

100. T. LUCHERINI, E. CECCHI, L. SCHIAVETTI. — **Artrosi e ormone somatotropo.**

**Riassunto.** — Una corrente attuale del pensiero medico tende a respingere la classica concezione dell'artrosi come malattia da usura e considera la lesione cartilaginea iniziale non già di tipo degenerativo ma di natura iperplastico-ipertrofica. In accordo con tale veduta si prospetta oggi un possibile ruolo dell'ipofisi anteriore nel preparare il terreno allo sviluppo dell'artrosi.

Con lo scopo di contribuire alla delucidazione di tale ipotesi gli Autori hanno proceduto a due ordini di ricerche:

— lo studio delle alterazioni provocabili con la somministrazione di ormone somatotropo nella cartilagine d'incrostazione e di coniugazione nella cavia e in quella auricolare nel coniglio;

— lo studio del ricambio fosforico negli artrosici (in base al presupposto che la fosforemia costituisce un indice dell'attività somatotropa preipofisaria).

A carico del tessuto cartilagineo sono state osservate alterazioni caratteristiche, concernenti la sostanza fondamentale (spiccata iperplasia), le cellule (distribuzione anomala, fenomeni regressivi citoplasmatici e nucleari), l'osteogenesi midollare. Si è dimostrato un rapporto diretto fra entità delle lesioni istologiche e durata del trattamento. La comparsa delle lesioni è stata inibita con la somministrazione contemporanea di ACTH o di cortisone.

La fosforemia e l'attività fosfatasica nel siero degli artrosici sono risultate superiori alla norma nel 50% del totale dei pazienti (complessivamente in numero di 203), con una percentuale massima di valori abnormi nella 5<sup>a</sup> o 6<sup>a</sup> decade di vita, ossia in coincidenza dell'epoca tipica di insorgenza della malattia.

Accertata la verosimiglianza e l'importanza di una iperattività somatotropa nel determinismo della malattia artrosica se ne discute il meccanismo patogenetico.

Sulla base delle esperienze eseguite con la somministrazione contemporanea di ormone somatotropo e di ormoni antireumatici, viene infine postulato il possibile significato della terapia idrocortisonica nell'artrosi.

**Résumé.** — Un courant actuel de la pensée médicale tend à s'opposer à la conception classique de l'arthrose comme maladie d'usure et à la considérer comme une lésion cartilagineuse initiale qui ne serait pas du

type dégénératif mais de nature hyperplastique et hypertrophique. En accord avec cette hypothèse on suppose aujourd'hui que l'hypophyse antérieure ait un rôle dans la préparation du terrain où se développera l'arthrose.

C'est dans l'intention d'éclairer cette hypothèse que les auteurs ont effectué deux ordres de recherches :

— L'étude des altérations qu'il est possible de provoquer par l'administration de l'hormone somatotrope dans le cartilage d'incrustation et de conjonction chez le cobaye et dans celle auriculaire chez le lapin.

— L'étude des échanges phosphoriques chez les malades d'arthrose se basant sur la présupposition que la phosphorémie est un index de l'activité somatotrope pré-hypophysaire.

En ce qui concerne le tissu cartilagineux on a observé des altérations caractéristiques de la substance fondamentale (hyperplasie marquée), des cellules (anomalie dans la distribution, phénomènes cytoplasmiques et nucléaires régressifs), de l'ostéogénèse de la moëlle. Un rapport direct entre la gravité des lésions histologiques et la durée du traitement a été démontré. On a empêché la production des lésions par l'administration simultanée d'ACTH ou de cortisone.

La phosphorémie et l'activité phosphatasique dans le sérum des malades d'arthrose ont dépassé la normalité chez le 50% de l'ensemble des malades (qui étaient en tout 203), avec un pourcentage maximum de valeurs abnormes dans la 5e et la 6e décade de la vie, c'est-à-dire en coïncidence avec l'époque typique de la déclaration de la maladie.

Après s'être assuré de la vraisemblance et de l'importance d'une hyper-activité somatotrope comme élément déterminant de la maladie arthrosique on en discute le mécanisme pathogénétique.

Sur la base des expériences faites en administrant simultanément l'hormone somatotrope et les hormones anti-rhumatismales, on postule enfin le sens que peut avoir la thérapeutique hydrocortisonique dans l'arthrose.

**Summary.** — The classic conception of arthrosis as a degenerative disease is rejected by one school of medical thought. The initial cartilaginous lesion is considered instead to be of a hyperplastic-hypertrophic nature, and not degenerative in type. In accordance with this view, the possible role played by the anterior pituitary in preparing the way for the development of arthrosis has been given attention.

As a contribution to the clarification of this hypothesis, the present writers proceeded along two lines of research :

1) a study of the changes that may be provoked by administration

of the somatotrophic hormone in superficial and joint cartilages of the guinea-pig, and in the auricular cartilage of the rabbit;

2) a study of phosphoric exchange in arthrosic patients (based on the premise that phosphoraemia constitutes an index of pre-pituitary somatotrophic activity).

As regards cartilaginous tissue, characteristic changes were observed in relation to the basic substance (marked hyperplasia), the cells (anomalous distribution, cytoplasmic and nuclear regressive phenomena) and medullary osteogenesis. A direct relation was demonstrated between elements of the histological lesions and length of treatment. The appearance of the lesions was inhibited by simultaneous administration of ACTH or cortisone.

Phosphoraemia and phosphatase activity in the serum of arthrosic patients were reported to be higher than normal in 50% of cases (numbering 203 in all), with a maximum percentage of abnormal values in the 5th. and 6th. decades of life, that is, related to the typical period of appearance of the disease.

The likelihood and importance of somatotrophic hyperactivity in the determination of arthrosis having thus been ascertained, the pathogenetic mechanism is discussed.

Finally, on the basis of the experiments carried out by simultaneous administration of somatotrophic hormone and of anti-rheumatic hormones, the possible significance of hydrocortisone treatment of arthrosis is considered.

**Zusammenfassung.** — Eine Strömung der medizinischen Wissenschaft neigt heute dazu, die klassische Auffassung der Arthrosis als eine von Abnutzung herrührende Krankheit abzulehnen und die Anfangsverletzung der Cartilagine weniger als Degenerationserscheinung als vielmehr als eine Erscheinung hyperplastisch-hypertrophischer Natur zu betrachten. In Uebereinstimmung mit dieser Ansicht wird heute auf die mögliche Rolle der vorderen Hypophyse bei der Vorbereitung des Terrains für die Entwicklung der Arthrosis hingewiesen.

Um zur Aufhellung dieser Hypothese beizutragen, haben die Verfasser ihre Forschungsarbeit in zwei Richtungen geführt und zwar wurden einmal die Veränderungen untersucht, die mittels Gaben von somatotropischem Hormon in den krustenbildenden Cartilagine sowie in den Cartilagine der Gelenke bei Meerschweinchen und in den Cartilagine des äusseren Ohrs bei Kaninchen hervorgerufen werden können. Untersucht wurde ferner der Phosphorstoffwechsel bei an Arthrosis erkrankten Pa-

tienten (aufgrund der Annahme, dass die Phosphoremie ein Index für die somatotropische Prähypophysentätigkeit ist).

