle ginocchia che in breve tempo si tumefecero e divennero calde con cute arrossata. Il p. fu costretto a letto e, diagnosticato un fatto influenzale, venne attuata terapia adeguata che non portò alcun beneficio. Dopo alcuni giorni comparve tosse secca, molto fastidiosa, accompagnata da scarso escreato mucoso. La sintomatologia articolare si attenuò senza peraltro scomparire, la febbre cessò e le condizioni generali migliorarono; un'esame radiografico del torace mise in evidenza un infiltrato polmonare diffuso a carico del lobo superiore Ds. per cui il p. venne ricoverato in Clinica Medica dal quale Istituto ci viene trasferito.

Obiettivamente: Normotipo in discrete condizioni generali di nutrizione e sanguificazione. Cute di colorito pallido con pannicolo adiposo scarso.

Torace: Simmetrico e bene espansibile bilateralmente. F.V.T. normo trasmesso su tutto l'ambito. Alla percussione si mette in evidenza una netta zona di ipofonesi in sede sotto-claveare Ds. dove peraltro non si apprezza nessuna modificazione del murmure vescicolare mediante l'ascoltazione.

Arti superiori: Appena ingrossate le mani in toto senza nessuna modificazione apprezzabile delle dita e delle unghie. Articolazioni libere e non dolenti, con movimenti possibili ed ampi. Negativo l'esame degli altri segmenti.

Arti inferiori: Le articolazioni delle ginocchia si presentano ingrossate per edema a limiti sfumati, con cute arrossata e più calda al termotatto. I movimenti attivi sono limitati e dolorosi mentre appaiono più ampi i movimenti passivi. Non alterazioni degne di rilievo negli altri segmenti degli arti inferiori.

Press. 140/95.

Esami di laboratorio:

Ricerca del b. di Koch nell'espettorato: negativa

Ricerca fibre elastiche nell'espettorato: negativa.

Ricerca cellule neoplastiche nell'espettorato: negativa.

Esame microscopico dell'espettorato: «reazione citologica mista, leucocito-endoteliale, flora batterica polimorfa.»

Emocromocitometrico: G.R. 4.900.000; G.B. 9.000 (81-1-0-16-2); Hb. 87; V.G. 0,86.

Azotemia: 0,39 ‰

Glicemia: 0,98 ‰

Urine: normali

Mantoux: negativa

E.C.G.: lievi segni di danno miocardico diffuso

R.W.: negativa

Calcemia: 13 mgr.‰

Velocità di sedimentazione: I.K. = 57.

Broncoscopia: Il bronco lobare superiore Ds. ed il suo imbocco appaiono di aspetto normale: esso si divide in tre bronchi: la mucosa del bronco intermedio si presenta lievemente granuleggiante, subito al di sopra del bronco apicale inferiore. Viene fatto un prelievo biotico.

Diagnosi istologica: Carcinoma malpighiano.

Rx. torace: «Numerose ombrette in gran parte confluenti a formare

una estesa area infiltrativa di densità disomogenea che occupa tutto il terzo superiore dell'emitorace Ds. ». (Fig. 6).

Rx. dei segmenti scheletrici distali degli arti superiori ed inferiori: Ingrossamento uniforme e cospicuo di tutte le ossa delle mani, dei polsi e degli avambracci con netti accenni di addensamenti periosteali nelle zone iuxta-

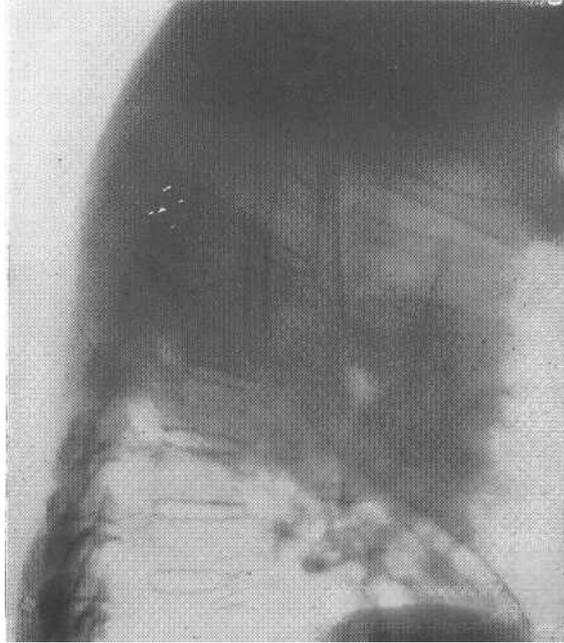


Fig. 6

epifisarie, che non arriva alla formazione di veri e propri manicotti. Indenni le relative articolazioni (Figg. 7-8).

Viene posta diagnosi di neoplasia del polmone Ds.; decorso apirettico con invariata sintomatologia articolare. In data 31-1-1956 il p. chiede insistentemente di essere dimesso per qualche tempo per inderogabili impegni familiari.

Il paziente rientra in Clinica in data 16-4-1956 per sottoporsi all'intervento. Le condizioni generali e locali sono quelle del precedente ingresso.

Ripete l'esame Rx. del torace: L'emitorace Ds. appare oscurato nel piano superiore da un'ombra abnorme di notevoli dimensioni, sfumata nei contorni e di tonalità omogenea, a sede prevalentemente posteriore pur interessando anche il piano centrale, associata a componenti atelectasiche (fig. 9).

Spirometria: Frequenza: 20'; aria corrente: 400-450 cc.; aria complementare: 2.000 cc.; aria residua: 1.500 cc.; capacità vitale: 3.200 cc.; ventilazione: 10 l.; consumo di O₂ 380'.

Intervento (Prof. Placitelli) :

An. gen. per intub. trach.: tubocurarina, pentothal, N₂ O₂ dolisina. Toracotomia postero laterale Ds. con asportazione subcompleta della IV costa.



Fig. 7

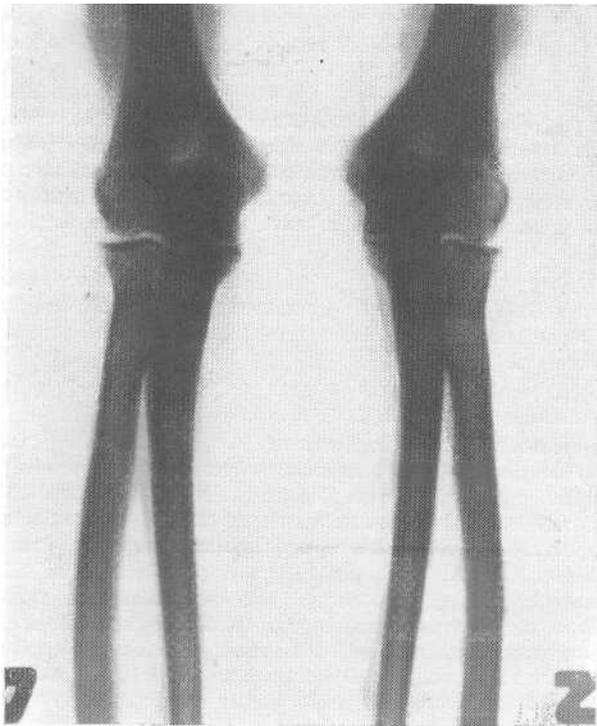


Fig. 8

Localizzazione del tumore tra ascellare anteriore e posteriore, del volume di una grossa testa di bambino, tenacemente adeso alla cupola pleurica ed al mediastino con metastasi in questa sede. Assolutamente non disseccabile, si chiude il torace.

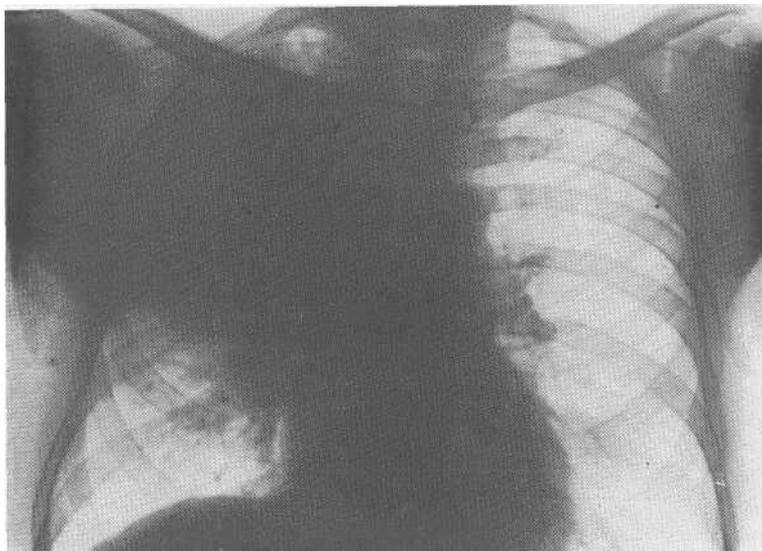


Fig. 9

Decorso postoperatorio regolare. Compare una piccola raccolta idro-aerea del piano polmonare medio Ds. che si avvicina all'ascellare anteriore e che viene svuotata. In terza giornata i dolori articolari si sono attenuati di molto permettendo movimenti abbastanza ampi, è scomparso l'edema periarticolare e l'arrossamento della cute. Il p. è tuttora degente in Clinica.

