

La malattia di Niemann-Pick

Descrizione di un caso

Dott. Antonio Gullo

Assistente

La malattia di Niemann-Pick (MNP) è, come noto, un raro disordine metabolico, congenito, costituzionale e familiare, caratterizzato essenzialmente da epatosplenomegalia, accumulo e ritenzione di un diaminofosfatide, la sfingomielinina, nel contesto delle cellule reticolo istiocitarie e, nelle fasi avanzate, nelle cellule di tutti gli organi e tessuti dell'organismo, decorso rapidamente letale.

Descritta per la prima volta da Albert Niemann (1914), dopo le osservazioni di Knox-Wahl-Schmeisser, Siegmund, Mandlbaum e Downey, la malattia venne precisata e riconosciuta da Ludwig Pick (1927) come una nuova entità clinica e patologica.

I casi finora osservati e consegnati alla letteratura ammontano a meno di un centinaio.

In Italia, secondo Sbraccia e Varcasia, i casi osservati con diagnosi accertata autopicamente sono 5 (Marin 1934; Guccione 1936; Giampalmo 1945; Dina-Zanasi-Grossi 1951; Sbraccia e Varcasia 1959). Ad essi vanno aggiunti il caso di Crocco (1951) ed i due di Crosca e coll. (1956) diagnosticati in vita mielobiopicamente.

Allo stato attuale delle conoscenze è ancora del tutto oscura l'etiologia della malattia. Essa è stata più frequentemente osservata in individui di sesso femminile, ma si ritiene che non esistano differenze significative fra i due sessi (Videbaek). Ha carattere di familiarità essendo stati descritti casi in gemelli monocori (Freudenberg), in fratelli (Van Bogaert, Videbaek) ed in collaterali (Knox-Wahl-Schmeisser, Hamburger, Crocker e Farber ed altri).

Discusso è il meccanismo di trasmissione ereditaria; secondo Hanhart, Crocker e Farber, il disturbo metabolico sarebbe legato ad un gene recessivo.

Pfändler (1946) in 10 soggetti su 13 appartenenti ad una famiglia svizzera nella quale erano stati riconosciuti due casi di MNP e successivamente (1951) in 4 su 6 soggetti di una famiglia danese, due membri della quale erano morti per MNP, è riuscito a dimostrare un tasso ematico in acidi grassi totali elevato o al limite superiore della norma con dissociazione della colesterolemia totale i cui valori si presentavano normali o subnormali mentre di frequente il colesterolo libero risultava aumentato a detrimento dei suoi esteri. Due di questi soggetti presentavano epatospleno-

megalia. Poichè nessuno dei soggetti esaminati mostrava alcun segno che lasciasse pensare alla MNP, Pfändler ha concluso ammettendo l'esistenza di individui, per altro apparentemente sani, che presentano dei macrosintomi latenti e dei microsintomi (epatosplenomegalia+iperlipemia) o semplicemente dei microsintomi (iperlipemia).

In base ai dati rilevati nella famiglia svizzera, il Pfändler conclude che non solo gli acidi grassi ma anche il fosforo inorganico si possa ritrovare aumentato fra i familiari di soggetti affetti da MNP. Per questi risultati l'autore ritiene che la MNP sia l'espressione omozigotica di un fattore che allo stato eterozigote produce una rottura dell'equilibrio della costellazione fosfolipidica del siero senza manifestazione clinica apparente rilevabile dalla presenza dei microsintomi (aumento degli acidi grassi e del fosforo inorganico).

I risultati di tali ricerche, che lasciano intravedere un meccanismo di trasmissione ereditaria a tipo semidominante della turba del metabolismo lipidico, hanno trovato recentemente conferma nelle ricerche di Denys e coll. (1955) i quali hanno riscontrato nella madre di un malato di MNP un tasso ematico in grassi superiore al normale e tassi di colesterolo al limite superiore dei valori normali.

Crosca e coll. ammettono in via d'ipotesi che tanto la forma microsintomatica quanto quella macrosintomatica della MNP possono manifestarsi entrambe nell'individuo eterozigote; il verificarsi dell'una o dell'altra forma clinica sarebbe condizionato dalla maggiore o minore espressività del gene.

Contro la possibilità di riconoscere gli eterozigoti di MNP si sono espressi Thannhauser ed Hanhart.

Il primo autore ha rilevato che la epatosplenomegalia riscontrata non era da mettersi in rapporto con la malattia in questione, ma eventualmente con l'alcolismo e che non solo le alterazioni biochimiche rilevate nel sangue erano di lieve entità, ma soprattutto che queste alterazioni non sono caratteristiche della MNP.

Hanhart poi dubita dei risultati delle ricerche biochimiche riportate da Pfändler perchè eseguite in sieri non freschi e ritiene la malattia causata da un gene recessivo.

Il carattere costituzionale del disordine metabolico è dimostrato dalla netta prevalenza della MNP in soggetti di razza ebraica, dalla possibile concomitanza di idiozia amaurotica in membri diversi della medesima famiglia (Van Bogaert) e associazione di note di mongolismo (Niemann, Abt, Baumann) e di malformazioni di tipo diverso (Bloom).

Non sono ancora stati descritti casi in individui di razza negra.

Le teorie sulla patogenesi sono controverse. Secondo Pick si tratterebbe di un disturbo metabolico costituzionale primitivo del metabolismo intermedio della sfingomielina con accumulo del diaminofosfatide (sfingosina+acido lignoceric+colina+acido fosforico) nel sangue e successiva infiltrazione nelle cellule reticoloistocitarie. Tale teoria è avvalorata dalla possibilità di determinare un sovraccarico cellulare mediante iperfosfatidemia sperimentalmente indotta (Gigli e D'Anteo cit. da Sbraccia e Varcasia), ma mal si accorda con il dato clinico del raro riscontro di un aumento del diaminofosfatide nel sangue nel corso di MNP (Freudenberg, Letterer).