Bei dem Gewebe der Cartilaginees wurden charakteristische Veränderungen beobachtet, die die Grundsubstanz (deutliche Hyperplasia), die Zellen (anomale Verteilung, Rückbildung des Cytoplasmas und des Zellkerns), und die Verknöcherung des Marks betreffen. Eine direkte Beziehung zwischen dem Umfang der histologischen Läsionen und der Dauer der Behandlung konnte nachgewiesen werden. Das Auftreten der Läsionen wurde durch gleichzeitige Gaben von ACTH oder Cortison verhindert.

Phosphoremie und Phosphatase im Serum von Arthrosis-Patienten waren bei 50% der Fälle höher als normal (insgesamt 203) mit einem Höchstprozentsatz anomaler Werte im 5. und 6. Lebensjahrzehnt, d.h. in der typischen Epoche der Entstehung der Krankheit.

Nachdem die Wahrscheinlichkeit und Bedeutung des Vorliegens einer somatotropischen Ueberaktivität bei der Determination der Arthrosis festgestellt ist, wird der pathogenetische Mechanismus diskutiert.

Aufgrund der gemachten Versuche mit gleichzeitigen Gaben von somatotropischem und Antirheuma-Hormon wird abschliessend auf die Bedeutung hingewiesen, die die Hydrocortison-Therapie bei der Arthrosis möglicherweise hat.

---

Il concetto di artrosi o se si vuole di reumatismo degenerativo, così chiaro e apparentemente semplice nella sua enunciazione corrente, è in realtà ancora lontano da una sistematizzazione definitiva.

E' facile rendersene conto esaminando i contributi moderni in proposito e facciamo qui un espresso riferimento a due fra i più eminenti cultori della reumatologia, i quali, trattando entrambi della malattia artrosica, sono giunti in epoca del tutto recente a attestarsi su posizioni antagonistiche e sostanzialmente inconciliabili.

In una premessa a una raccolta di interessanti lavori dovuti ai ricercatori di Oxford e di Londra, D. H. COLLINS <sup>(1)</sup> riassume la nozione di *Osteoarthritis* sotto i dettami di quella che può definirsi l'impostazione classica dell'argomento. L'artrosi va considerata un'affezione con individualità ben definita e consiste in un disordine locale confinato a determinate articolazioni diartrodiali. E' indipendente da fattori infettivi e da qualsiasi malattia sistemica generale; è invece provocata da condizioni meccaniche abnormi associate con la senescenza, con i traumi e

---

<sup>(1)</sup> *Osteoarthritis*. - J. Bone and Joint Surg., 35B, 518 (1953).

con altre alterazioni regressive nell'ambito delle cartilagini articolari. I caratteri anatomopatologici dell'artrosi non sono altro che la proiezione nel campo della patologia delle alterazioni articolari comunemente associate con l'età senile; queste ultime difatti, al pari di quelle artrosiche, sono di riscontro corrente ma raggiungono una particolare severità a livello dei distretti elettivamente soggetti a insulti meccanici, a carichi eccessivi, a movimenti di grande estensione. I fattori aggravanti dell'artrosi sono altrettanto comuni e di solito consistono in alterazioni meccaniche locali, nelle malattie capaci di danneggiare la cartilagine articolare, nelle deformità che si accompagnano a sovraccarico o a modificazioni della statica articolare. E' tuttora valido dunque l'aforisma di FISCHER (1933): « I fattori scatenanti della malattia vanno ricercati separatamente per ogni singola articolazione ». Al contrario, conclude COLLINS, le condizioni generalizzate capaci di svolgere una influenza determinante nell'artrosi, cioè a dire l'acromegalia e altre endocrinopatie meno perfettamente definite, sono rare, di interpretazione incerta e verosimilmente poco importanti.

L'orientamento delle idee, quale risulta dall'*Historique des Arthroses* redatto nel 1953 da S. DE SÈZE <sup>(2)</sup> in collaborazione con M. MAITRE, risulta diametralmente l'opposto del precedente. DE SÈZE vi procede a una sottile analisi del pensiero medico relativo alla malattia artrosica come è andato evolvendosi nel corso degli anni. Ci soffermeremo qui brevemente a considerare tale analisi nell'intento di sottolinearne gli spunti più salienti e di discuterli nei riguardi di quello che anche noi pensiamo costituire il quesito oggi preminente in tema di artrosi, vale a dire l'intervento di fattori sistemici nel determinismo della malattia.

Va ricordata per prima la descrizione anatomica dell'« artrite secca », elaborata verso la metà dello scorso secolo da BROCA, il quale l'ha fatta precedere da un'enunciazione sorprendente: « Non sono i segni istologici di un'usura meccanica ma quelli di una malattia che assottiglia la cartilagine articolare in alcune zone mentre in altre la ispessisce fino al doppio del normale, accompagnandosi in ogni caso con una moltiplicazione delle cellule cartilaginee ».

Nel 1865 VOLKMANN studia le lesioni della cartilagine considerando le in parte come attive, in parte come passive, e notando la dualità fra i processi costruttivi — proliferazione cartilaginea e successiva ossificazione — e quelli distruttivi — lacerazione fibrillare e dissociazione lamellare —. Un'attenzione particolare egli dedica alle alterazioni prolifera-

---

<sup>(2)</sup> *Historique des Arthroses*. - Revue du Rhumatisme, 20. Numéro spécial 21 Mars, 243, 329, 436 (1953).

tive e ipertrofiche: « Al di fuori di alcune zone di usura l'aspetto della cartilagine è rugoso, felpato, la sostanza intercellulare, egli dice, è decomposta in villosità in seno alle quali le cellule cartilaginee sono proliferate e ipertrofiche. L'ipertrofia ossea consegue a quella cartilaginea e quest'ultima si riscontra soprattutto sul bordo libero che guarda il seno sinoviale, ove le cellule si moltiplicano rigogliosamente e insieme aumenta la sostanza fondamentale ». Come elemento distintivo della malattia l'autore pone dunque un processo di ipertrofia ossificante della cartilagine, osservando che, « se se ne ignora la causa, deve comunque trattarsi di un fattore assai potente e che la cartilagine deve essere sottomessa a eccitamenti ben vigorosi perchè ne risultino alterazioni che di norma si riscontrano solo durante l'accrescimento longitudinale del corpo ». Infine è stato VOLKMANN a distinguere per primo l'*Arthritis deformans* ossia l'artrosi-malattia, dall'artrosi-senescenza, ossia dalla banale usura cartilaginea, comune a partire dal 30° anno di vita e che egli ha considerato un disturbo nutritivo passivo senza il segno patognomonico dell'« ipertrofia cartilaginea verrucosa ».