CASO IV. - F. Ulderico, di anni 61, da Portocivitanova (Macerata). Entrato in Clinica il 17-3-1956. Nulla di notevole nella anamnesi familiare e fisiologica: discreto mangiatore, beve un litro di vino al giorno, e fuma 20 sigarette. Muratore.

Non ricorda malattie degne di nota ad eccezione dei comuni esantemi dell'infanzia e delle banali affezioni da raffreddamento.

Il p. fa risalire l'attuale malattia a 20 anni or sono quando insorsero violenti dolori articolari alle ginocchia subito propagatisi alle articolazioni dei gomiti, delle spalle e dei polsi. Queste articolazioni si presentavano tumefatte per edema localizzato specialmente ai tessuti periarticolari senza alterazioni apprezzabili della cute. I movimenti divennero pressoché impossibili tanto da costringere in breve tempo il p. a letto; non febbre. Fu curato per parecchi mesi con i comuni antireumatici non traendone alcun beneficio. Dopo alcuni mesi comparvero le dita a bacchetta di tamburo e subito dopo ingrossamento notevole delle mani, specie ai polsi ed alle dita, che ne impedirono in breve volgere di tempo i movimenti. Questo quadro rimase immutato per 20 anni subendo delle ampie oscillazioni per lunghi periodi

di remissione specie della sindrome articolare, intervallati da periodi di riacutizzazione che imponevano il riposo assoluto. Nell'estate del 1955 comparvero tosse insistente, specie al mattino, con espettorato biancastro, vischioso, non striato di sangue. Per la prima volta dopo questo lungo periodo, un mese fa comparve febbre sui 38,5 preceduta da brividi, durata pochi giorni e non accompagnata dal riacutizzarsi delle manifestazioni articolari. Dopo questo episodio è persistita febricola sub-continua, con tosse sempre più insistente e molesta; una puntata febbrile negli ultimi giorni a 39°.

Attualmente il p. ha febbre remittente sui 37,5, accusa modica tosse con scarso escreato biancastro e lievi dolori articolari. Peso corporeo diminuito di circa 3 kg., astenia, anoressia. Non lavora più dal gennaio 1955: allo inizio della malattia fu curato come artritico; in seguito, ritenuto cronico, gli fu sospeso ogni trattamento.

Il primo esame radiografico del torace, che ne ha consigliato il ricovero, è stato praticato nel marzo del 1956.

Obiettivamente: Normotipo in scadute condizioni generali di nutrizione e sanguificazione. Pannicolo adiposo quasi del tutto assente con cute sollevabile in larghe pliche. Muscolatura ipotonica ed ipotrofica. A carico del sistema linfatico si rileva micro-poli-adenia inguinale bilaterale.

Torace: Asimmetrico per maggiore prominenza dell'emitorace destro specie alla base, la cui mobilità è ridotta. F.V.T. ridotto sull'emitorace destro dove sui 2/3 inferiori c'è suono plessico ottuso. Ascoltatoriamente notevole diminuzione del murmure vescicolare sostituito a tratti da respiro aspro. Nulla di notevole all'emitorace Sn.

Arti superiori: Nulla di notevole alle articolazioni scapolo-omerale. Il gomito Ds. si presenta lievemente ingrossato in toto, a limiti sfumati, moderatamente dolente nei movimenti attivi e passivi che sono ampi. Si apprezza un piccolo scroscio articolare. I polsi e le mani sono molto aumentati di volume, in maniera grossolana e massiccia, il che contrasta con l'integrità degli altri; segmenti degli arti. Le dita sono a salsicciotto, specie le ultime quattro, con svasamento dei polpastrelli che presentano la caratteristica deformazione ipocratica. Le unghie sono incurvate a vetro di orologio, con strie longitudinali biancastre (fig. 10). I movimenti del polso sono appena accennati mentre le articolazioni metacarpo-falangiche e le interfalangiche sono del tutto bloccate. La palpazione ed i movimenti di mobilizzazione sono del tutto indolenti.

Arti inferiori: Le ginocchia sono aumentate di volume per edema, prevalentemente periarticolare, per cui la rotula sembra infossata. La cute sovrastante non presenta modificazioni al termotatto, pur essendo pastosa e succulenta; indolente la palpazione. I movimenti attivi sono molto ridotti mentre sembrano più ampi i movimenti passivi. I piedi sono moderatamente ingrossati, le caviglie conservano il loro profilo normale e le dita presentano accenni netti di deformazione ipocratica, senza tuttavia che l'insieme realizzi un quadro caratteristico.

Press. 120/70.

Esami di laboratorio:

Ricerca del b. di Koch nell'espettorato: negativa.

Ricerca delle fibre elastiche nell'espettorato: negativa.

Ricerca delle cellule neoplastiche nell'espettorato: negativa.

Emocromocitometrico: G.R. 3.950.000; G.B. 10.000 (72-0-0-24-4); Hb. 66: V.G. 0,86.

Azotemia: 0,39 ‰.

Glicemia: 1,10 ‰.

Urine: normali.
Casoni: negativa.
Mantoux: +---
E.C.G.: Turbe generiche del miocardio per variazioni di voltaggio.
R.W.: negativa.
Calcemia: 10 mgr.%.
Velocità di sedimentazione: I.K. = 38.

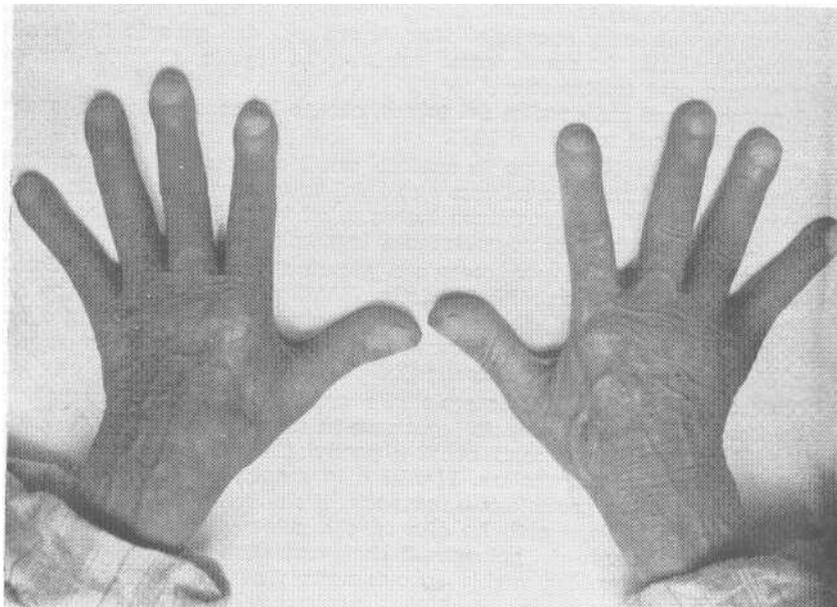


Fig. 10

Broncoscopia: Distruzione di tipo verosimilmente neoplastico, proveniente dalle zone parenchimali adiacenti, del tratto immediatamente precedente la divisione medio-inferiore. Vegetazioni facilmente sanguinanti con note di flogosi cronica. Componente suppurativa del lobo superiore Ds. Si procede a prelievo biotico.

Reperto della biopsia: Carcinoma malpighiano.

Rx. del torace: Trachea lievemente deviata a Ds. L'emitorace Ds è occupato, nel piano inferiore da un'ombra densa, omogenea, fusata in proiezione laterale, riferibile ad un processo produttivo di probabile natura neoplastica. Nel piano superiore corrispondente retrazione costale e presenza ombre infiltrative a forma di piccole chiazze a travate radiopache in parte confluenti nella infraclaveare, di incerta natura, pressoché indenne a Sn

Stratigrafia: Conferma il reperto del precedente esame, a 4-5-6 cm dal piano di appoggio dorsale per il processo del lobo inferiore; nel lobo superiore le ombre sono anteriori perché evidenti a 10-12-14 cm. dal piano dorsale, e si estendono anche nel piano centrale (fig. 11).