Secondo le vedute più recenti, alla base della malattia risiederebbe un disturbo del metabolismo cellulare. Tale disturbo consisterebbe secondo Thannhauser in una insufficienza o mancanza di fosforilcolinesterasi, presunto enzima che dovrebbe presiedere alla scissione della sfingomieline in fosforilcolina e lignocerilsfingosina, con conseguente accumulo intracellulare del diaminofosfatide, ma è anche possibile che alla base del disturbo risieda un'aumentata sintesi della sfingomieline.

Secondo Ferrata e Storti, la natura dell'enzima non può ancora ritenersi ben precisata.

L'aumento dell'attività della fosfatasi acida dimostrato da Hastrup e Videbaek in casi di MNP non è significativo ai fini dell'interpretazione del meccanismo patogenetico della malattia potendo la fosfatasi promuovere sia la scissione sia la sintesi dei fosfolipidi.

Da ricordare infine che è stata considerata anche la possibile influenza determinante di una disfunzione corticosurrenale (Verzar) o ipofisaria (Pfändler) alla base del meccanismo patogenetico della malattia.

Sono ben noti i quadri anatomopatologici della MNP perchè se ne debba fare una estesa trattazione. All'autopsia le alterazioni più caratteristiche rilevabili macroscopicamente sono rappresentate da cospicua epatosplenomegalia, linfadenopatia generalizzata, lesioni del midollo osseo e polmonari. In fase avanzata il fegato può subire una trasformazione similcirrotica e può comparire ascite.

Microscopicamente, nella maggioranza dei casi descritti, non esiste praticamente organo dove non siano state dimostrate le caratteristiche cellule di Niemann Pick ad eccezione della pelle e del cervello dove peraltro sono frequentemente rilevabili tipiche alterazioni degenerative delle cellule gangliari.

La cellula di Niemann Pick è un elemento di forma ovoidale o rotondeggiante relativamente grande (15-90 e più micron) con uno o due o più nuclei (sino a 18-Crocker e Farber) in posizione centrale o eccentrica, pallida allo stato fresco e con abbondante citoplasma colmo di numerose granulazioni grossolane. Colorabile in blu-nero con il metodo di Lorrain-Smith-Dietrich, ritenuto elettivo per la sfingomieline, se trattata con gli ordinari solventi dei grassi assume un aspetto di fine reticolo alveolare che le conferisce una apparenza « schiumosa ».

La natura chimica della sostanza tesaurizzata nella cellula Pickeriana, ritenuta lecitina dai primi ricercatori (Siegmund, Pick, Bloom) per il suo alto contenuto in fosfolipidi, fu esattamente identificata con la sfingomieline da Klenk nel 1934.

Secondo Bloom la cellula di Niemann-Pick sarebbe di derivazione reticoloendoteliale, ma Pick ed altri ritengono che essa possa anche derivare da cellule appartenenti ad altri tessuti.

Negli anni più recenti il quadro della malattia è stato distinto clinicamente in una forma infantile di più frequente riscontro, ed in una forma dell'adulto di più rara osservazione. Al contrario della malattia di Gaucher infatti, nella quale prevale la forma cronica dell'adulto mentre la forma infantile è rara, nella MNP è comune la forma infantile mentre è eccezionale quella dell'adulto: di questa sono noti i casi di Glanzmann, di Farber e Thannhauser, di Crocker e Farber, di Videbaek, di

Forsythe, Mc Keown e Neill, ed i casi di Rutishauser, Dusendschon e Pfändler in due fratelli rispettivamente di 29 e 33 anni.

Tipicamente la MNP insorge subdolamente entro il I-II semestre di vita in genere dopo una prima fase di sviluppo normale, con anoressia, disturbi dispeptici, arresto della crescita staturale e ponderale, dimagrimento, emaciazione.

Fin dall'inizio domina la scena clinica un tumore di milza e di fegato duro, indolente, che di frequente raggiunge notevoli dimensioni per cui l'addome si distende contrastando nettamente con le estremità smagrite. Le linfoghiandole superficiali possono essere normali; di regola sono diffusamente ingrossate fino a raggiungere il volume di una grossa nocciola, indolenti, mobili, dure. In alcuni casi è stato notato un aspetto mongoloide con protrusione della lingua (Abt, Bloom, Fisher, Hassin).

Sulla pelle disidratata e cerea compare una pigmentazione bruno giallastra o grigio pallida diffusa o a chiazze più evidente nelle parti esposte del corpo, che può anche assumere l'aspetto di macchie mongoliche.

Thannhauser ha descritto un caso di MNP in cui era presente pigmentazione della mucosa orale. L'autore ritiene che la pigmentazione possa essere dovuta a infiltrazione delle ghiandole surrenali con cellule Pickeriane e quindi con ogni verisimiglianza essere della stessa natura di quella osservabile in casi di morbo di Addison. Del medesimo parere sono Crosca e coll.

Ad onta del fatto che tutte le ghiandole endocrine sono disseminate con cellule di Niemann Pick, eccetto la pigmentazione abnorme della cute non sono stati descritti quadri clinici che lascino pensare a disturbi endocrini.

In un terzo dei casi di malattia si associa una sintomatologia neurologica con arresto dello sviluppo psichico e apatia progressiva sino all'ottusità, perdita delle funzioni motorie con ipotonia generalizzata. I riflessi tendinei sono normali o leggermente aumentati.

In qualche caso è stata descritta sordità progressiva (Thannhauser).

I primi studi sulle alterazioni istologiche della retina si devono a Goldstein e Wexler. Come è noto, nel 60% circa dei casi di MNP l'esame del fondo oculare mette in evidenza la presenza nella regione della macula lutea di una macchia color rosso ciliegia circondata da un alone verde grigiastro. Il visus in tali casi diminuisce con il progredire della malattia sino a che il bambino non reagisce più alla luce.

Le alterazioni oculari, dovute secondo Rientelen all'edema degli strati interni della corioide per azione di sostanze tossiche a genesi degenerativa cellulare, sono ritenute caratteristicamente simili, ma non identiche, a quelle che si riscontrano in pazienti con idiozia amaurotica giovanile.