E' del 1908 il libro *Arthritis deformans* di HOFFA e WOLLENBERG dove è sottolineato il carattere insolito e singolare dell'associazione fra i processi degenerativi, cioè a dire passivi e regressivi, e quelli iperplastici, ossia attivi e progressivi; processi opposti in apparenza e che tuttavia evolvono parallelamente, di modo che è difficile stabilire a quale dei due spetti la precedenza, sebbene VIRCHOW la abbia decisamente attribuita ai secondi. Entrambi si riscontrano tanto sulla superficie che nella profondità della cartilagine: — in superficie fibrillazione degli strati tangenziali e insieme proliferazione delle cellule che appaiono serrate e compresse nelle « capsule-madri » ossia nelle lacune di Weichselbaum, specie sui margini dell'articolazione; — in profondità rammollimento della sostanza fondamentale che si lascia penetrare da un tessuto di proliferazione in forma di gettoni a provenienza dal midollo osseo; la cartilaginea così attaccata si trasforma, sotto l'influenza degli osteoblasti del connettivo midollare, in tessuto osteoide che calcifica fino alla formazione di nuovo osso.

HOFFA e WOLLENBERG si sono proposti il problema dell'etiologia esattamente nei termini da noi impiegati oggi: il ruolo dell'usura passiva è certamente presente ma è assai probabile che la sua importanza sia secondaria nella genesi della malattia; il ruolo della senescenza mal si concilia col riscontro non eccezionale dell'artrosi in età giovanile; il ruolo dei disturbi trofici di ordine nervoso, dei traumatismi, delle flogosi pregresse è indiscutibile in casi singoli, ma non vale a spiegare le for-

me apparentemente primitive della malattia, la cui causa permane sconosciuta.

Contemporanei dei precedenti NICHOLS e RICHARDSON enunciano nel 1909 una concezione che non sembra tener alcun conto delle ricerche antecedenti e che tuttavia è quella attualmente seguita dai più circa il così detto « reumatismo cronico degenerativo »: l'artrosi è una malattia degenerativa della cartilagine, la quale comporta in via secondaria, come semplice conseguenza della distruzione cartilaginea, l'ossificazione delle cartilagini alterate e la proliferazione esuberante dei capi ossei. Tale concezione ha trovato un valido appoggio nella « teoria meccanico-funzionale » elaborata da POMMER nei primi decenni del secolo e la cui influenza è stata considerevole sull'evoluzione del dottrinale reumatologico. La lesione primitiva dell'artrosi, secondo POMMER, è cartilaginea, di natura degenerativa e si manifesta sotto l'effetto dell'età e delle aggressioni meccaniche; è un'alterazione delle qualità fisiologiche della cartilagine articolare che abitualmente si sviluppa in parallelo con determinate alterazioni anatomiche: assottigliamento, fissurazione, distruzione. Ne deriva che la cartilagine non è più adatta a svolgere la sua funzione di assorbimento degli urti e di opposizione alle forze di torsione. L'osso che si trova esposto a pressioni anomale reagisce con una reviviscenza dell'ossificazione encondrale e tende a penetrare nella cartilagine, mentre quest'ultima, privata del suo eccitante vitale specifico, ossia della trazione e pressione combinate, si lascia a sua volta invadere dall'osso.

Col sostegno di innumeri conferme sperimentali eccoci giunti nel 1934 a una formula apparentemente definitiva: l'artrosi trova la sua origine in una degenerazione della cartilagine articolare, degenerazione che è alle dipendenze dirette della senescenza e che aggravano i microtraumatismi inseparabili dalla vita di relazione; la proliferazione cartilaginea, l'esuberante vegetazione ossea, l'ipertrofia e le deformazioni non sono che epifenomeni risultanti da un adattamento secondario. E' dunque una concezione che, se si eccettua una questione di grado, non riconosce alcuna sostanziale differenza fra l'articolazione normale che invecchia progressivamente ma in modo latente e l'articolazione artrosica; nè sembra tener conto del fattore sconosciuto sotto la cui influenza le lesioni cartilaginee minime e silenti nell'individuo anziano si fanno appariscenti e dolorose nel soggetto artrosico.

Tuttavia, come osserva De Sèze, i termini di « usura » e di « invecchiamento » spiegano ben poco e lasciano impregiudicato il problema essenziale: perchè mai le alterazioni regressive cartilaginee di riscon-

tro usuale dopo i 30 anni acquistino rilievo fino a manifestarsi clinicamente con un quadro morboso ben definito soltanto in determinati individui.

\* \* \*

Accettata la nozione di artrosi come malattia da usura, per un quarto di secolo la natura dell'affezione è stata considerata come definitivamente risolta. Oggi peraltro si assiste a un risveglio di ricerche per opera tanto degli anatomici quanto dei biologi e dei clinici.

Se le moderne indagini di patologia morfologica non sono rivolte alla scoperta di alcun fatto nuovo essenziale, esse realizzano tuttavia una dettagliata analisi delle alterazioni già note con l'ausilio di nuovi mezzi tecnici, cosicchè proiettano nuova luce sulla questione patogenetica e comportano importanti acquisizioni nel campo della terapia clinica.

A questo proposito degni di menzione sono gli studi relativi alla coxartrosi condotti da un gruppo di ricercatori inglesi, i cui contributi dimostrano principalmente come le interpretazioni convenzionali dei fenomeni patologici debbano di tempo in tempo venire sottoposte a revisione critica.

Le cisti ossee nell'artrosi non avevano attirato molta attenzione fintantochè la loro alta frequenza non fu accertata a mezzo dell'indagine radiografica. Le ricerche di J. W. LANDELLS<sup>(3)</sup> hanno dimostrato che tali cisti sono comunissime nelle teste femorali asportate operatorialmente in caso di coxartrosi severa. Esse hanno un contorno e una forma pressochè arrotondata o piriforme, sono situate immediatamente al di sotto della superficie articolare e mostrano di regola uno stoma comunicante con la cavità articolare generale. LANDELLS ne ha concluso che le cisti si originano dall'intrusione sotto pressione di liquido sinoviale all'interno dell'osso e in prossimità della superficie articolare; sarebbero dunque la conseguenza diretta del danno cartilagineo, e non già un effetto della degenerazione primaria del tessuto osseo. Conseguenti reazioni vitali nell'osso stesso possono ovviamente condurre a variazioni nella grandezza e nei caratteri microscopici del contenuto e delle zone circostanti. Benchè non si possa certamente concludere che tutte le immagini interpretabili radiograficamente come « cisti » abbiano una simile origine, l'ipotesi di LANDELLS va considerata con attenzione giacchè nel passato hanno avuto credito alcune interpretazioni grossolanamente erronee come quella della necrosi ischemica e quella dell'ascenso protozoario.

Lo studio di G. C. LLOYD-ROBERTS<sup>(4)</sup> sulle alterazioni capsulari nell'artrosi dell'anca ha dimostrato che la membrana sinoviale contiene spesso frammenti di osso e di cartilagine derivati dalla frammentazione delle superfici articolari. L'autore pensa che tali detriti siano la causa della sinovite proliferativa torpida con tendenza alla cicatrizzazione che è caratteristica della malattia.

M. H. M. HARRISON, F. SCAJOWITZ e J. TRUETA<sup>(5)</sup>, come la maggior parte degli scrittori moderni, concordano col fatto che l'artrosi ha inizio sui punti di attrito della cartilagine articolare, ma in maniera del tutto inaspettata scoprono che le alterazioni cartilaginee della testa femorale compaiono inizialmente nelle aree di non pressione: difatti la cartilagine che sopporta il massimo del peso e che sovrasta il sistema di pressione delle trabecole ossee sopravvive meglio, per lo meno fino agli stadi più avanzati della malattia. Questo reperto non è forse così rivoluzionario come potrebbe apparire a

---

<sup>(3)</sup> J. Bone and Joint Surg., 35B, 643 (1953).