Rx. dei segmenti ossei distali: Le falangi fondamentali presentano no-

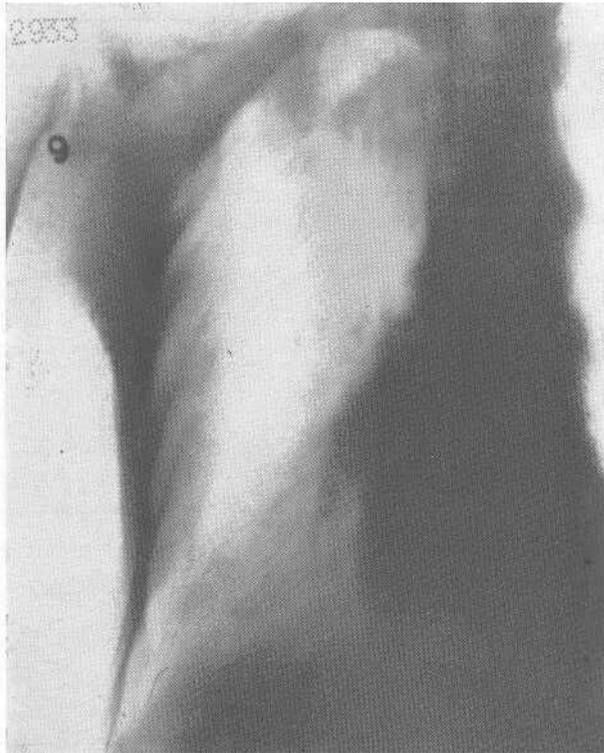


Fig. 11

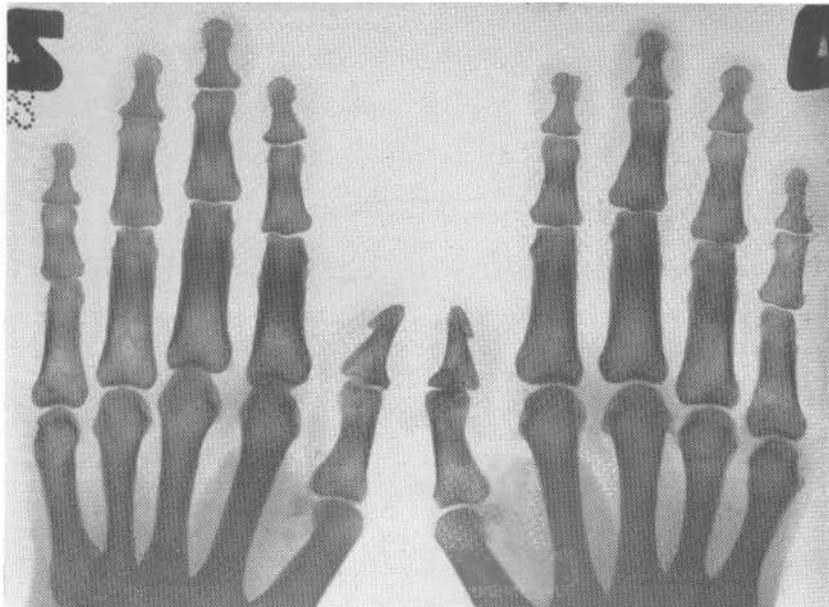


Fig. 12

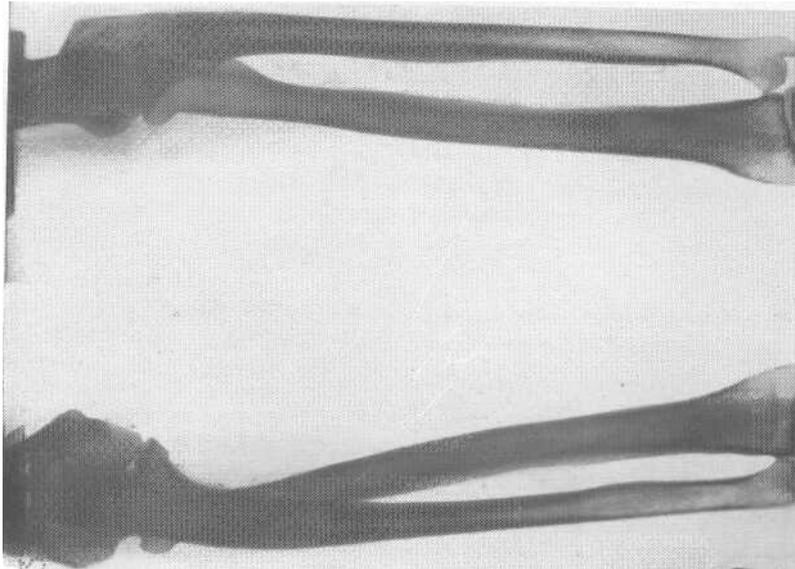


Fig. 13

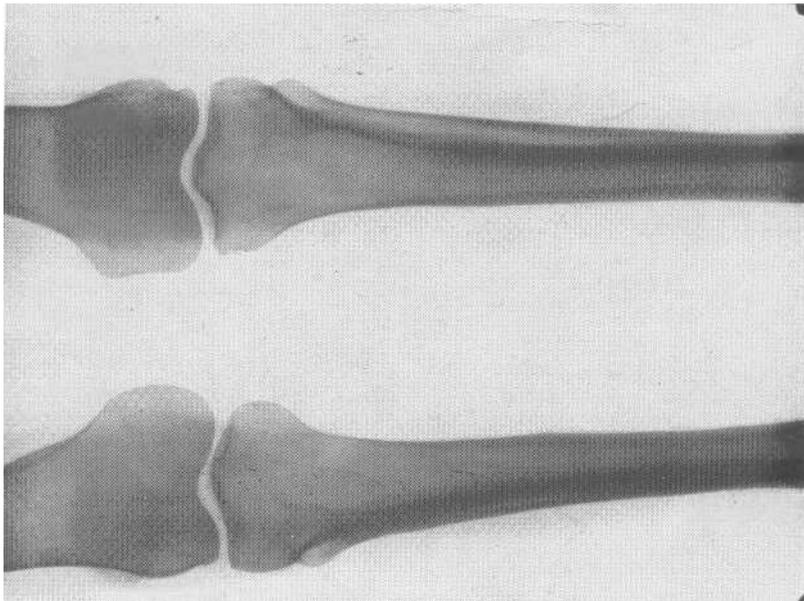


Fig. 14

tevoli fatti di periostosi, con addensamento della corticale che ne trasformano il profilo fusato; in molti punti accenni a iperostosi con tendenza alla formazione di spine ossee, o di creste frastagliate. Notevole iperostosi delle ossa dell'avambraccio, specie in sede iuxta-epifisaria ma che non risparmia nemmeno le zone centro-diafisarie, con reazione periostale maggiormente evidente lungo il bordo interno delle due ossa. Quadri analoghi, anche se meno netti, nelle ossa delle gambe e sull'estremità distale del femore dove si arrestano nettamente in corrispondenza delle epifisi (figg. 12-13-14).

Spirometria: Frequenza 21'. Capacità inspiratoria massima: 1100; espiratoria massima: 1250. Capacità vitale: 2350. Conclusioni: «Scarso debito di O₂ totale, notevole labilità vascolare, centrale e periferica all'accumulo di CO₂ con mancanza di compenso dell'acidosi dopo riduzione di 1/3 delle attuali possibilità respiratorie. Controindicata la pneumonectomia.

Viene posta diagnosi di neoplasia dei lobi medio ed inferiore del polmone Ds. con processo addensante del lobo superiore di verosimile natura tbc. ed il p., dopo un decorso simile alle condizioni di ingresso, viene trasferito al Radio in data 17-4-56.

Rivisto dopo circa 15 giorni all'Istituto del Radio, dove è tuttora in cura, si presenta in scadute condizioni generali, con cute e mucose visibili pallide. Unico fatto notevole è stata la scomparsa pressoché totale di tutti i disturbi articolari, operatasi progressivamente dopo l'inizio della terapia radiante. Le alterazioni a carico delle mani sono rimaste però invariate con impotenza quasi assoluta.

CONSIDERAZIONI SUI CASI PERSONALI

Queste osservazioni che abbiamo descritto nelle linee essenziali, si prestano ad alcune considerazioni di un certo interesse.

Nel primo caso, come abbiamo visto, era insorta nel 1945 una tosse secca ed insistente con scarso espettorato mucoso, poco caratteristico tanto che il primo esame radiografico del torace è stato praticato 8 anni dopo, senza peraltro mettere in evidenza lesioni caratteristiche. Dopo tale data la sintomatologia toracica si accentuò e comparve in maniera del tutto silente la deformazione ippocratica delle dita delle mani e dei piedi; un secondo esame Rx. del torace praticato fu anch'esso negativo. Le caratteristiche alterazioni articolari insorsero contemporaneamente all'accentuarsi netto della tosse e dell'escreato e poco prima dell'insorgenza del dolore all'emitorace Ds. con le irradiazioni alla spalla ed al braccio omolaterale. Mancano, in questo caso, la sindrome morfologica e neuro-simpatica, e le alterazioni ossee dei segmenti distali sono date da modeste note di reazione periostale delle falangi intermedie e da qualche irregolarità del contorno delle ossa del pube, di per se stesse non caratteristiche. Ma tenendo conto della etiologia tumorale, della caratteristica alterazione delle dita delle mani e dei piedi a bacchetta di tamburo, nonché del classico quadro artropatico non riportabile a nessuna malattia, e delle poco appariscenti ma riconoscibili modificazioni ossee, possiamo inquadrare senza sforzo questo insieme di fatti nelle sindromi di P. Marie e Bamberger, varietà clinica artro-ippocratica.

Nel secondo caso la scena sintomatologica si è aperta con un fatto articolare acuto, insorto in maniera violenta anche se non accompagnato da febbre. I dolori dapprima localizzati alla spalla Sn. (e quindi dallo stesso lato del tumore polmonare) si spostarono dopo qualche giorno alle ginocchia, con leggeri fatti edematosi e senza alterazioni della cute. Questi fatti hanno preceduto di circa un mese l'apparizione della caratteristica sintomatologia toracica, ma non è stato possibile mettere in evidenza la data di insorgenza delle dita a bacchetta di tamburo, poiché il p. se ne è accorto contemporaneamente al Sanitario che lo ha visitato all'ingresso in clinica.

L'esame dello scheletro è stato negativo per cui noi pensiamo trattarsi di ippocratismo digitale semplice. Anche a voler prescindere dalle opinioni contrastanti esistenti su questo complesso problema, non vediamo come si possa escludere il carattere pneumico di questa alterazione nel nostro caso, tanto più se si tiene presente il fatto articolare assolutamente caratteristico ed indicativo.