Secondo Malatesta (cit. da Sbraccia e Varcasia) nella malattia di Tay Sachs a parte il frequente reperto di atrofia papillare, il colorito dell'alone che circonda la macchia rosso ciliegia è di un bianco splendente, differenziandosi pertanto il reperto da quello della MNP; sono però stati descritti (Crosca e coll.) casi certi di MNP in cui esisteva atrofia ottica e l'edema perimaculare era di un colore bianco o biancastro, e quindi una diagnosi differenziale delle due malattie basata sul solo reperto oculare

non può ritenersi significativa. Secondo Rientelen il reperto oculare non è tipico nè dell'una nè dell'altra forma morbosa.

La non infrequente comunanza delle alterazioni oculari, eventualmente associata ad altri sintomi, è da lungo tempo al centro di una dibattuta questione sulla identità patogenetica delle malattie di Tay Sachs e di Niemann-Pick.

È ben noto che accanto ai casi tipici di MNP e di Tay Sachs ne sono stati descritti altri che appaiono come forme intermedie o di passaggio tra l'una e l'altra affezione sia per la incompletezza del quadro clinico caratteristico dell'una o dell'altra forma, sia per la mancanza di qualche sintomo fondamentale mentre a volte sono piuttosto presenti altri sintomi non caratteristici (Jaffé, Corcan, Dienst, Oberling, Hassin, Pittaluga, Van Creveld, Salomone, Bulgarelli e Bruni).

In breve, tali forme intermedie si estrinsecano clinicamente da un mutare ed intrecciarsi dei sintomi cardinali delle due affezioni.

Nel caso descritto da Salomone (1954), ad esempio, relativo ad una bambina di 12 mesi, erano presenti alcuni dati ritenuti tipici della sindrome di Tay Sachs quali la familiarità, l'epoca d'insorgenza, la progressività, l'atonìa muscolare, il reperto oculare, la sintomatologia neurologica e la grave oligofrenia, mentre altri quali la epatosplenomegalia, la iperlipemia, le alterazioni ematiche, la macroadenia, la pigmentazione cutanea non rientravano nel quadro dell'idiozia amaurotica ed inducevano piuttosto ad assegnare l'osservazione alla MNP; per ambedue difettava però il fattore razziale e per la MNP mancavano soprattutto le caratteristiche cellule schiumose ricercate nel midollo osseo e negli organi parenchimatosi e linfatici.

Bulgarelli e Bruni (1959) hanno descritto un caso relativo ad una bambina di 18 mesi che presentava un quadro atipico di idiozia amaurotica con presenza da un lato di alcuni elementi in comune con la MNP in base ai quali il caso descritto poteva essere considerato una forma di passaggio fra l'una e l'altra affezione, e dall'altro di alcune altre manifestazioni che non si ritrovano in queste due malattie e che conferivano al caso un aspetto del tutto particolare.

L'esistenza di tali forme intermedie è stata invocata da alcuni autori a sostegno di una teoria secondo la quale le malattie di Tay Sachs e di Niemann-Pick non sarebbero due entità patologiche distinte, ma la prima sarebbe una parziale manifestazione della seconda e quindi entrambe espressioni diverse di una medesima affezione (Jaffé, Dienst, Oberling, Corcan, Salomone, Bulgarelli e Bruni e altri).

Tale teoria troverebbe conferma nelle ricerche di Baumann, Klenk, Scheidegger, Epstein i quali avrebbero dimostrato l'identità delle lesioni anatomopatologiche e dei lipidi tesaurizzati nelle due lesioni, ed in quelle di Sachs (cit. da Salomone) il quale avrebbe rilevato in entrambe le affezioni le medesime deviazioni del metabolismo lipidico giungendo ad affermare che la differenza è soltanto di ordine quantitativo il danno essendo localizzato principalmente nel sistema nervoso centrale e nell'occhio nella Tay Sachs ed in questi organi più tutto l'organismo in generale ed i parenchimi in particolare nella MNP; dal variare dell'estensione dei depositi lipidici si creerebbero le diverse forme miste o intermedie.

La questione allo stato attuale non può dirsi definitivamente risolta e tale teoria

unicista non è universalmente accettata. Thannhauser (cit. da Sbraccia e Varcasia) ha infatti più volte confermato le ricerche di Klenk secondo le quali nella malattia di Tay Sachs a differenza della MNP si avrebbe accumulo, in sede quasi prevalentemente cerebrale, di un particolare « cerebroside X » contenente acido neuraminico con acidi grassi, sfingomieline e galattosio e pertanto diverso dalla sfingomielina. La compartecipazione alla tesaurosi sfingomielinica, nella MNP, delle cellule parenchimali comprese le cerebrali e le retiniche, sarebbe sufficiente a spiegare l'analogia sintomatica tra le due forme morbose che pertanto secondo l'autore andrebbero considerate distintamente dal punto di vista patogenetico.

Il decorso della MNP è generalmente afebrile, ma non mancano osservazioni in cui era presente febbre alta (Schaferstein).

Dall'insorgenza dei primi sintomi la malattia progredisce rapidamente: la grave compromissione delle funzioni epatiche oltre quella di altri organi, ed i fatti settici intercorrenti, portano generalmente a morte i piccoli pazienti entro il primo biennio di vita.

Per la rarità dei casi di malattia accertati in vita, sono molto scarsi e non sempre completi i dati relativi alle indagini di laboratorio. Sulla base di quanto è finora noto può affermarsi che solitamente, a dispetto della enorme quantità di sfingomielina tesaurizzata negli organi e messa in evidenza con indagini istochimiche qualitative e quantitative, si riscontra raramente un corrispondente aumento di essa nel sangue (Crocker e Farber, Lamy e coll., Thannhauser ed altri); l'iperlipemia non è costante, i fosfolipidi ed i lipidi totali sono stati trovati infatti raramente aumentati, più frequentemente a valori normali e anche al di sotto della norma (Thannhauser, Benotti e Reinstein, Crocker e Farber ed altri). Normale o soltanto leggermente aumentato (Sobotka e coll., Hamburger) il colesterolo totale; il rapporto colesterolo-esteri del colesterolo può essere normale o invertito.