<sup>(4)</sup> J. Bone and Joint Surg., 35B, 627 (1953).

<sup>(5)</sup> J. Bone and Joint Surg., 35B, 598 (1953).

prima vista, ma è evidente, dicono gli autori, che si ha la tendenza a parlare troppo avventatamente di pressione e frizione (*wear and tear*) come cause di artrosi, senza considerare sufficientemente l'influenza nutritiva del movimento sulla salute della cartilagine. Difatti non si è ancora presa in considerazione diretta l'escursione del movimento di quelle parti della testa femorale la cui cartilagine si disintegra precocemente; analogamente l'erosione cartilaginea è comune in quei distretti (patella, articolazione acromio-clavicolare) dove l'estensione e la frequenza dei movimenti sono certamente più importanti della pressione. Inoltre, per quanto riguarda l'artrosi delle articolazioni interfalangee distali, non si è mai raggiunta una soddisfacente spiegazione basata su semplici considerazioni meccaniche. Gli autori sottolineano la necessità di rivedere le condizioni meccaniche sussistenti nelle varie articolazioni, sia per quelle soggette all'artrosi sia per quelle relativamente immuni.

Altri importanti risultati degli studi di HARRISON e coll. concernono la genesi degli osteofiti; in questo campo la tecnica dell'iniezione vascolare si è mostrata particolarmente dimostrativa. Forse la conclusione che « l'osteofito è il risultato di un tentativo di rivitalizzare la cartilagine in degenerazione » è una generalizzazione piuttosto vaga e che per di più implica una considerazione teleologica. Una chiarificazione più precisa di almeno una forma importante di osteoti, la quale deriva dalle ricerche suddette, potrebbe essere che l'osteofito risulta dalla vascolarizzazione progressiva e dalla ossificazione della cartilagine nel distretto dove la normale stabilità della giunzione condro-ossea è stata compromessa dalla degenerazione cartilaginea. Gli stessi autori hanno dimostrato che i vasi sanguigni extra-ossei e il processo d'ossificazione membranosa partecipano allo sviluppo di alcuni osteofiti marginali, benchè l'ossificazione encondrale della cartilagine ialina danneggiata o degenerata sia molto importante. « Quello che è causa di danni cartilaginei così gravi nell'artrosi, essi scrivono, non è tanto la degenerazione della cartilagine quanto il vigoroso e persistente tentativo di riparazione ».

Due aspetti peculiari della patogenesi dell'artrosi hanno interessato specificamente gli autori moderni.

Il primo riguarda il ruolo dei fattori vascolari e circolatori; accenniamo soltanto ai dettagliatissimi studi sulla circolazione osteo-articolare condotti da TRUETA e da LACAPÈRE e RUTISHAUER, come pure ai legami che sulla base dell'osservazione clinica ha stabilito T. LUCHERINI<sup>(6)</sup> fra ipertensione arteriosa e artrosi primaria.

Il secondo aspetto concerne l'intervento dei fattori endocrini.

E' opportuno per prima cosa ricordare che dopo i successi terapeutici registrati nell'artrosi con l'idrocortisone somministrato in situ è venuto a prospettarsi un problema ben definito, se cioè l'effetto del medicamento sia limitato alla componente infiammatoria della malattia o non riguardi piuttosto i processi di iperplasia e proliferazione cellulare a livello del tessuto cartilagineo. Il quesito si ricollega indirettamente con l'idea già suggerita dagli anatomici del secolo scorso, che l'essenziale della malattia artrosica assai più che dai fenomeni di usura sia rappresentato dai processi di moltiplicazione e proliferazione nell'ambito della cartilagine articolare.

Peraltro l'attenzione dei patologi è volta oggi principalmente allo studio dei rapporti fra artrosi e funzione ipofisaria. Intravisti nel 1931

---

<sup>(6)</sup> Clinica e Terapia delle Artropatie acute e croniche. - Roma, Universitas, 1946.

da ERDHEIM, proposti in seguito con chiarezza dalle ricerche sperimentali dei SILBERBERG (7), analizzati sul piano clinico da DECOURT (8) e coll., e più di recente da T. LUCHERINI (9) — il quale ha sostenuto con argomentazioni esaurienti l'identità fra le artropatie nell'acromegalia e l'artrosi banale —, il problema di un intervento dell'ormone preipofisario somatotropo nel determinismo della malattia artrosica è prospettato con particolare acume da DE SÈZE in una serie di proposizioni che riportiamo integralmente:

— le affinità profonde che esistono fra le proliferazioni condro-osteo-vascolo-connettivali le quali costituiscono le vegetazioni patologiche dell'artrosi e quelle che assicurano l'accrescimento normale dell'osso a livello della cartilagine di coniugazione, accrescimento il cui eccitante specifico è l'ormone somatotropo ipofisario.

— la rassomiglianza tanto macro quanto microscopica fra il processo di ipertrofia e moltiplicazione cellulare caratteristico dell'artrosi e quello proprio dell'artropatia acromegalica, determinata da una « perfusione naturale di ormone somatotropo a dosi massive ».

— la possibilità secondo i SILBERBERG di riprodurre nell'animale lesioni articolari vicine a quelle dell'artrosi umana a mezzo dell'ormone somatotropo.

— l'insorgenza elettiva dell'artrosi in coincidenza della menopausa, a partire dalla quale l'ipofisi riacquista una predominanza fisiologica man mano che diminuisce l'attività delle gonadi.

— l'efficacia terapeutica degli estrogeni e degli androgeni, frenatori dell'attività ipofisaria; l'efficacia dell'idrocortisone spiegabile con un'azione inibitrice sull'attività della cartilagine articolare e paragonabile a quella svolta dal cortisone sull'attività della cartilagine di coniugazione.

E' consentito, dice DE SÈZE, proporre una nuova concezione secondo la quale una modificazione ormonale, rispettivamente un'iperattività funzionale della preipofisi, preparerebbe il terreno all'insorgenza della malattia, terreno sul quale verrebbero a agire come cause occasionali

---

(7) SILBERBERG M. - Proc. Soc. Exper. Biol. and Med., 32, 1423 (1935); 34, 333 (1936); 36, 622 (1937); Arch. Path., 26, 1218 (1939); Am. J. Path., 15, 547 (1939); 18, 1141 (1942). — SILBERBERG M., SILBERBERG R. - Arch. Path., 30, 675 (1940); 36, 512 (1943); Am. J. Path., 17, 189 (1944); 26, 113 (1950); Endocrinology, 29, 475 (1944); Schweiz. med. Wchnschr., 79, 127 (1949); The effects of endocrine secretions on articular tissues and their relation to ageing processes, in: SLOCUMB C. H. (Ed.). Rheumatic Diseases, Philadelphia - Saunders 1952.

(8) DECOURT J., MICHARD J. P., VILLIAUMEY: Revue du Rhumatisme, 19, 1 (1952).