Nel terzo caso i fatti essenziali si possono schematizzare nel modo seguente: nel 1951 fu curato per una forma di «esaurimento» assai sospetta per gli elementi che la componevano: febbricola, astenia profonda, anoressia, calo di peso; il p. non ricorda con precisione i disturbi «reumatici» ai quali non fu dato nessun peso. Nel 1955 dolori articolari insorti acutamente con febbre, prevalentemente localizzati alle ginocchia, e, fatto di una certa importanza, con cute edematosa, arrossata, e calda al termotatto. A distanza di pochi giorni comparsa della sintomatologia toracica. L'elemento importante in questo caso è senz'altro la mancanza di qualsiasi alterazione morfologica e soprattutto della caratteristica deformazione ippocratica delle mani. Ma se i fatti articolari non hanno assunto nessuna fisionomia precisabile, le evidenti alterazioni ossee, anche se non sovrapponibili alla «osteite inguainante le diafisi» di Renon e Geraudel, richiamano nettamente le alterazioni dell'O.I.P.. Del resto anche BAUDOT aveva osservato dei casi in cui mancava la sindrome morfologica periferica ed aveva notato come certe volte l'ippocratismo digitale può fare completamente difetto. GILBERT-DREYFUS, ZARACHOVITCH, d'altra parte avevano già da tempo asserito essere in questa forma molto più discrete che nella forma completa le manifestazioni ossee. Potremmo a rigor di termini considerare l'arrossamento della cute in corrispondenza delle ginocchia come manifestazioni di ordine neuro-simpatico soprattutto se si tiene presente il fatto che questa vasodilatazione, rimasta inalterata dopo le comuni terapie antireumatiche ed anti-influenzali, è scomparsa dopo la toracotomia esplorativa, pur persistendo inalterata la sintomatologia artro-ippocratica.

Il quarto caso è quello che realizza la sindrome completa e che ha posto alcuni interrogativi ai quali si può rispondere solo in parte. L'inizio della malattia, come abbiamo visto, il paziente lo fa riferire a 20 anni prima con manifestazioni pluriarticolari, che sono state inquadrare nella sindrome di P. Marie e Bamberger solo all'atto del suo ingresso in Ospedale nonostante che la sindrome si sia delineata poco tempo dopo con l'insorgenza della deformazione ippocratica delle dita. Quando noi l'abbiamo visto, il p. presentava le evidenti alterazioni morfologiche della sindrome articolare, nonché il quadro osteo-periosteo pressoché al completo; mancavano i disturbi neuro-simpatici, e ciò è in accordo con l'opinione espressa da molti AA. Dal punto di vista patogenetico ci si può chiedere se la sindrome è insorta secondariamente ai fatti specifici riscontrati a carico del lobo superiore Ds. oppure abbia preceduto l'apparizione del Ca. polmonare di ben 20 anni. Nel primo caso si tratterebbe di un'evenienza piuttosto rara, perché come abbiamo detto parlando della eziologia, diversi ed autorevoli AA. ritengono la tbc. eccezionalmente causa di una O.I.P. (MANTOUX non

è riuscito a metterne in evidenza nessun caso in Francia). Nel secondo caso si tratterebbe ugualmente di una evenienza rarissima perché il periodo medio intervallare fra malattia primaria e O.I.P. riportato da quasi tutti gli AA. si aggira sugli 8-12 mesi. Solo MENDLOWITZ, tra gli AA. da noi consultati, riporta un periodo di latenza variabile da 6 mesi a 20 anni. Anche nei casi precedentemente descritti l'intervallo è stato relativamente breve: nel primo caso la deformazione ippocratica è insorta circa due anni prima, e la sindrome articolare solo 5 mesi prima. Nel secondo caso è stato di 3 mesi e nel terzo di 6 mesi. Nessuno dei nostri p. presentava alterazioni delle ghiandole a secrezione interna, come è stato costantemente negativo l'esame radiologico delle articolazioni.

Concludendo si può affermare che se la sindrome di P. Marie e Bamberger non è molto frequente nella sua forma tipica e completa, sembrano meno rari di quanto si possa pensare i quadri clinici dissociati, frusti o larvati della sindrome stessa, la cui identificazione è importantissima ai fini della diagnosi precoce del cancro del polmone, malattia alla quale la sindrome è secondaria nel 90 % dei casi.

Riassunto

Studio di insieme riguardante l'osteo-artropatia ipertrofizzante pneumica o sindrome di P. Marie e Bamberger, con la descrizione di 4 casi capitati recentemente all'osservazione in Clinica Chirurgica. I tumori benigni, ma soprattutto i tumori maligni, sembrano essere all'origine della sindrome in oltre il 90% dei casi osservati, specialmente nella sua forma tradizionale e completa.

Negli altri casi riconoscono una eziologia variabilissima ma nella gran parte sempre di origine endo-toracica.

Esiste tutta una gamma di manifestazioni di passaggio tra la sindrome completa, secondo la descrizione fattane di P. Marie e Bamberger, che per primi la isolarono nel 1890, e l'ippocratismo digitale semplice, alterazione ben conosciuta e descritta dai tempi di Ippocrate, differenziata nettamente dalla O.I.P. fino a qualche tempo fa, prima che gli AA. francesi ne sospettassero gli stretti rapporti con la sindrome tipica. Sembra tuttavia che l'eziologia tumorale sia meno frequente man mano che la sindrome compieta si sposta verso le forme incomplete, dissociate o clinicamente inapparenti: in questo caso le affezioni causali più frequenti sembrano essere le suppurazioni bronco-polmonari (62% degli AA. francesi). Le cause cardiache o extratoraciche intervengono in una percentuale molto bassa variabile tra il 2-5%. Circa la patogenesi tuttora oscura sono state emesse numerose teorie che isolatamente non riescono a dare una spiegazione convincente dell'associarsi delle manifestazioni morbose. Nella forma tipica e completa tuttavia la maggioranza degli AA. riconosce una grande importanza al fattore ipofisario, probabilmente agente tramite una maggiore increzione di somatostimuline; queste agirebbero perifericamente sia con un meccanismo diretto sia, modalità più frequente, mediante il sistema neuro-vegetativo. In altri casi que-

sto potrebbe essere direttamente all'origine delle alterazioni periferiche, stimolato da cause tossiche, circolatorie o ipossiemicizzanti, o per irritazione diretta in quei casi in cui vi è compressione della catena cervico-toracica. Disturbi circolatori possono causare direttamente una O.I.P. provocando vasodilatazione periostale e delle parti molli delle estremità.

Molto frequentemente quindi si tratta più che di un meccanismo unico, di un complesso di cause variamente associate. E' stato invocato anche un fattore costituzionale per cercare di spiegare la relativa rarità della sindrome in paragone delle malattie toraciche scatenanti, ma anche in questo campo non è possibile dire una parola decisiva.

Anatomo-patologicamente le alterazioni delle parti molli, delle dita e delle articolazioni sono poco caratteristiche e mal distinguibili da banali fatti di congestione con iperemia venosa, edema che dissocia i tessuti, ispessimenti dei vari periferici con infiltrati parvicellulari perivasali. Nelle ossa si riscontrano ispessimenti della corticale, prevalenti a carico delle ossa lunghe delle braccia e delle gambe, con addensamenti periostali, realizzando talvolta l'aspetto di manicotto o di ispessimento localizzati a tipo osteo-fitico, « a colata di cera ». Istologicamente spicca l'osteo-porosi della zona interna delle ossa colpite dal processo, e la grande dilatazione dei canali di Havers che sembrano realizzare vaste lacune vascolari; l'osso neoformato è addossato all'osso vecchio da cui è in genere separato da una zona lacunare ben visibile radiologicamente, e realizza quest'aspetto a sfoglia dovuto verosimilmente ad un doppio processo simultaneo di rarefazione e ricostruzione ossea, la cui causa iniziale è probabilmente vaso-motrice. Il quadro clinico della classica sindrome di P. Marie e Bamberger è determinato da 4 alterazioni fondamentali:

Sindrome morfologica (ippocratica e acromegaloide)

Sindrome ossea (molto caratteristica ma spesso discreta)

Sindrome articolare (frequentissima ed abitualmente rivelatrice)

Sindrome neuro-simpatica (di interesse soprattutto fisio-patogenetico).

La sindrome può essere asimmetrica o dissociata; la sua evoluzione è legata a quella della malattia toracica causale. Le perturbazioni umorali sono poco caratteristiche ed invano è stato ricercato un quadro tipico di questa sindrome. I quadri clinici, svariati, sono stati schematizzati in forme iniziali, forme incomplete o digradanti, e forme clinicamente inapparenti, e sono certamente più frequenti della forma completa, degradando insensibilmente nello ippocratismo digitale semplice, che viene attualmente considerato come il grado estremo delle disacromalie di origine toracica. Indispensabile per la diagnosi è l'esame radiologico dello scheletro che mette in evidenza le tipiche alterazioni osteo-periostee. Questa ricerca dovrebbe essere effettuata sistematicamente in tutti i « reumatici » insoliti in cui cioè le alterazioni non sono facilmente diagnosticabili nè inquadrabili in uno schema nosologico evidente, per poter giungere con qualche possibilità di successo ad una efficace terapia della malattia causale. La diagnosi differenziale si pone, secondo i casi, con le manifestazioni reumatiche, le reazioni periostali da causa diversa, e soprattutto con le altre varietà di ipertrofie delle estremità: acromegalia, pachidermo-periostosi plicaturata.