Hastrup e Videbaek hanno trovato valori serici normali di fosforo, calcio, albumina e globuline, fosfatasi alcaline, ed aumento marcato delle fosfatasi acide, ma le fosfatasi alcaline ed acide dosate nel sangue sono state trovate normali da Denys e coll. e da Crocker e Farber.

Studi di Baumann sul metabolismo proteico, carboidrato e minerale non hanno mostrato deviazioni significative dalla norma.

La proteinemia totale è normale o diminuita ma non in maniera significativa (Crocker e Farber) relativamente al grave stato di decadimento organico generale.

Sono state trovate normali le curve da carico orale di glucosio e quelle di ipercolesterinemia, ma lo studio delle curve di iperlipemia ha spesso mostrato una forte diminuzione della tolleranza ai grassi (Denys e coll.).

La glicemia è normale. Sono state trovate aumentate la sideremia (Crosca e coll.) ed il valore dell'indice emolitico (Crosca e coll., Dina, Crocco).

I tests di funzionalità epatica nei 18 pazienti di Crocker e Farber erano normali, ma esami epatobiologici di Denys e coll. hanno messo in evidenza gravi alterazioni strutturali del tessuto epatico che risultava costituito quasi esclusivamente da cellule ipertrofizzate con aspetto spongocitario: alcune cellule, sia pure a struttura modi-

ficata, mostravano una chiara appartenenza a quelle del parenchima epatico; altre, di dimensioni più considerevoli (30-50 micron) a protoplasma molto vacuolizzato, ricordavano le tipiche cellule di Niemann-Pick; altre ancora presentavano un aspetto intermedio.

Dal punto di vista ematologico la malattia è caratterizzata da anemia ipocromica a volte modesta a volte spiccata (Hb 45-80%; globuli rossi 1.500.000-3.900.000) con presenza eventuale di aniso e poichilocitosi.

Il numero dei globuli bianchi è aumentato nel 50% dei casi (12.000-20.000 e sino a 88.000 -Dienst-), nei rimanenti è normale o anche diminuito (sino a 1.200-Crocco-); la formula leucocitaria mette in evidenza in alcuni casi aumento dei granulociti neutrofili, in altri dei linfociti e dei monociti in seno ai quali è stata frequentemente dimostrata la presenza di numerosi vacuoli protoplasmatici (Bloom, Baty e coll., Poncher, Crocker e Farber, Crocca e coll. ed altri). La percentuale di tali elementi linfomonocitari vacuolati è generalmente modesta ma può arrivare sino al 75% (Wascowitz); i vacuoli (0,5-1 micron di diametro) di natura verisimilmente lipidica, si rinvengono riuniti in gruppi da 1 a 2 e sino a 15-20 per ogni elemento cellulare, arrivando talvolta a distendere la membrana cellulare e a spostare il nucleo.

Eccezionalmente possono rinvenirsi in circolo eritroblasti ed emazie punteggiate ed è anche possibile il riscontro nel sangue periferico delle caratteristiche cellule Pickeriane (Baty e coll., Poncher, Winter, Sbraccia e Varcasia); rarissima è la policromasia (Fisher).

Le prove di diatesi emorragica e di fragilità osmotica e meccanica possono presentare deviazioni dalla norma (Crocker e Farber, Crocco). Il numero delle piastrine è generalmente normale, ma in alcuni casi può essere diminuito (Winter, Crocca e coll.).

Il quadro più comune del mielogramma, sulla base delle rare descrizioni che ne sono state fatte, è generalmente rappresentato (Crocco, Crocca e coll., Sbraccia e Varcasia) da una serie granuloblastica normo o iperplastica con alta quota di metamielociti. La curva di maturazione è per lo più normale ma può essere inibita ed in tal caso l'inibizione appare localizzata all'altezza dei promielociti e dei metamielociti. La serie eritroblastica può apparire normale o iperplastica. I megacariociti risultano normali; aumentate le cellule reticolari, i monociti, le plasmacellule, gli emoistioblasti.

Caratteristico e di importantissimo valore diagnostico il reperto delle tipiche cellule di Niemann Pick presenti in diversa percentuale (3-15%).

Nel caso, invero raro, descritto da Crocco, l'esame del puntato midollare mostrava una marcata iperanaplasia megaloblastica mentre gli elementi della serie normoblastica erano ridotti ad una minima percentuale; la serie granuloblastica era scarsamente rappresentata senza caratteri di atipia, eccettuata una netta impronta istioide degli elementi che la componevano, però con ritmo maturativo ritardato. Era inoltre presente marcata iperplasia degli elementi istioretilcolari a protoplasma piuttosto abbondante senza tendenza ad una differenziazione verso elementi simil ematici.

Ad onta delle lesioni midollari, le alterazioni scheletriche rilevabili radiologicamente sono poco frequenti, ma ciò potrebbe essere dovuto (Crosca e coll.) al fatto che sovente la malattia viene esaminata in una fase precoce quando tali lesioni non hanno avuto ancora il tempo di manifestarsi.

È stata descritta osteoporosi a carico del cranio e delle ossa lunghe (Denys e coll., Baumann, Crocker e Farber, Videbaek, Crosca e coll., Crocco ed altri). Denys, Poncher e Crocco hanno dimostrato aree multiple e disseminate di riassorbimento nelle regioni ossee metafisarie. Ritardo nella maturazione scheletrica è stato rilevato da Freudenberg e Videbaek.

L'accumulo negli alveoli di cellule schiumose e nei setti di lipoidi, conferisce radiologicamente ai polmoni un aspetto simil miliarico in un'alta percentuale di casi di MNP (Bloom, Baty, Freudenberg, Baumann, Klenk, Scheidegger, Pfändler, Videbaek, Sbraccia e Varcasia ed altri). Sono anche state rilevate, ma più raramente, infiltrazioni più estese a tipo pneumonico (Wascowitz).

Nell'espettorato a volte si rinvencono cellule Pickeriane.

La diagnosi di MNP si pone con certezza sulla base del reperto delle caratteristiche cellule nel puntato splenico o midollare o sull'esame istologico di un linfonodo ingrossato e viene confermata dalla identificazione della sfigomieline nella sostanza tesaurizzata.