(9) Artrosi cronica nell'Acromegalia. - Lo Stetoscopio, 3, 1 (1953).

le condizioni locali di tipo meccanico già note dal dottrinale classico: sovraccarico, squilibrio statico, malformazioni, microtraumatismi.

Nei confini dell'argomento qui trattato un meccanismo genetico ipofisario è possibile oggi prospettare anche per l'osteopatia ipertrofica pneumica di Pierre Marie, che tanti rapporti formali riconosce con l'artrosi.

E' un concetto segnalato per primo da B. M. FRIED<sup>(10)</sup>, il quale ha pubblicato nel 1943 quattro casi di osteopatia con chiare note acromegaliche e eosinofilia ipofisaria. Osservazioni successive sembrano confermare l'ipotesi di una iperfunzione ipofisaria, almeno parziale e limitata all'attività somatotropa: nel paziente di W. BLOOM<sup>(11)</sup> l'ipofisi presentava metastasi di adenocarcinoma polmonare, probabilmente responsabili di uno stimolo ipersecretorio; N. UHR e J. CHURG<sup>(12)</sup>, illustrando il caso di un paziente con osteopatia da cordoma della base del cranio e metastasi polmonari linfangiatiche, riferiscono che l'ipofisi « nelle aree risparmiate dal tumore mostra un indubbio aumento delle cellule eosinofile ». Nei pazienti con osteopatia è altresì possibile il riscontro di una ginecomastia (T. GALLI e E. VITALE<sup>(13)</sup>, LUCHERINI<sup>(14)</sup>, E. S. RAY e H. P. Jr. FISHER<sup>(15)</sup>), sintomo anch'esso indicativo di disfunzione ormonale nel senso di una iperincreazione somatotropa. Inoltre nell'artrosi primaria accade frequentemente di osservare la presenza di proliferazioni periostee iuxtaepifisarie — specie a livello della tibia e del femore — con aspetto pressochè identificabile con quello del Pierre Marie (T. LUCHERINI e M. CASTAGNOLI,<sup>16</sup>).

Un'illazione analoga si affaccia infine per l'iperostosi frontale interna, entità morbosa cui si associano di frequente — vedi le risultanze di LUCHERINI — un'ipertensione arteriosa e note di artrosi periferica.

#### *L'ormone somatotropo preipofisario - Generalità<sup>(17)</sup>.*

L'ormone somatotropo (S T H), ormone preipofisario della crescita, è una proteina insolubile in acqua, stabile fino a 60°C, decomposto a 80°C, con punto isoelettrico 6,85, che all'elettroforesi si è dimostrata omogenea. Il peso molecolare determinato con l'analisi chimica oppure con i mezzi fisici è di 45.000 ( $47.300 \pm 600$ , Li). L'analisi elementare dà i seguenti risultati:

$$C = 46,35\% \quad H = 7,07\% \quad N = 15,50\% \quad S = 1,30\%$$

Non contiene fosforo e diversamente dalle gonadostimoline non contiene glicidi; viene distrutto dalla pepsina e dalla tripsina.

<sup>(10)</sup> Arch. Int. Med., 72: 565 (1943).

<sup>(11)</sup> Ann. Int. Med., 29: 361 (1948).

<sup>(12)</sup> Ann. Int. Med., 31: 684 (1949).

<sup>(13)</sup> Annali di radiologia, 10: 3 (1947).

<sup>(14)</sup> Osteopatia pneumica e ginecomastia - Rec. Progr. Medicina, ottobre 1954.

<sup>(15)</sup> Ann. Int. Med., 38: 329 (1953).

<sup>(16)</sup> Reumatismo, fasc. 5 (1954).

<sup>(17)</sup> Riassunto da: LABORIT H., FAVRE A., DUCHESNE G., DECHEN J., BASTIT G.: Essai d'utilisation d'une somatotropine hypophysaire en pathologie générale. - Presse méd., 61, 1085 (1953); LEMAIRE A., DELBARRE F., MICHAUD J. P.: Les stimulines hypophysaires. - Paris, Masson; 1952; SFORZINI P.: L'ormone della crescita. - Milano, PEM, 1953; ANTOGNETTI L., SCOPINARO D.: Rapporti tra ghiandole endocrine e vecchiaia. - Archivio E. Maragliano di Patol. e Clin., 9, 1 (1954).

Una unità ratto di S T H corrisponde alla quantità minima capace di provocare in 15 giorni, in un ratto ipofisectomizzato, un aumento di 15 g del peso corporeo. I metodi di dosaggio si basano sull'accrescimento degli animali ipofisectomizzati, in particolare il ratto e il topo.

La patologia umana e quella comparata permettono di affermare con certezza che l'S T H si origina dalle cellule eosinofile della preipofisi.

Ricordiamo che nell'uomo vanno riconosciute, secondo RASMUSSEN, le seguenti percentuali (stabilite su 100 ipofisi normali adulte):

Cellule cromofobe	da 34 a 66%	media 52% — (50%)
Cellule eosinofile	da 23 a 59%	media 37% — (40%)
Cellule basofile	da 5 a 27%	media 11% — (10%)

Nel nanismo di origine ipofisaria è costante la diminuzione percentuale degli eosinofili a vantaggio di quelli cromofobi; il fenomeno è particolarmente evidente nei craniofaringiomi. Il contrario si verifica nell'adenoma eosinofilo. In una particolare razza di topi nani, nei quali il nanismo è legato all'assenza congenita di elementi acidofili secernenti, l'iniezione di estratti ipofisari o l'impianto di ghiandola fresca stimolano l'accrescimento fino alle proporzioni dei topi di razza comune. Nel colombo la comparsa delle cellule eosinofile coincide col periodo della crescita. Nei bevini gli elementi acidofili sono disposti alla periferia della ghiandola; un estratto di tale zona iniettato all'animale ne stimola la crescita.

Istruttivo è anche lo studio ontogenetico dell'ipofisi umana. Le cellule eosinofile sono le prime a comparire — STAMLER le ha segnalate in un embrione di 19 mm., ERDHEIM in uno di 28 mm. — con sicura precedenza su quelle basofile; modificazioni indicative di attività secretoria si rinvengono a partire dallo stadio di 50 mm. E' accertato comunque che la funzionalità ipofisaria si manifesta precocemente e è innanzi tutto di tipo eosinofilo. Nella vecchiaia i fenomeni sono in un certo senso opposti: oltre a un certo grado di sclerosi atrofica prevalgono gli elementi cianofili, numerosi soprattutto attorno alle zone sclerotiche e ai peduncoli vasali.

L'S T H diminuisce l'eliminazione urinaria di azoto e abbassa il tenore sanguigno di aminoacidi; è ritenuto pertanto un fattore specifico dell'anabolismo proteico. Inoltre aumenta nel muscolo il contenuto di proteine, ne abbassa quello lipidico senza esaltarne l'attività contrattile. In vivo agisce sull'attività transaminasica, donde concentrazione di aminoacidi, risparmio di azoto e sintesi intracellulare delle proteine.