La terapia è essenzialmente quella della malattia toracica determinante. Dei 4 casi riportati, uno (n. 4) realizza la sindrome completa, mentre gli altri sono riferibili a sindrome dissociata o incompleta. Tutti sono causati da tumore polmonare, tranne il IV che associa una neoplasia del polmone a fatti infiltrativi del lobo superiore di probabile origine specifica.

Résumé

Etude d'ensemble concernant l'ostéo-arthropathie hypertrophiante pneumique, ou syndrome de P. Marie-Bamberger, et description de 4 cas récemment observés à une Clinique Chirurgicale. Les tumeurs bénignes, et surtout malignes, seraient à l'origine du syndrome dans plus du 90% des cas observés, notamment sous la forme traditionnelle et complète.

Dans les autres cas, les Auteurs reconnaissent une étiologie très variable, d'origine endo-thoracique dans la plupart des cas.

Il existe toute une gamme de manifestations de passage entre le syndrome complet, tel qu'il a été décrit par P. Marie et Bamberger, (qui ont été les premiers à l'isoler en 1890), et l'hippocratisme digital simple, altération bien connue et décrite des l'époque d'Hippocrate, qui était nettement différenciée de l'O.I.P. il y a quelque temps encore, avant que les Auteurs français en soupçonnassent les rapports étroits avec le syndrome typique. L'étiologie tumorale semble toutefois de moins en moins fréquente au fur et à mesure que le syndrome complet se déplace vers les formes incomplètes, dissociées ou cliniquement muettes; en pareil cas les affections causales les plus fréquentes semblent être les suppurations broncho-pulmonaires (62% des Auteurs français). Les causes de nature cardiaque ou extra-thoraciques interviennent dans une proportion très basse, variable entre le 2 et le 5% des cas. En ce qui concerne la pathogénie, encore obscure, de nombreuses théories ont été envisagées, qui ne parviennent cependant pas à donner, chacune en soi, une explication convaincante de l'association des formes morbides. Dans la variété typique et complète, toutefois, la majorité des Auteurs: reconnaît une grande importance au facteur hypophysaire, qui agit probablement par l'intermédiaire d'une incrétion accrue de somatostimulines; ces dernières agiraient périphériquement, en vertu d'un mécanisme direct, ou plus fréquemment, par l'intermédiaire du système neuro-végétatif, Dans d'autres cas, ce dernier pourrait être directement à l'origine des altérations périphériques, sous l'action de causes toxiques, circulatoires ou hypoxémisantes, ou par irritation directe dans les cas de compression de la chaîne cervico-thoracique. Certains troubles circulatoires peuvent causer directement une O.I.P. par vaso-dilatation du périoste et des parties molles de l'extrémité.

Il s'agit donc, très fréquemment, d'un ensemble de causes différemment associées plutôt que d'un mécanisme unique. On a également songé à un facteur constitutionnel pour tâcher d'expliquer la rareté relative du syndrome en comparaison des affections thoraciques déchainantes, mais le dernier mot n'est pas dit, sur ce terrain.

Au point de vue anatomo-pathologique, les altérations des parties molles, des doigts et des articulations sont peu caractéristiques et peu susceptibles d'être distinguées des manifestations banales de congestion avec hyperémie veineuse, oedème dissociant les tissus, épaissement des vaisseaux périphériques et infiltrations parvicellulaires perivasculaires. On constate dans les os des épaisissements de la corticale, surtout en ce qui concerne les os longs des bras et des jambes, avec zones d'opacité du périoste réalisant parfois l'aspect de manchon, ou épaissement localisé du type ostéophytique «en coulée de cire». Histologiquement, on constate une ostéoporose marquée de la zone interne des os atteints par le processus, et une grande dilatation des canaux de Havers qui semblent réaliser de vastes lacunes vasculaires; la néoformation osseuse est adossée au vieil os, dont elle est généralement séparée par une zone lacunaire radiologiquement bien visible, réalisant de ce fait l'aspect feuilleté vraisemblablement dû à un doublé processus simultané de

raréfaction et de reconstruction osseuse, dont la cause initiale est probablement vasomotrice. Le tableau clinique du syndrome classique de P. Marie et Bamberger est déterminé par 4 altérations fondamentales:

Syndrome morphologique (hippocratique et acromégaloïde);

Syndrome osseux (très caractéristique, mais souvent discret);

Syndrome articulaire (très fréquent et habituellement révélateur);

Syndrome neuro-synpathique (surtout d'intérêt physiopathogénique).

La syndrome peut être asymétrique ou dissocié; son évolution est liée à celle de l'affection thoracique causale. Les perturbations humorales sont peu caractéristiques et l'on a en vain recherché un tableau typique de ce syndrome. Les tableaux cliniques, très variés, ont été schématisés en formes initiales, formes incomplètes ou dégradées et formes cliniquement muettes; ces formes sont certainement plus fréquentes que la forme complète, et elles dégèrent insensiblement en hippocratisme digital simple, actuellement considéré comme le degré extrême de dyschromalie d'origine thoracique. L'examen radiologique du squelette, indispensable aux fins diagnostiques, met en évidence les altérations ostéo-périostiques. Cette recherche devrait être systématiquement effectuée chez tous les « rhumatisants » insolites, c'est-à-dire chez ceux dont les altérations ne sont si aisées à diagnostiquer, ni susceptibles d'être encadrées dans un schéma nosologique évident, pour pouvoir permettre de pratiquer avec quelque succès un traitement efficace de l'affection causale. Le diagnostic différentiel est posé, suivant le cas, lors des manifestations rhumatismales, des réactions périostiques à différentes causes et surtout des autres variétés d'hypertrophie des extrémités: acromégalie, pachydermo-périostose plicaturée.

Le traitement est essentiellement celui de la maladie thoracique déterminante. Des 4 cas cités, l'un — le n. 4 — réalise le syndrome complet, tandis que les autres peuvent être ramenés à des syndromes dissociés ou incomplets. Tous les cas en question sont causés par une tumeur pulmonaire, exception faite du 4, qui associe une néoplasie pulmonaire à des infiltrations du lobe supérieur (probablement spécifiques).

Summary

A study on the hypertrophic pulmonary osteoarthropathy (Bamberger-Marie's disease) with the description of 4 cases which have recently been observed in our Surgical Division, is presented. Benign, tumours and especially malignant tumours seem to be responsible for this syndrome in over 90% of the cases, especially in its traditional and complete form.

In the other cases the etiology varies enormously but in the greater part of the cases it is thoracic.

There exists a whole range of forms up to the complete syndrome, as described by P. Marie and Bamberger who described it first in 1890, and the simple digital hippocratism, an alteration that was well known and had been described by Hippocrates and distinctly differentiated from Bamberger-Marie's disease until some time ago, before some French Authors suspected its relationship to the typical syndrome. It seems however that the tumoural etiology is less and less frequent as from the complete syndrome one passes towards the incomplete, dissociated or clinically non-manifest forms: in the latter form broncho-pulmonary suppurations seem to be the most frequent cause (62% according to French Authors). Cardiac and extrathoracic causes are responsible in a very low percentage of cases (2-5%). As to the pathogenesis which is still obscure, numerous theories have been proposed but none give a satisfactory explanation of the association of the pathologic forms. The greater part of Authors recognize however that the hypophysis

plays an important part in the typical complete form through a probable greater secretion of growth hormone. The latter would act peripherally with a direct mechanism as well as more frequently through the neuro-vegetative System. In other cases this could be directly at the origin of the peripheral alterations, stimulated by toxic, circulatory or hypoxyemic causes or through direct irritation in those cases where there exists a compression of the cervico-thoracic plexus. Circulatory alterations may cause the syndrome directly by determining periosteal vasodilatation and vasodilatation of the tissues of the extremities.

In the greater number of cases the cause is most probably multiple. A constitutional factor has also been held responsible when trying to explain the relative rarity of the syndrome compared to the frequency of the thoracic disease that cause it. But this explanation may not be considered final on the frequency question.

From an anatomo-pathologic point of view the alteration of the soft parts of the finger and of the articulations are not characteristic and may not be distinguished from simple congestion from venous hyperemia, oedema that dissociates the tissues, different peripheral thickenings with parvicellular perivascular infiltrations. In the bones a thickening of the cortex which is prevalent in the long bones of the arms and legs together with periosteal thickening, which altogether determine the « muff » aspect or localized thickenings osteophytic like, candle-wax like aspect, are present. From a histological point of view, the osteoporosis of the inner part of the bones interested by the syndrome and the great dilatation of the Haversian canals which look like vast vascular lacunae, are present. The newly formed bone is heaped on the old bone tissue from which it is separated by a radiologically well definable lacuna and a particular aspect results from this disposition which is probably due to a double simultaneous process of bone formation and destruction, the cause of which is probably vaso-motor. The clinical picture of the syndrome of Pierre Marie-Bamberger is characterized by four main alterations:

- a morphologic syndrome (hippocratic and acromegalie)
- an osseous syndrome (very characteristic but often not manifest)
- an articular syndrome (very common and usually the revealing symptom)
- a neurosympathetic syndrome (of physiopathogenetic interest).