La diagnosi differenziale dovrà tener conto delle affezioni della prima infanzia in cui è presente epatosplenomegalia e cachessia progressiva e quindi della lues, delle anemie familiari ed eritroblastiche e soprattutto della malattia di Gaucher.

La prognosi è infausta, l'esito abituale essendo la morte entro il primo biennio di vita, ma va peraltro tenuta presente la rara possibilità di casi a decorso subcronico.

La terapia è puramente sintomatica essendosi dimostrati incapaci d'arrestare il fatale decorso della malattia gli schemi sino ad oggi proposti ed attuati (splenectomia, irradiazioni, cortisonici, insulina, ACTH, estratti epatici, vitamine).

Per la rarità dell'affezione, per le incertezze nei moventi etiopatogenetici ad essa relativi ancor oggi esistenti, al fine di apportare un ulteriore contributo alla conoscenza della complessa sindrome, ci è sembrato interessante riferire su di un caso di MNP venuto alla nostra osservazione. Esso è il IV descritto in Italia in cui sia stata posta in vita una diagnosi di certezza.

Francesca A., di mesi 8, da Chiusa Sclafani (Palermo). Gentilizio negativo per lues, tubercolosi, malattie del ricambio e del sangue, sospetto per malattie nervose essendo uno zio materno morto all'età di 23 anni in un Ospedale Psichiatrico.

Genitori consanguinei (padre I cugino dei nonni materni i quali a loro volta erano figli di fratelli, fig. 1), siciliani, viventi ed apparentemente sani. Padre di anni

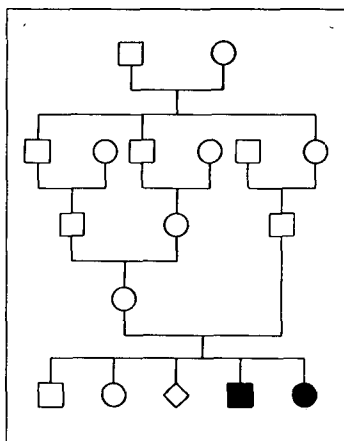


Fig. 1

43 ferroviere. La madre di anni 34, casalinga, ha avuto cinque gravidanze di cui la terza interrotta da aborto spontaneo al III mese, le altre condotte regolarmente a termine e seguite da parti eutocici. Dei figli il I ed il II godrebbero in atto buona salute. Il III morì all'età di 4 mesi. La madre riferisce che questo piccolo, dopo un primo breve periodo di crescita regolare, avrebbe presentato arresto dell'accrescimento, e che avrebbe mostrato ritardo nello sviluppo psichico, pigmentazione abnorme della cute, progressivo aumento di volume dell'addome.

Dalla sintesi dei dati raccolti dal medico curante da noi interrogato, risulta che il piccolo infermo si era accresciuto regolarmente per i primi due mesi di vita, e quindi aveva presentato un arresto nell'accrescimento ponderale. L'esame obiettivo metteva in evidenza accrescimento ponderale inferiore alla norma (peso Kg. 4.600); edema palpebrale e scrotale; cranio tabe e ingrossamento delle epifisi distali; cifosi ad arco e rosario rachitico condrocostale; solco di Harrison; fegato a tre dita dall'arco costale di consistenza parenchimatosa aumentata; milza di consistenza aumentata a tre dita dall'arco costale. Esami di laboratorio effettuati: Intradermoreazione alla tubercolina: negativa; Urine: nulla di patologico; Gl. rossi 4.080.000, Hb 70, V.G. 0,65; Gl. bianchi: 7.000 di cui 44 neutrofili e 56 linfociti; Reazioni sierologiche per la lue: negative; Xgrafia del torace: rinforzo della trama ilare bilaterale. Sopravvenuta broncopolmonite fu istituita terapia con streptomina e penicillina che per altro non evitò l'exitus.

La nostra inferma è relativa all'ultima gravidanza. Pesava alla nascita Kg. 3.600. Compì i primi atti fisiologici in epoca e con modalità normali. Emise il meconio nelle prime 24 ore di vita e perdette il cordone ombelicale in V giornata. Non apprezzabile ittero neonatale. Ebbe allattamento materno in modo esclusivo ed irregolare sino al IV mese, quindi, per ipogalattia materna, misto con latte vaccino in polvere.

La madre riferisce che la piccola si sarebbe accresciuta sempre stentatamente e che lo sviluppo psichico sarebbe sempre stato piuttosto deficiente. Sin dai primi mesi di vita è stata notata abnorme ampiezza dell'addome e presenza di disturbi dispeptici. Non ha ancora i primi denti; non si regge a sedere.

Esame obiettivo

Peso Kg. 6.700 (pari al peso di 6 mesi); Statura cm. 45 (pari a quella di 6 mesi); Circonferenza cranica cm. 45, toracica cm. 42, addominale cm. 46.

Facies poco espressiva. Non partecipa all'ambiente. Aspetto poco vivace. Pallore notevole della cute e delle mucose visibili, stato della nutrizione scadente, turgore abbassato, pannicolo adiposo sottocutaneo scarsamente rappresentato. Meso e microadenia inguinale, ascellare e laterocervicale. Muscoli ipotonicità ed ipotrofici.

Scheletro: si nota la presenza di rosario condrocostale, evidente solco di Harrison, cifosi ad arco dorso lombare; fontanella anteriore ossificata; tendenza all'equinismo di entrambe le estremità inferiori più marcata a destra.

Sulle regioni cutanee dorsali si notano numerose macchie disposte asimmetricamente di grandezza da una lenticchia al palmo di una mano ed anche più, di forma

irregolarmente rotondeggiante, di colorito grigio ardesiaco. Il contorno della macchia in qualche punto è netto, in altri sfuma nelle parti circostanti; nella regione glutea e addominale e sulla faccia esterna delle cosce confluiscono formando delle chiazze molto estese (fig. 2). Tali macchie non sono nè rilevate nè desquamanti e sotto la pressione non si ha modificazione della colorazione abnorme. Temperatura 37°; Polso 140; Respiro 33.