L'ormone esercita un'azione elettiva sull'accrescimento corporeo in generale, sia nell'animale normale, sia in quello ipofisectomizzato; nello stesso tempo svolge un'influenza marcata sull'accrescimento del tessuto cartilagineo epifisario e di conseguenza sull'accrescimento dell'osso. L'apporto esogeno di S T H è suscettibile di provocare nell'animale di laboratorio un aumento di peso che non si osserva nei controlli mantenuti a un'alimentazione qualitativamente e quantitativamente identica. In questo senso è antagonista degli ormoni steroidi sessuali che favoriscono la saldatura epifisaria; nei riguardi dell'azione anabolica azotata è invece sinergico col testosterone.

L'STH, identificato nel passato con il principio diabetogeno dell'ipofisi, svolge sul metabolismo glicidico un'azione molto più marcata dell'ACTH. Oggi si ammette peraltro l'individualità biologica di due fattori: quello anabolizzante proteico e quello diabetogeno. Secondo RABEN e WESTERMAYER sarebbe possibile la separazione dei due componenti che nei preparati in uso risultano peraltro associati.

L'anabolismo proteico provocato dall'STH non sarebbe indipendente dalla secrezione di insulina. La presenza di quest'ultima risulterebbe indispensabile a che l'STH agisca sul ricambio dell'azoto. Difatti gli estratti ipofisari, che provocano anabolismo proteico nell'animale normale, producono glicosuria e escrezione d'azoto nell'animale diabetico. D'altra parte secondo PASCHUKIS tali estratti svolgono azione anabolizzante tanto nell'animale normale quanto in quello surrenectomizzato e parzialmente spancreato, senza che compaiono alterazioni del glucosio ematico.

Nel gatto spancreato sottoposto a regime costante e a somministrazione continua d'insulina WIJMANS e JONGH hanno dimostrato che in assenza di quest'ultima l'STH non svolge azione anabolizzante.

Nell'uomo l'iperincretione dell'ormone — conseguenza di un'iperplasia, di un adenoma o più raramente di un carcinoma eosinofilo dell'ipofisi — determina la comparsa di gigantismo ipofisario oppure di acromegalia a seconda che si sia verificata o meno la saldatura delle cartilagini di accrescimento.

#### *Ormone somatotropo e ricambio fosforico.*

Importante dal punto di vista tanto dottrinale quanto pratico è il controllo che l'S T H svolge sul ricambio del fosforo inorganico. Fin dal 1929 TEEL e WATKINS hanno segnalato che la fosforemia aumenta dopo l'iniezione di estratto preipofisario; nel cane sale da 4,2 a 7,8 mg% (GERSCHMANN). L'ipofisectomia comporta invece ipofosforemia e così pure l'irradiazione pituitarica; la somministrazione di S T H impedisce nel ratto ipofisectomizzato la caduta della fosforemia [C. H. LI e H. B. EVANS (18)].

Ricerche cliniche hanno confermato l'esistenza di rapporti tra attività ipofisaria promovente la crescita e tasso fosforemico. Nella crescita possono distinguersi due fasi: una prepuberale, con l'intervento essenziale dell'anteipofisi e tasso elevato di fosforo sierico, l'altra puberale con fosforemia normale, quando le gonadi entrano in funzione. Il tasso della fosforemia aumenta nei primi mesi di vita; tocca valori massimi entro i sei mesi; si mantiene elevato (mg 5 - 5,5%) fino alla pubertà e poi si abbassa gradualmente per toccare nell'adulto valori medi di mg 3,5% [KINSELL e coll. (19), vedi grafico n. 1]. La fosforemia è pressochè costantemente elevata in casi di acromegalia attiva, non trattati nè complicati da altre turbe endocrine (REIFENSTEIN e coll. (20), DECOURT);

(18) Rec. Progr. Horm. Res., 3: 3 (1948).

(19) KINSELL L. W. et al. - J. Clin. Invest., 8, 1013 (1948).

(20) REIFENSTEIN S. et al. - J. Clin. Invest., 25, 932 (1946).

c'è un parallelismo definito fra evoluzione della malattia e tasso fosforemico; quest'ultimo torna alla norma nei periodi di remissione dopo roentgenterapia o somministrazione di estrogeni (ALBRIGHT).

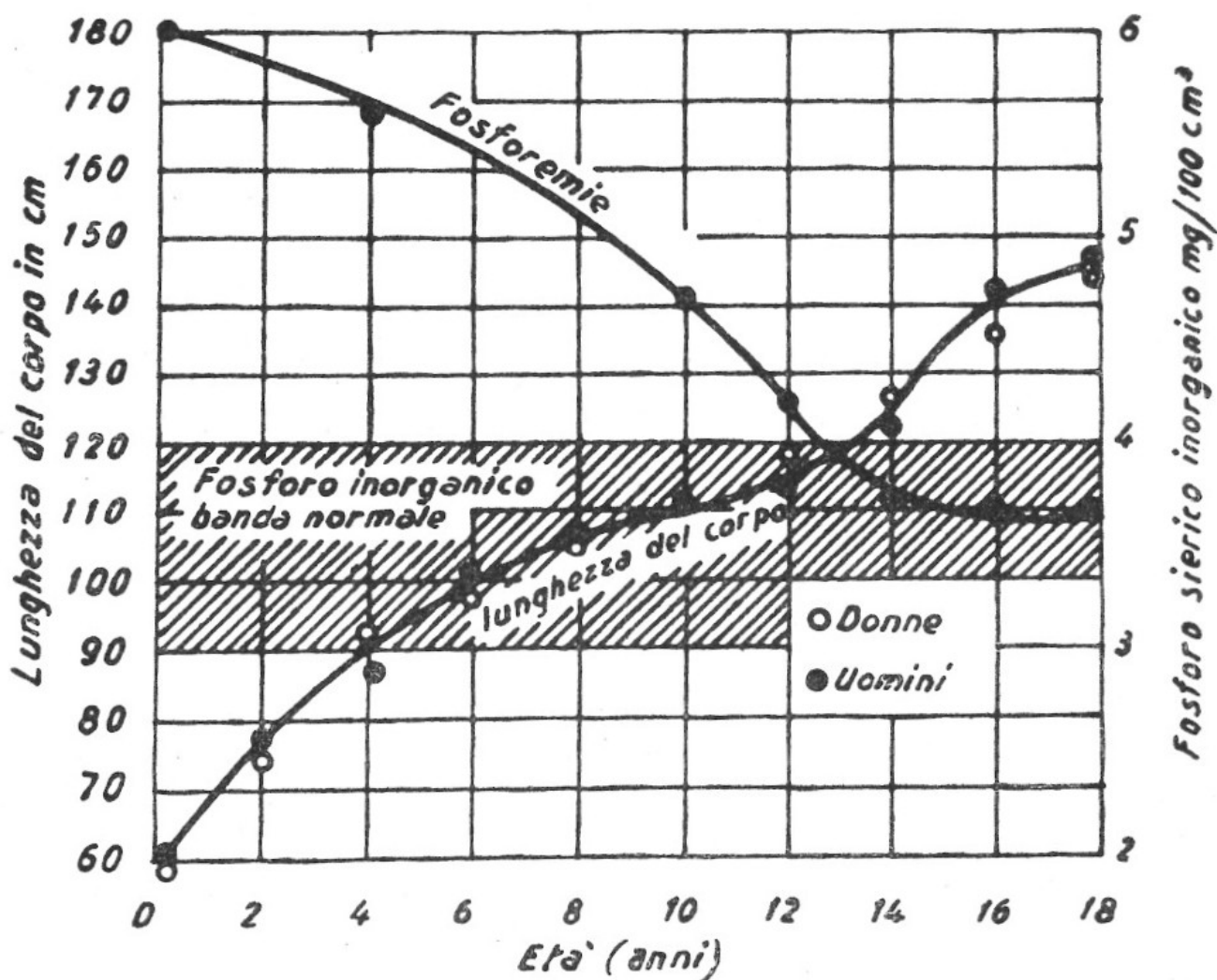


Grafico 1. - Comportamento della fosforemia fino ai 18 anni secondo Kinsell.