The syndrome may be asymmetric or dissociated; its evolutions is tied to that of the causal thoracic disease. The humoral alterations are not characteristic and the researches carried out in the effort of finding a typical picture for this syndrome have had no result. The clinical pictures are many and may be classified thus: initial forms, incomplete or degrading forms, and clinically unapparent forms. These are certainly more frequent than the complete form and degrade imperceptibly towards simple digital hippocratism, which is presently considered as the last degree of the dysacromalies of thoracic origin. Indispensable for the diagnosis is the radiological examination of the skeleton which will evidence the typical osteo-periosteal alterations. This research should be effected systematically in all those patients suffering from rheumatism in which the alterations are not easily diagnosed, if a possibility of success in the therapy of the causal disease is to be reached. The differential diagnosis is to be made with the rheumatic forms, the periosteal reactions from different causes, and principally from the other varieties of hypertrophy of the extremities: acromegaly, pachidermo-periostosis.

The cure is essentially that of the causal thoracic disease. Of the 4 cases

reporteci, only one (the 4th case) presents the complete syndrome, the other cases are to be considered as dissociated or incomplete forms. All were cases of pulmonar tumour, except for the fourth in which the malign tumour was associated with a probably tubercular infiltration of the superior lobe.

Zusammenfassung

Verff. veröffentlichen einen Gesamtüberblick über die hypertrophierende Pneumo-Osteo-Arthropathie (P. Marie-Bamberger'scher Symptomenkomplex) und beschreiben 4 Fälle, die neulich in der chirurgischen Klinik zur Beobachtung kamen. Die gutartigen, noch mehr aber die bösartigen Geschwülste scheinen in mehr als 90% der beobachteten Fälle dieses Symptomenkomplexes, hauptsächlich seines traditionellen und vollständigen Krankheitsbildes, ursächliche Bedeutung zu haben.

Bei den anderen Fällen ist die Aetiologie äusserst verschiedenartig aber grösstenteils doch endothorakalen Ursprungs. Es gibt eine ganze Reihe von Uebergangsformen zwischen dem vollständigen Symptomenkomplex, wie er zuerst von P. Marie und Bamberger (1890) beschrieben wurde, und dem einfachen Fingerhippokratismus, einer Veränderung, die schon seit den Zeiten des Hippokrates wohlbekannt und beschrieben worden war, und von der hypertrophierenden Osteoarthropathie bis vor kurzem ganz auseinandergehalten wurde, bis neulich französische Verff. über ihren engen Zusammenhang mit dem typischen Symptomenkomplex Verdacht schöpften. Der Tumor scheint jedoch als Ursache weniger häufig zu werden, wenn man vom vollständigen Symptomenkomplex zum unvollständigen, dissoziierten oder klinisch unauffälligen übergeht; in solchen Fällen dürften die bronchopneumonischen Eiterungen die häufigste Ursache darstellen (62% der französischen Verfasser). Das Herz und extrathorakale Ursachen kommen bloss in einem geringen, von 2-5% schwankenden Prozentsatz in Frage. Bezüglich der noch unklaren Pathogenese wurden zahlreiche Theorien aufgestellt, die einzeln genommen, keine überzeugende Erklärung des Zusammentreffens der krankhaften Erscheinungen liefern. Bei typischen und vollständigen klinischen Bildern schreibt jedoch die Mehrheit der Verff. dem hypophysären Faktor grosse Bedeutung zu, welcher wahrscheinlich durch eine gesteigerte innere Sekretion von Somatostimulinen wirkt; diese dürften an der Peripherie mittels eines direkten Mechanismus angreifen oder noch häufiger durch das neuro-vegetative System. In anderen Fällen könnte letzteres die unmittelbare Ursache peripherer Störungen sein, wenn es durch toxische Faktoren, Kreislaufstörungen oder den Blutsauerstoff senkende Agentien oder durch eine unmittelbare Druckwirkung auf den Hals- und Thoraxstrang gereizt wird. Kreislaufstörungen können unmittelbar zu einer hypertrophierenden Pneumo-osteopathie führen, indem sie eine Gefässerweiterung am Periost und den Weichteilen der Extremitäten hervorrufen.

Es handelt sich folglich sehr häufig um ein Zusammenwirken verschiedener Ursachen und seltener um einen isolierten Mechanismus. Auch ein konstitutioneller Faktor wurde herangezogen, um die relative Seltenheit des Symptomenkomplexes im Vergleich zur Anzahl der auslösenden Thoraxerkrankungen zu erklären; aber auch auf diesem Gebiete kann noch kein entscheidendes Urteil gefällt werden.

Von pathologisch-anatomischen Standpunkt aus sind die Veränderungen der Weichteile, der Finger und der Gelenke wenig charakteristisch und schwer von gewöhnlichen Stauungserscheinungen durch venöse Hyperämie, von Oedem, das sich zwischen die Gewebsteile einschleibt und von der Verdickung peripherer Blutgefässe mit kleinzelligen perivaskulären Infiltraten zu unterscheiden. An den Knochen werden Verdickungen der Rindensubstanz

vorgefunden, welche an den langen Knochen der Extremitäten stärker ausgeprägt sind und Periostverdickungen aufweisen, die manchmal mantelförmig den Knochen umgeben oder mehr umschrieben wie «zerronnenes Wachs» nach Art der Osteophyten auftreten. Histologisch tritt die Osteoporose der inneren Schichten des betroffenen Knochens in den Vordergrund, sowie die starke Erweiterung der Haver'schen Kanälchen, welche wie weite Gefässinus aussehen; der neugebildete Knochen legt sich dem alten an, ist aber von demselben durch eine sinusartige Schicht getrennt, die röntgenologisch gut zur Geltung kommt; es kommt foiglich zu einer Schichtbildung, welche wahrscheinlich auf einem doppelten, gleichzeitigen Prozess von Knochenabbau und-aufbau beruht, dessen anfängliche Ursache wohl eine vasomotorische Störung ist. Klinisch zerfällt der klassische P. Marie-Bamberger'sche Symptomenkomplex in vier Hauptveränderungen:

Morphologischer Symptomenkomplex (hippokratischer und akromegaloider);

Knöcherner Symptomenkomplex (sehr charakteristisch aber oft wenig auffallend);

Gelenks-Symptomenkomplex (sehr häufig und gewöhnlich auffallend);

Neuro-sympathischer Symptomenkomplex (besonders von physio-pathogenetischem Interesse).

Der Symptomenkomplex kann symmetrisch oder dissoziiert auftreten; sein Verlauf ist an jenen der ursächlichen thorakalen Erkrankung gebunden. Die Veränderungen des Serums sind wenig charakteristisch und das Suchen nach einem typischen Bild blieb ergebnislos. Die sehr verschiedenartigen klinischen Bilder wurden schematisch in Frühformen, unvollständige oder abnehmende und klinisch unauffällige Bilder eingeteilt; sie sind sicher häufiger als das vollständige Bild, und nehmen unmerklich an Bedeutung ab, um zum Bilde des einfachen Fingerhippokratismus zu führen, welches z. Zt. als das extreme Beispiel einer Dysakromalie thorakalen Ursprungs angesehen wird. Für die Diagnose unerlässlich ist die Röntgenuntersuchung des Skeletts, welche die typischen Periost- und Knochenveränderungen aufdeckt. Diese Untersuchung sollte systematisch an allen ungewöhnlichen «Rheumatikern» vorgenommen werden, bei denen nämlich die Veränderungen nicht leicht diagnostizierbar oder in ein klares Krankheitsbild einreihbar sind, um mit einigen Erfolgsaussichten zu einer wirksamen Therapie der Grundkrankheit schreiten zu können. Die Differentialdiagnose muss, je nach der Lage des Frdles, die rheumatischen Erscheinungen, die Periostreaktionen verschiedener Ursache und vor Allem die anderen Unterarten der Extremitätenhypertrophie berücksichtigen: die Akromegalie und die Pachyderm-Periostose mit Faltenbildung.

Die Therapie fällt hauptsächlich mit jener der thorakalen Grundkrankheit zusammen.

Von den 4 beschriebenen Fällen wies der vierte den vollständigen Symptomenkomplex auf, während die anderen einen dissoziierten oder unvollständigen Symptomenkomplex zeigten. Alle Fälle waren auf einen Lungentumor zurückzuführen; beim vierten Fall waren überdies wahrscheinlich spezifische Infiltrate des Oberlappens vorhanden.

Bibliografia

- AYRE W. B.: *Canad. Med. Assoc. J.*, LVI, 71, 1947.
 AZERAD, BENDA, GRUPPER, POILPRÉ et KLEIN: *Ost'opathie hypertrophiant pneumique de P. Marie améliorée par le traitement chirurgical de la lésion pulmonaire.*
Bull. Soc. Med. Hôp. Paris, 20, 21, 673, 1948.