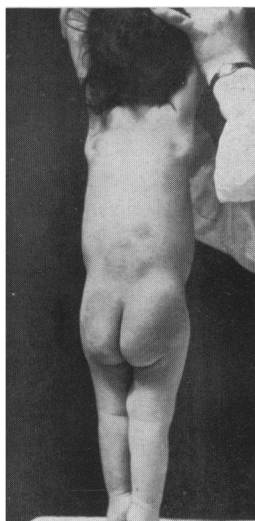


Fig. 2



Fig. 3

fiorire in basso a 4 cm. dall'arco costale lungo l'ascellare media. Fegato di consistenza parenchimatosa aumentata a superficie liscia e margine acuto, in alto al V spazio sull'emiclaveare, in basso a 4 cm. dall'arco costale sulla papillare prolungata (fig. 3).

Sistema nervoso: Stato di apatia. Attenzione torpida. Ipomimia facciale e gesticolare. La piccola non si interessa all'ambiente, non si scuote ai rumori, non sorride alla mamma. Non ancora le prime espressioni verbali. Decubito indifferente. La bambina non regge il capo, non si regge a sedere, non punta i piedi. Motilità attiva pressochè assente. Tono e forza muscolare marcatamente ridotti. Riflessi tendinei e periosteali normali. Riflessi cutanei, vasomotori, oculari e pupillari normali. Normale la sensibilità dolorifica. Assenti il fenomeno di Chwostek, Lust e Trousseau.

Esami di laboratorio

1. Intradermoreazione alla tubercolina (1/1000): negativa.
2. Urine: Peso specifico: 1019; albumina: tracce minime; mucina: assente; acetone: assente; glucosio: assente; urea: 18%; pigmenti biliari: assenti; urobilina: aumentata; sedimento: 2-4 piociti per campo.
3. Reazioni di Wassermann, Citochol, Kahn: negative.
4. Test di Sabin: negativo.
5. Sedimentazione emazie: dopo 1h: 4, dopo 2h: 12; I. K.: 5.

6. Bilirubinemia diretta: negativa; Indiretta: mg. 0,30%.
7. Proteinemia totale: gr. 6,9%.
8. Glicemia a digiuno: gr. 0,90%.
9. Colesterolemia: totale mg. 1,30^o/_{oo}; libera mg. 0,47^o/_{oo}; esterificata mg. 0,83^o/_{oo}.
10. Azotemia: gr. 0,30%.
11. Esame emocromocitometrico: Gl. rossi 2.950.000, Hb (Sahli) 50%, V.G.o, 86; Gl. bianchi 11.600 di cui p.neutrofilo 59, linfociti 34, eosinofili 3, monociti 4(%); reticolociti 6^o/_{oo}; piastrine 290.000 mmc.
12. Emoglobina fetale (Singer e Chernoff): 2,80%.
13. Mielogramma (eseguito su 1000 elementi):

Emocitoblasti	2
Mieloblasti pro neutrofilo	83
Promielociti neutrofilo	96
Miclociti neutrofilo	54
Metamielociti	108
Totale granuloblasti	343
Polimorfonucleati neutrofilo	236
Proeritroblasti	4
Eritroblasti basofili	36
Eritroblasti policromatofili	48
Eritroblasti ortocromatici	4
Totale eritroblasti	92
Linfociti	52
Monociti	20
Cellule istiodi grandi	156
Cellule istiodi piccole	101
Quoziente granuloeritroblastico	3,72
Indice di maturazione granuloblastica	1,1
Indice di maturazione eritroblastica	0,76
Megacariociti	0,5

Su circa 1000 elementi cellulari si rinviene 1 cellula schiumosa di Niemann-Pick (fig. 4).

14. Radiografia cranio: non segni di lesioni ossee diffuse o a focolaio a carico della teca e del tavolato cranico. Sella turcica di aspetto regolare.

15. Radiografia torace: nulla alla gabbia toracica. Normale trasparenza del parenchima polmonare dei due emitoraci. Diaframma ben mobile; seni costofrenici liberi. Cuore e grossi vasi normali.

16. Esame fondo oculare (Prof. Sapuppo): subatrofia dei nervi ottici; regione maculare occupata da una chiazza di colorito bianco verdastro sporco al cui centro spicca la fovea di colorito rossastro molto scuro.

Si tratta, in sintesi, di una bambina dell'età di 8 mesi figlia di genitori consanguinei, un fratello della quale, morto a 4 mesi di vita, aveva presentato ipoevoluzione somatico e psichico, pigmentazione abnorme della cute, epatosplenomegalia,

una malattia che a detta della madre presentava sintomi identici a quelli della nostra inferma.

Sin dai primi giorni di vita l'inferma soffrì di disturbi dispeptici e presentò accrescimento e sviluppo psichico inferiori alla norma.

Obbiettivamente è stato rilevato un grado notevole di ipoevolutismo fisico con decadimento delle condizioni generali organiche, pigmentazione abnorme della cute, micro e mesoadenia generalizzata, epatosplenomegalia di grado notevole, alterazioni