Azione analoga esercita l'S T H sulle fosfatasi alcaline, fattori d'importanza fondamentale nei processi di accrescimento osteocartilagineo [Li e coll. (21)].

La fosfatasi alcalina è l'enzima costantemente presente nell'osso in accrescimento (metafisi e cartilagine di coniugazione; è assente nella cartilagine ialina - POLICARD); proviene dagli osteoblasti come pure dalle cellule cartilaginee ipertrofiche in via di ossificazione (ROBINSON); mediante lo sdoppiamento degli esteri dell'acido fosforico serico fornisce al tessuto osseo i fosfati inorganici necessari al processo di ossificazione.

L'enzima è presente nel sangue e viene titolato in unità Bodansky; in soggetti normali il numero di U. B. oscilla tra 1,5 e 5; nei lattanti i valori normali vanno da 10 a 20 per decrescere in seguito fra i 2 e i 18 anni da 14 a 5. Un aumento della fosfatemia si riscontra durante la gravidanza, specie durante l'ultimo trimestre.

(21) LI C. H. et al. - Science, 108, 624 (1948).

*Ormone somatotropo e tessuto cartilagineo* (22).

L'ipofisectomia negli animali giovani (cuccioli, ratti, furetto) determina diminuzione e ritardo dell'accrescimento, senza peraltro provocarne l'arresto completo; le bande di accrescimento diminuiscono di spessore, decresce il numero delle cellule e la loro disposizione in colonne diviene irregolare. La cartilagine atrofica va incontro a ialinizzazione e a calcificazione. I vasi metafisari diminuiscono di numero mentre l'ossificazione delle trabecole si compie imperfettamente. Tale quadro può essere riprodotto negli animali giovani invece che con l'ipofisectomia a mezzo di diete carenzate specie se povere di proteine.

Nel caso della somministrazione di estratti totali esiste notevole discordanza circa i risultati riferiti dai vari sperimentatori; il che è da mettere in rapporto con la specie e l'età degli animali, con la provenienza dell'estratto e con le modalità di preparazione o somministrazione (estratti totali, lisati, trapianti).

Sulla somministrazione di estratti totali di ipofisi anteriore in animali ipofisectomizzati, a lato di esperienze nelle quali nulla (ASCHNER, DOTT, REICHERT, DANDY, CORYN) o poco (NORTIMER, FREUD, RAY, INGALLIS, VAN ECK) è stato possibile rilevare, se ne conoscono altre in cui si è osservato stimolazione della proliferazione cartilaginea (SMITH), accrescimento cartilagineo e riattivazione dell'ossificazione encondrale e periostale (RAY e coll.), proliferazione cartilaginea e accrescimento abnorme delle ossa lunghe (REICHERT).

Anche nel caso di animali non ipofisectomizzati la somministrazione di estratti totali di ipofisi anteriore dà risultati contrastanti, schematizzati da TINACCI nel modo seguente:

a) assente o lieve stimolazione dell'accrescimento scheletrico (SMITH, LARSON, JOHNSON, KORENSHEWKY, HANDELSMAN);

b) accrescimento in senso longitudinale fino al gigantismo (GOETSCH, EVANS e SIMPSON, RUBISTEIN e KOLODNER, ROSS e MCLEAN);

c) diminuzione o arresto dell'accrescimento (SCHAEFER, WULSEN, SPENCER);

d) accelerazione dell'accrescimento osseo in senso oncologico senza influenza sullo sviluppo finale e sulla statura (DOWNS, LUCKE, SILBERBERG, LUSTIG e WACHTEL).

Dal punto di vista istologico le modificazioni più significative delle zone d'accrescimento osseo indotte dalla somministrazione di estratti totali di ipofisi anteriore secondo antiche (ASCHNER, DONALDSON e COMROE) e più recenti esperienze (ZUCK) consistono in:

a) aumento delle mitosi e ipertrofia delle cellule cartilaginee;

b) accelerazione dell'ossificazione encondrale con precoce saldatura delle zone d'accrescimento;

c) spiccati processi di riassorbimento dell'eccesso cartilagineo legati alla marcata ossificazione.

L'azione che l'STH svolge sulla cartilagine di coniugazione e sugli altri fenomeni dell'accrescimento osseo è in gran parte analoga a quella svolta dall'ipofisi anteriore totale. Ciò documentano sia le risultanze sperimentali dirette sia quelle indirette, in quanto l'STH esercita una notevole azione riparatrice sulle lesioni indotte dall'ipofisectomia (BECKS e coll.). La sua azione risulta però quantitativamente inferiore (SILBERBERG) e, secondo le ricerche di EVANS e coll., prevalentemente rivolta alla moltiplicazione cellulare dei primi due strati di cellule; resta il fatto che la somatotropina oltre all'azione specifica ora detta svolge un'attività di ordine generale sulla stimolazione e regolazione dei fenomeni di accrescimento osteo-cartilagineo.

A questo proposito è opportuno riferire in dettaglio le classiche esperienze di SILBERBERG e SILBERBERG condotte su topi e su cavie, sia in fase di accrescimento sia al termine di tale periodo. I detti autori hanno dimostrato che l'STH aumenta temporaneamente la proliferazione della cartilagine di coniugazione, accelera i pro-

---

(22) Riassunto da TINACCI F.: Sulle relazioni tra sistema endocrino e tessuto cartilagineo. - Firenze, Ed. « La Settimana Medica » 1953.

cessi di degenerazione e di riassorbimento delle zone dell'accrescimento epifisario; la formazione di osso nei tessuti sotto-epifisario e nella corticale risulta temporaneamente aumentata; l'ormone determina inoltre alterazioni iperplastiche, ipertrofiche e regressive a carico della cartilagine articolare, ma non produce gravi lesioni artropatiche. Nel topo adulto, in cui la capacità di accrescimento della cartilagine è pressochè esaurita, non si osserva alcuna proliferazione della cartilagine epifisaria; ciò nonostante le cellule cartilaginee in colonna vanno incontro a rapida degenerazione e calcificazione, seguite da distruzione e ossificazione; nei tessuti sottoepifisari e nella corticale predomina il riassorbimento osseo.