- BAMBERGERE. von : *Ueber Knochenveränderungen bei chronischen Lungen und —Herzkeiten.* Zeitsch. f. Klin. med XVIII, 193, 1890.
- BARIÉTY M., LESOBRE R. et COURY CH.: *Hi-ppocratisme digital évoluant vers une ostéo-artropathie hypertrophiante pneumique chez une malade atteinte et opérée de lymphogranulomatose maligne à forme médiastinale.* Bull. Soc. Med. Hôp. Paris 32, 33, 1105, 1948.
- BARIÉTY M. et COURY CH. : *La place des tumeurs médiastin en pathologie generale.* Sté Fr. de Pathologie Respiratoire, séance du 18 juin 1949. Journal de Medicine et Chirurgie thoracique, t. IV, I, 81, 1950.
- BARIÉTY M. et COURY CH. : *L'ostéo-artropathie hypertrophiante pneumique et les dysacromelies d'origine thoracique.* Sem. Hop. 26, 36, 1681, 1950.
- BARIÉTY M., MONOD O., LESOBRE R. et COURY CH.: *Trois cas dysacromelies d'origine thoracique (hippocratisme digital et ostéopathie hypertrophiante pneumique de Pierre Marie.* Bull. Soc. Med. Hôp. Paris 9, 10, 391, 1950.
- BAUDOT J., ARLET J. et BOLLINELLI R.: *Sur quatre nouveaux cas de periostose engainante des diaphyses (Ostéo-artropathie hypertrophiante pneumique de P. Marie).* Revue du Rhumatisme VI, 288, 1949.
- BÉCLÈRE A.: *Déformation hippocratique des doigts d'une seule main.* Boll. Soc. Med. Hôp. Paris 1901.
- BÉCLÈRE A.: *Déformation hippocratique des doigts à prédominance unilaterale.* Bull. Soc. Med. Hôp. Paris 1902.
- BENARD, MIKLOS et AKOS KOVACZ : *Ostéopathie hypertrphiante pneumique avec altération du système endocrinien.* Fortschritte a.d. Geb. Röntgenstrahlen LXII, 316, 1940.
- BENARD H., RAMBERT P., DEPARIS M. et PESTEL : *Ostéo-artropathie pneumique et cancer du poumon.* Bull. Soc. Med. Hôp. Paris 132, 1943.
- BERENT W.: Berl. klin. Wschr. MCMIII, 75.
- BERG: *Arthralgia as a first symptom of pulmonary lesion.* Disease of the Chest IV, 483, 1949.
- BERK M.: New England J. Med. CCXLVII, 123, 1952.
- BEZANCON F. et JONG S.I. *de.:Doigts hippocratiques et ostéo-artropathie hypertrophante pneumique.* Arch. Gén. de Med. t. II, 3'00, 1904.
- BIGNAMI et AGATI : *Osteopatia ipertrofizzante pneumica e neoplasia.* Radiologia Medica 994, 1938.
- BITTORF: Citato da Puschin.
- BLOOM W.: *Pituitary implications in hypertrophie pulmonary osteoarthropathy.* Annals of Internai Medicine XXIX, 361, 1948.
- BOLTANSKI E., FORTIN P. et BOCQUIN R.: *Ostéopathie hypertrophiante pneumique et cataracte endocrinienne.* Bull. Soc. Med Hôp. Paris 23, 24, 930, 1949.
- BOUDET, PALMÉS et BARNAY : *Neurofibromatose avec syndrome médiastinal et main d'Aran-Duchenne.* Boll. Soc. Pediatrie Paris 198, 1939.
- BROOKS H.: Citato da Penitschka.
- CAMPBELL D., SACASA C. et CAMP J.: *Chronic osteoarthropathie.* Proceedings of Staff Meeting, Mayo Clinic XIII, 708, 1938.
- CAMPBELL D.: *Hippocratic fingers.* British Med. J. I, 145, 1924.
- CARDUSI J.H. : *Ostéo-artropathie hyperthophiante pneumique et maladie amyloide.* Thèse Paris CLIX, 1949.
- CASTEX: Citato da Otero e Caubarrère.
- COMPÈRE E. L., ADAMS W.E. et COMPÈRE C.L. : *Possible etiological factors in the production et of pulmonary osteo-artropathy.* Proc. Soc. Experim. Biol. end. Med, XVIII, 1683, 1931.
- COMPÈRE E.L., ADAMS W.E. et COMPÈRE C.L.: *Generalized pjulmonary hypertrophie osteoarthropathy : experimental and clinical study, with report of 2 cases.* Surgery Gynecology Obstetrics LXI, 312, 1935.
- COSTE F., GALMICHE P. et SORS CH.: *Ostéo-athropathie hypertrophiante pneumique au cours d'une rectocolite hémorragique.* Bevue du Rhumatisme XV, 140, 1948.
- COURY CH. : *Hippocratisme digital, ostéo-artropathie hypertrophiante pueumique et tumeurs intrathoraciques.* Revue Med. Francaise VI, 77, 1946.
- GRAIG J.W.: *Hypertrophie pulmonary osteo-artropathy as the first symptom of pulmonary neoplasm.* Brit. Med. J. I 750, 1937.
- CRUMP C.: Virchows Arch. CCLXXI, 467, 1929.

- CUSHING E.H.: *Club fingers and hypertrophie pulmonary osteo-arthropathy*. Internat. Clin. XI, 200, 1937.
- DECOURT J. et BASTIN R.: *Ostéopathie hypertrophiante pneumique. Apparition totale d'une tumeur pulmonaire*. Bull. Soc. Med. Hôp. Paris 158, 1946.
- DESGREZ H. et BESSON R.: *A propos de deux observations d'ostéo-arthropathie hypertrophiante pneumique de P. Marie*. J. Radiol. et Electrol. XXIX, 627, 1948.
- DOR L.: Lyon Med. LXIX, 538, 1892.
- DI MATTÈO J. et GODLEWSKY: *Ostéo-arthropathie hypertrophiante pneumique et tumeur bronchique infectée. Panicillinothérapie. Disparition des signes articulaires et du gonfiement des parties molles*. Revue du Rhumatisme VIII, 328, 1947.
- DUNCAN J. M.: *Hypertrophie secondary pulmonary osteo-arthropathy: Marie's syndrome*. Canad. Med. Ass. J. LVI, 70, 1947.
- FRENCH G.E.: Canad. Med. Ass. J. LXVII, 259, 1952.
- FIRGAU L.: Fortschr. Röntgenstr. XXX, 506, 1922-'23.
- FORSCHBACH G. et HOFFMANN K.: Münch. med. Wschr. MCMLII, 1271.
- FORSCHBACH G.: *Die ostéoarthropathie hypertrophiante pneumique*. Langenbecks Arch. CCLXXXI, 18, 1955.
- FRAENKEL E.: Portsehr. Röntgenstr. XXV, 401, 1917-'18.
- FRANK H.A.: New England J. Med. CCXLVII, 283, 1952.
- FREUND E.: Amer. J. Roentgenol XXXIX, 216, 1938.
- FRIED B.M.: *Chronic pulmonary osteoarthropathy dyspituiratism as a probable cause*. Arch. Int. Med. LXXI, 565, 1943.
- GALL E.A., BENNETT G.A. et BAUER W.: Amer. J. Path. XXVII, 349, 1951.
- GALLEY et ARWAY: J. Radiol. et Electrol. XXXI, 690, 1950.
- GASBARRINI A.: *Osteo-arthropatia ipertrofica pneumica di P. Marie (varietà Bamberger)*. Policlinico Sez. Prat. XLII, 249, 1935.
- GILBERT-DREYFUS, ZARACHOVITCH et CARDUSI: *Evolution parallèle d'une amylose et d'une osteopathie hypertrophiante pneumique au cours d'une tuberculose pleurale fistulisée*. Bull. Soc. Med. Hôp. Paris 21, 22, 817, 1949.
- GILBERT-DREYFUS, MARCEL, SARA et CL. BETOURNE: Bull. Soc. Med. Hôp. Paris LXVI, 909, 1950.
- GRAFE et SCHNEIDER: Citati da Kühne e Gerstel.
- GRILLI: Radiologia I, 1945.
- GUÉGUEN Y.: *Contribution à l'étude de l'ostéo-arthropathie hypertrophiante pneumique de P. Marie*. Thèse de Paris 1945.
- GUICHARD A., ROCHE L. et MOINECOURT J.: *Le rhumatisme eusbaigu des cancers du poumon*. Revue du Rhumatisme 85, 1943.
- HANNS A.: Arch. Mal. Coeur XVII, 425, 1924.
- HARTER et CHURCHILL: Citati da Van Hazel.
- HATZIÉGANU J.: Bull. Soc. Med. Hôp. Paris XLVII, 403, 1923.
- HAZEL W. Van: *Joint manifestations associated with intrathoracic tumors*. J. Thorac. Surg. IX, 495, 1940.
- HEISSEN: Citato da Holthusen.
- HEITZMANN et KIRSCH: *A propos d'un cas d'ostéo-arthropathie de Pierre Marie amélioré par la radiothérapie de la lesioni pulmonaire*. Sté de Thérapeutique 1949.
- HOFFMANN: Citato da Penitschka.
- HÖGLER F.: *Über Akropachie (Trommelschldägelfinger und osteo-arthropathie)*. Wien Arch. f. inn. Med. I, 35, 1920.
- HOLTHUSEN H.: Beitr. Path. Anat. LXXVII, 318, 1927.
- HOUSSAY B.A.: Citato da Moehlig.
- KAPLAN R. et MUNSON L.: *Clubbed fingers in pulmonary tuberculosis*. Am. Rev. of Tuberculosis XLIV, IV, 439, 1941.
- KENNEDY R.: *HypertropMe pulmonary osteoarthropathy in infants and children*. Am. J. of diseases of Children LIV, 795, 1937.
- KEHRER F.A.: *Die konstitutionellen Vergrößerungen umschriebener Körperabschnitte* 8. 184ff Georg Thieme 1948.
- KELLER et CALLENDER: Citato da Van Hazel.
- KESSEL L.: *Relttion of hypertrophic osteoarthropathy to pulmonary tuberculosis*. Arch. Internat. Med. XIX, 239, 1917.