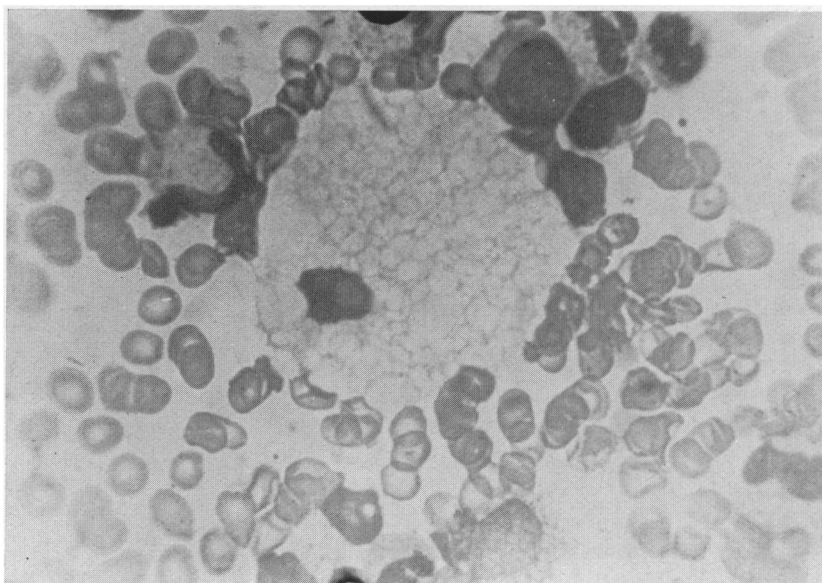


Fig. 4

del sistema nervoso caratterizzate da riduzione notevole della motilità attiva, del tono e della forza muscolare, ipoevolutismo psichico, lesioni oculari consistenti in subatrofia dei nervi ottici e presenza nella regione maculare di una chiazza color bianco verdastro sporco al cui centro spiccava la fovea di colorito rossastro scuro.

Dal punto di vista ematologico il caso è apparso caratterizzato da anemia ipocromica e lesioni midollari. L'analisi del mielogramma ha mostrato infatti riduzione degli emocitoblasti, lieve aumento delle cellule granuloblastiche con prevalenza delle fasi immature, aumento dei polimorfonucleati neutrofili, riduzione notevole delle cellule eosinofile, riduzione degli eritroblasti con prevalenza delle fasi immature, riduzione notevole del numero dei linfociti, notevole aumento delle cellule istioidi con prevalenza di quelle grandi secondo Rohr. Fra le cellule istioidi si notava un considerevole numero con protoplasma molto ampio, sottile e reticolare e circa l'1% a tipo di Niemann Pick.

La colesterolemia era normale.

A distanza di 20 giorni dalla nostra osservazione, la piccola decedeva presso il proprio domicilio.

L'insieme dei dati anamnestici e dei rilievi obbiettivi, la coesistenza di epato-splenomegalia, alterazioni cerebrali ed oculari, indirizzano alla diagnosi di tesaurismosi ed in particolare alla malattia di Niemann-Pick; il reperto mielobiotico delle tipiche cellule schiumose di Niemann-Pick, il decorso e l'esito del processo morboso, ci consentono di confermare questa diagnosi.

L'aver osservato la malattia a tipo familiare (in due germani figli di genitori consanguinei), ci porta a discutere la questione della ereditarietà.

Poichè la comparsa familiare e la consanguineità dei genitori è stata riscontrata in altri casi descritti nella letteratura, appare fondato il sospetto che la malattia si determini su base ereditaria per la presenza della doppia dose del carattere morboso.

Rimane però aperta una questione di cui abbiamo già enunciato i termini: è possibile riconoscere l'eterozigote?

Abbiamo già detto che nei familiari sani è stata riscontrata da Pfändler la presenza di microsintomi caratterizzati da alterazioni del ricambio fosfolipidico e che questi reperti sono stati confermati da Denys; stando a questi dati apparirebbe fondata l'ipotesi che si possa trattare di un carattere semidominante, cioè con manifestazioni lievi nell'eterozigote e malattia conclamata nell'omozigote.

Ammettendo questo tipo di trasmissione ereditaria, può parimenti essere accettata l'ipotesi di Crosca che cioè la malattia per aumentata espressività del gene possa presentarsi anche in eterozigoti e che pertanto l'eterozigote possa presentarsi come semplice microsintomo in individuo per il resto sano o addirittura come ammalato (eterozigote maggiormente espresso) mentre nell'omozigote si determina sempre la malattia.

Nella patologia ematologica abbiamo del resto la certezza dell'esistenza di simili tipi di trasmissione ereditaria come per esempio per la talassemia, la drepanocitosi e l'ipoconvertinemia.

Abbiamo parimente detto delle obiezioni mosse addirittura ai dati di Pfändler da parte di Thannhauser e di Hanhart.

Negando l'esistenza dei microsintomi nell'eterozigote (in verità nei dati raccolti da Pfändler fra i familiari di individui affetti da MNP risultava dalla valutazione statistica rispetto ai valori normali un aumento degli acidi grassi e del fosforo inorganico del sangue ma i valori degli acidi grassi superavano solo in un caso su sedici quelli più alti del normale ed i valori di fosforo inorganico superavano in otto su dieci casi quelli più alti del normale) non rimane che ammettere la presenza di un carattere recessivo semplice monomero.

Qualunque sia la vera delle due ipotesi suddette (carattere semidominante o recessivo) può ammettersi che la MNP sia la conseguenza dello stato omozigotico di un carattere ereditario che nella doppia dose determina un effetto subletale.

Lo studio dell'albero genealogico della nostra paziente (familiarità, consanguineità dei genitori) depone per il suddetto tipo di trasmissione ereditaria.

Lo studio più attento ed esteso dei familiari di altri casi di MNP chiarendo il problema dei portatori di microsintomi potrà stabilire se si tratta di carattere semi-dominante o recessivo.

Riassunto

Viene descritto un caso di malattia di Niemann-Pick, il quarto osservato in Italia e diagnosticato in vita. In tale caso può ammettersi la trasmissione ereditaria in soggetto omozigote, ma mentre pare certo questo tipo di trasmissione, rimane ancora da stabilire se si tratta di un carattere semidominante o recessivo.

Bibliografia

- ABT A. F., BLOOM W.: Essential lipid histiocytosis (type Niemann-Pick). *J.A.M.A.*, 90, 2076 (1928).
- BARCLAY M., CALATHES N., DARGEON H. W.: Plasma lipoprotein in the lipidoses. *A.M.A.J. Dis. Child.*, part II, 97, 719 (1959).
- BATY J. M.: Lipoid histiocytosis (Niemann's disease). *Am. J. Dis. Child.*, 39, 573 (1930).
- BAUMANN T., KLENK E., SCHEIDEGGER S.: Niemann-Pick'sche Krankheit. *Ergebn. allg. Path. u. path. Anat.*, 30, 183 (1936).
- BERMAN S. L.: Lipoid histiocytosis (Niemann-Pick disease). *Am. J. Dis. Child.*, 36, 102 (1928).
- BLOOM W.: Splenomegaly (type Gaucher) and lipid histiocytosis (type Niemann). *Am. J. Path.*, 1, 595 (1925).
- : The histogenesis of essential lipid histiocytosis (Niemann-Pick disease). *Arch. Path.*, 6, 827, 1928.
- BRAHN B., PICK L.: Chemical analysis of the spleen in lipid cell splenohepatohegaly (Niemann-Pick). *Klin. Wchnschr.*, 6, 2327 (1927).
- BULGARELLI R., BRUNI R.: Ricerche in un interessante caso di malattia di Tay Sachs. *Ann. Isnardi di auxologia norm. e patologica*, 6, 155 (1959).
- CRAIG J. M.: Hale colloidal-iron procedure in certain metabolic storage diseases. *Lab. Invest.*, 5, 62 (1956).
- CROCCO G.: Su di un caso di malattia di Niemann-Pick. Osservazioni su talune particolarità di morfologia midollare. *La Pediatria*, 59, 710 (1951).
- CROCKER A. C., FARBER S.: Niemann-Pick disease: a review of eighteen patients. *Medicine*, 37, 1 (1958).
- CROSCA A., RECUPERO C., BLANDINO G.: Il quadro emato-midollare, radiologico ed oculare nella lipoidosi fosfatidica di Niemann-Pick. *La Pediatria*, 64, 797 (1956).
- DENYS P., THERASSE Y., MALBRAIN H., CORBEEL L.: Contribution à l'étude de la lipidose de type Niemann-Pick. *Acta Paed. Belg.*, 9, 233 (1955).
- DINA M. A.: La malattia di Niemann-Pick. Quadro endocrino e interferenze con le splenoepatopatie fibrosclerotiche. *La Clin. Ped.*, 32, 329 (1950).
- FISCHER C. F.: Niemann-Pick's disease with leukemoid blood reaction. *Arch. Pediat.*, 49, 574, (1932).
- FORSYTHE W. I., MC KEOWN E. F., NEILL D. W.: Three cases of Niemann-Pick's disease in children. *Arch. Dis. Child.*, 34, 406 (1959).
- FREUDENBERG E.: Klinische Beobachtungen und Untersuchungen an einem Zwillingsspaar mit Niemann-Pick'scher Krankheit. *Zschr. Kinderh.*, 59, 313 (1938).
- HANHART E.: Die Schweizerfälle von Splenohepatomegalie (Niemann-Pick). *Ac. Gen. Med. Gem.*, 5, 294 (1956).
- HASTRUP B., VIDEBAEK A.: Acid phosphatase in Niemann-Pick's disease and therapeutic experiment with cortisone. *Ac. Med. Scand.*, 149, 287 (1954).
- HESS J.: Niemann Pick's disease. *Am. J. Dis. Child.*, 36, 1068 (1928).
- PANSKY B., LEE R.: Niemann-Pick disease in a boy of 16 months. *J. of Ped.*, 51, 290 (1957).

- PFÄNDLER U.: La manifestation hétérozygote et homozygote de certains troubles du métabolisme (Porphyrie chronique, cystinose, Maladie de Niemann-Pick). *Jour. Génétique Humaine.*, 5, 248 (1956).
- : La maladie de Niemann-Pick dans le cadre des lipoidoses. *Schweiz. Med. Wschr.*, 76, 1128 (1946).
- PONCHER H. G.: Lipoid histiocytosis (Niemann-Pick's disease). *Am. J. Dis. Child.*, 42, 77 (1931).
- RINTELEN F.: Die Histopathologie der Augenhintergrundsveränderungen bei Niemann-Pickscher Lipoidosen. *Arch. Augenh.*, 109, 332 (1936).
- SALOMONE P.: Le sindromi di Niemann-Pick e di Tay Sachs. *Minerva Pediatrica*, 6, 90 (1954).
- SBRACCIA C., VARGASIA E.: Malattia di Niemann-Pick. Descrizione di un caso. *Minerva Pediatrica*, 11, 87 (1959).
- SCHAFFERSTEIN S. S.: Die Pick-Niemann'sche Krankheit. *Acta Paediat.*, 10, 523, 1931.
- SOBOTKA H., EPSTEIN E. Z., LICHTENSTEIN L.: The distribution of lipoid in a case of Niemann-Pick's disease associated with amaurotic family idiocy. *Arch. Path.*, 10, 677 (1930).
- THANNHAUSER S. J.: Lipidoses. Oxford University Press. New York, 1950.
- TINGEY A.: The results of glycolipid analysis in certain types of lipidosis and leucodystrophy. *J. of Neurochem.*, 3, 230 (1959).
- VIDEBAEK A.: Niemann-Pick's disease. Acute and chronic type? *Acta Paediat.*, 37, 95 (1949).
- : Another case of Niemann-Pick's disease observed in Denmark. *Acta Paediat.*, 41, 355 (1952).
- WINTER S. J.: Lipoid Histiocytosis (Niemann-Pick type). *Am. J. Dis. Child.*, 43, 1150 (1932).

RÉSUMÉ

On décrit ici un cas de maladie de Niemann-Pick, le quatrième observé en Italie et diagnostiqué le sujet étant encore vivant. En ce cas on peut admettre la transmission héréditaire dans

un sujet homozygote, mais, tandis que ce type de transmission semble assuré, on doit encore établir s'il s'agit d'un caractère semidominant ou récessif.

SUMMARY

A case of Niemann-Pick disease is reported. This is the fourth described in Italian literature and diagnosed during life. In this case hereditary transmission in homozygous individual is admitted; it is uncertain whether the character behaves as semidominant or recessive.

ZUSAMMENFASSUNG

Man beschreibt ein Fall von Niemann-Pick Krankheit, der vierte in Italien beobachtet und während des Lebens diagnostiziert. Man kann in diesem Fall die erbliche Übertragung in einem homozygoten annehmen. Es bleibt aber noch festzustellen ob es sich um einen semidominanten oder rezessiven Charakter handelt.