- KLINE E.: *Hypertrophic osteoarthropathy*. Amer. J. Roentgenology and Radiumtherapy LIV, 519, 1945.
- KÜHNEK. et GERSTEL G.: Fortschr. Röntgenstr. XLVI, 662, 1932.
- LAROCHE G. et HOCHFELD M.: *Un cas d'acro-ostéolyse associé à un syndrome ostéo-neuro-endocrinien complexe*. Sem. Hôp. Paris XXX, 984, 1948. *Un nouveau cas d'acro-ostéolyse avec un syndrome endocrinien complexe*. Ibid. XXXII, 1500, 1950.
- LEBRETON C.: *Contribution à l'étude de la pathogénie de l'hippocratisme digital*. Thèse de Paris. Jouve édit. 1935.
- LÉRI A., LAVANI F. et POTTIER: *Sur un cas d'ostéo-arthropathie hypertrophique pneumique*. Bull. Soc. Med. Hôp. Paris 1425, 1925.
- LÉRI A.: *Les affections des os et des articulations*. Masson édit. I vol. 293, 1926.
- LÉVY P.P.: *Pathogénie du doigt hippocratique*. Bull. Acad. Nat. Med. 1949.
- LIPPMANN A.: Fortschr. Röntgenstr. XX, 402, 1913.
- LOCASCIO R.: *Osteoartropatia ipertrofizzante pneumica di Pierre Marie*. Rif. Med. XLV, 1213, 1952.
- LOCKE E.: *Secondary hypertrophic osteoarthropathy and its relation to simple club fingers*. Arch. Int. Med. XV, 659, 1915.
- LOUYOT P. et CASTELAIN: *L'ostéopathie hypertrophique pneumique, maladie de P. Marie*. Rev. Rhumat. VIII, 514, 1941.
- LUCHEBINI T.: *Manifestazioni articolari e ginocemastia nell'osteo-artropatia ipertrofizzante pneumica*. Rec. Progressi di Med. XVII, 256, 1954.
- MANKOWSKI B.N., HEINISMANN J. et CZERNY L.I.: Fortschr Röntgenstr. L., 542, 1934.
- MANTOUX G.: *L'ostéopathie hypertrophique pneumique dans les tumeurs pulmonaires*. Sem. Hôp. LXII, 2018, 1948.
- MARCOZZI G.: *Sulla sintomatologia e la operabilità del cancro del polmone dedotte dallo studio di 100 casi*. Arch. It. di Chir. 72, 209, 1949.
- MARIE P.: *De l'ostéo-arthropathie hypertrophique pneumique*. Rev. Med. X, 1, 1890.
- MASSOLONGO R. et GASPARINI U.: Policlinico XX, 433, 1913.
- MEANS M.G. et BROWN N.W.: *Secondary hypertrophic osteoarthropathy in congenital heart diseases*. Amer. Heart J. II, 34, 262, 1947.
- MENDLOWITZ M.: *Clubbing and hypertrophic osteoarthropathy*. Med. Baltimore XXI, 269, 1942.
- MENDLOWITZ M. et LESLIE A.: *Experimental stimulation in the dog of the cyanosis and hypertrophic osteo-arthropathy which are associated with congenital heart disease*. Amer. Heart J. XXIV 141, 1942.
- MEYER G. de et SARASIN PH.: Schweiz. Med. Wschr. MCML, 1230.
- MOEHLIG R.C.: Am. J. Roentgenol. LIV, 109, 1945.
- MONGÈ C.: *Les érythémies de l'altitude*. Paris: Masson & Cie 1929.
- MORELLI L.: *Contributo allo studio della osteo-artropatia ipertrofizzante pneumica di Pierre Marie*. Omnia Medica XXXII, 1954.
- NEF. P.: *Osteoarthropathy, toxis periostis, with recovery following removal of benign tumor of lung. Case*. Helvet. Med. Acta IV, 46, 1947.
- NISSEN R.: J. Inetrnat. Coll. Surg. X, 588, 1947.
- OTERO J.C. et CAUBARRÈRE N.L.: Schweiz. Med. Wschr. 934, 1948.
- PATTISON J.D., BECK E. et MILLER B.: J. Amer. Med. Assoc. CXLVI, 738, 1951.
- PENITSCHKA N.: *Die Krankheit von Bamberger-Marie*. Beitr. Klin. Chir. CLXVII, 75, 1938.
- PIGEAUX D.M.: *Recherche sur l'étiologie, la symptomatologie et le mécanisme du développement fusiforme de l'extrémité des doigts*. Arch. de Med. XXIX, 174, 1832.
- PHEMISTER D.B.: Surg. Clin. Chicago I, 381, 1917.
- POPPE J.K.: *Significance of clubbed-fingers*. Diseases of the chest VI, 658, 1847.
- PUSCHIN B.E.: Fortschr. Röntgenstr. XXXV, 540, 1927.
- BAY E.S. et FISHRR H.P.: Ann. Int. Med. XXXVIII, 239, 1953.
- RAUL.: *Fibrome sous-pleural avec ostéo-arthropathie hypertrophique*. Proc. Roy. Soc. Med. XLII, 103, 1949.
- REMOLAR J.M.: *Ostéo-arthropathie avec cancer du poumon*. Rev. Ass. Med. Argent. LIII, 746, 1939 et Rev. Argent. Reumat. V, 161, 1940.
- RENON L. et GERAUDEL E.: *Osteite engainante des diaphyses*. Presse Med. 413, 1920.
- ROSPIDE P.C.: Actualidades Medic. I, 1945.

- ROSSI O, et IORO F. : *Su di un caso di osteo-artropatia ipertrofica penumica insorta dopo Pnx. per ascesso del polmone*. Lotta contro la Tuberculosi XVIII, 1, 62, 1948.
- RYNEARSON et SACASA: Proceedings of Staff-Meeting, Mayo Clinic 353, 1941.
- RUGGIERI E. ; *La sindrome di P. Marie e manifestazione iniziale di cancro polino-nare*. Gazz. Internaz. Med. e Chir. 939, 1950.
- SAINTON P., DARBOIS et LUTON: *Un cas d'osteite engainante des diaphyses*. Bull. Soc. Med. Hôp. Paris t. XLVII, 353, 1923.
- SARIC R.: J. Med. Bordeaux XV-XVI, 1943.
- SCHAPOSNIK F. : *Cancer broncopulmonar de forma osteo-arthropatica*. Prensa Med, Argent. XIII, 560, 1948.
- SÈZE S. de et GUÉGUEN Y.: *Ostéopathie hypertrophiante pneumique de P. Marie*, Rev. du Rhumat. XXII-IV, 75, 1945.
- SÈZE S. de: *Ostéopathie hypertrophiante de Pierre Marie et pneumopathies*. Bull. Soc. Med. Hôp. Paris 160, 1943.
- SÈZE S. de, GUÉNIOT P. et GUÉGUEN Y. : *Ostéopathie hypertrophiante pneumique de Pierre Marie*. Bull. Soc. Med. Hôp. Paris 85, 1945.
- SÈZE S. de et JURMAN S.H. : *Sur trois cas d'ostéo-arthropathie hypertrophiante pneumique de Pierre Marie avec tumeur pulmonaire*. Sem. Hôp. Paris. XXVIII, 1313, 1950
- SÈZE S. de et JURMAN S.H.: Bull. Soc. Med. Hôp. Paris. LXVI, 860, 1950.
- SHAW B. et COOPER H.: *Pulmonary hypertrophic osteo-arthropathy occurring in a case of congenital heart disease*. The Lancet t. I 880, 1907.
- SOSSI O. et JORIO F.: Lotta Tbc. XVIII, 62, 1948.
- SPILLMANN et HAUSHALTER: *Contribution à l'étude de l'ostéo-arthropathie hypertrophiante pneumique*. Rev. Med. 361, 1890.
- TEMPLE H.L. et JASPIN G. : *Hypertrophic osteoarthropathy*. Amer. J. Roentgenol LX., 232, 1948.
- THIERS H., BERARD M., PLANCHER et HAOUR : Rev. Rhumat. XVIII, 295, 1951.
- THOMAS H.M. : *Acropachy: secondary subperiostal new bone formation*. Arch. Internai Med. LI, 571, 1933.
- TOURAINÉ G., SOLENTE A. et GOLE L.: *Un syndrome ostéodermopathique. La pachydermie plicaturée avec pachypériostose des extrémités*. Presse Med. t. XXIV, t. 43, 1820, 1935.
- VAGUEJ. : *La pachydermopériostose. (Etude critique)*. Bev. Rhumat. VII, 15, 201, 1948
- VAGUE J.: *Un nouveau cas de pachydermopérioste (pachydermie plicaturée avec pachypériostose des extrémités. Syndrome de Touraine, Solente e Golé). Caractères genetiques*. Presse Med. LVII, 682, 1948.
- WAHL H.R. et GARD R.L.: Surg. etc. LII, 1129, 1931.
- WEËNS H.S. et BROWN C.E.: *Atrophy of terminal phalanges in clubbig and hypertrophic osteoarthropathy*. Radiology XLV, 27, 1945.