### *Ormone somatotropo e corticoidi* (23).

L'S T H fa parte, secondo la concezione di SELYE, del gruppo degli ormoni « proflogistici » al quale si ascrivono i mineralocorticoidi, da opporre a quello degli ormoni « antiflogistici », rispettivamente l'ACTH e il cortisone. L'effetto di questi ultimi è generalmente di tipo inibitorio (catabolismo, diminuzione della reazione granulomatosa e di quella allergica); l'S T H invece stimola le risposte difensive (anabolismo, formazione di tessuto granulomatoso e reazione allergica), in parte provocando la secrezione corticosurrenalica di mineralocorticoidi, in parte stimolando direttamente il connettivo e sensibilizzandolo all'azione dei mineralocorticoidi stessi. Per gli ormoni suddetti vale la seguente equazione:

$$A C T H : \text{Cortisone} = S T H : D C A$$

Dalle indagini di SELYE derivano in sintesi i seguenti risultati: la così detta « sindrome ialinosica » consiste nella deposizione di materiale ialino-fibrinoide a livello delle arteriole e dei glomeruli renali; a ciò segue gradualmente l'insorgenza di una nefrosclerosi fatale, con poliuria, ipertensione e miocardite simil-reumatica; lesioni vascolari rassomigliabili alla periarterite nodosa sono diffuse a tutti i visceri (mesentere, pancreas, cervello, cuore). Detta sindrome è ugualmente provocabile col DCA e con l'STH; la somministrazione simultanea di ACTH o di cortisone aggrava la nefrosclerosi, inibisce la periarterite nodosa dei vasi mesenterici, mentre le lesioni a carico del cuore e dei vasi pancreatici sono variamente influenzate, ossia vengono aggravate oppure inibite a seconda dei fattori individuali di suscettibilità o in rapporto a diverse condizioni sperimentali.

L'aggravamento della nefrosclerosi si osserva solo se le dosi di cortisone sono basse, tali da non provocare atrofia del surrene; nel caso contrario, cioè se a seguito di un alto dosaggio di cortisone si ha una « atrofia compensatoria » del surrene, quest'ultima protegge il rene dall'azione dell'STH. Ciò prova che l'STH non è nefrotossico di per sè, ma che svolge effetto tossico solo se il surrene è intatto.

L'antagonismo fra STH e cortisone è tipicamente dimostrabile nei riguardi: della crescita corporea; dello sviluppo del tessuto linfatico; della risposta infiammatoria a stimoli localizzati; della resistenza a determinate infezioni; di alcuni aspetti del ricambio endogeno.

Il peso degli animali trattati con cortisone è la metà circa di quello degli animali trattati con quantità equivalenti di STH (quantità « equivalenti » in senso sperimentale sono — come è giunto a stabilire SELYE — mg 1 di cortisone e mg 1,5 di STH). Somministrando insieme i due ormoni l'STH controbilancia l'effetto inibitorio sulla crescita somatica del cortisone. L'antagonismo è evidente su numerosi organi bersa-

(23) Riassunto da: SELYE H., in: MOTE J. R. (Ed.): Proceedings of the Second Clinical ACTH Conference. - Vol. I, p. 95, New York, Blakiston, 1951.

glio: il cortisone provoca atrofia del surrene, della milza e del timo, l'STH ipertrofia; con un trattamento combinato a dosi adeguate il volume dei detti organi resta immutato. Accade invece che il cuore, il rene e il fegato si ipertrofizzano allorchè gli ormoni sono somministrati separatamente, mentre non si modificano col trattamento combinato (fenomeno pel quale non è stata ancora fornita una spiegazione soddisfacente).

Nel ratto, specie se mantenuto a dieta ricca di proteine, l'STH determina una proliferazione del connettivo quando l'animale sia sottoposto a uno stress localizzato oppure sistematico. Come il DCA esso aumenta i processi di diffusione a livello del tessuto connettivale, con un meccanismo non si sa se alle dipendenze di un'azione diretta sulla sostanza fondamentale oppure di fattori diffusori. La proprietà dell'ormone di incrementare le reazioni allergiche, anafilattiche e anafilattoidi va di pari passo con quella prologistica.

La somministrazione di STH nel ratto inibisce la produzione di ascessi polmonari, della setticemia da micobatteri saprofiti e inibisce lo sviluppo della tubercolosi; processi questi favoriti dall'ACTH e dal cortisone. Detta azione protettrice dipende in parte dell'antagonismo STH—cortisone, in parte dalla formazione di tessuto connettivo attorno ai noduli bacilliferi; è inoltre probabile che intervenga una stimolazione elettiva del tessuto linfatico e dell'anabolismo (M. ALBEAUX-FERNET, <sup>24</sup>). Recenti ricerche di LUCHERINI e coll. (<sup>25</sup>) hanno confermato sia l'azione peggiorativa del cortisone sia quella protettrice dell'STH nei riguardi della tubercolosi sperimentale della cavia: si sono rilevate una quantità maggiore e una maggiore gravità delle lesioni negli animali trattati con cortisone; viceversa si è ottenuta una diminuzione qualitativa e quantitativa rispetto ai controlli delle lesioni negli animali trattati con STH. Modificazioni analoghe a quelle anatomiche era dato di rilevare nei riguardi dell'allergia cutanea alla tubercolina.

\* \* \*

Il presente lavoro comprende due ordini di ricerche. Da un lato si è studiato l'effetto dell'ormone somatotropo ipofisario sulla cartilagine articolare, su quella di accrescimento della cavia e sulla cartilagine auricolare del coniglio. Dall'altro si sono eseguite indagini in serie sul ricambio fosforico negli individui affetti da artrosi.

Per quanto riguarda le prime vi siamo stati indotti dal complesso delle acquisizioni e delle speculazioni dottrinarie su cui si è riferito in precedenza; abbiamo cioè voluto indagare direttamente l'influenza svolta dall'ormone somatotropo sul tessuto cartilagineo in genere, su quello articolare in particolare. E' un problema questo che, come si è detto, interessa da vicino il problema patogenetico della malattia artrosica, alla cui risoluzione è oggi nuovamente rivolta l'attenzione degli studiosi.

Per quanto riguarda le ricerche concernenti il metabolismo del fosforo negli artrosici, abbiamo preso in considerazione tanto il tasso plasmatico del fosforo inorganico quanto il grado di attività delle fosfatasi alcaline. Accertato che detto tasso è un indice attendibile dell'attività somatropa, un'indagine in proposito è, a nostro giudizio, in grado di

---

(<sup>24</sup>) Presse méd., 60, 1624 (1932).

(<sup>25</sup>) LUCHERINI T., LUCCHESI M., SCHIAVETTI L., MARINO T. - Policlinico, Sez. medica, 60, 622 (1933)

fornire elementi di chiarificazione sui possibili rapporti fra iperfunzione ipofisaria e insorgenza dell'artrosi.

## RICERCHE SPERIMENTALI SUL TESSUTO CARTILAGINEO

### *Cartilagine articolare e d'accrescimento.*

L'azione dell'ormone somatotropo sulla cartilagine d'incrostazione e su quella d'accrescimento è stata studiata in cavie adulte, alle quali l'ormone è stato somministrato nella quantità di 60 U. settimanali per periodi da 2 a 8 settimane. In altri due lotti di cavie l'S T H è stato associato rispettivamente all'A C T H e al cortisone.

L'esperimento è stato condotto con le modalità seguenti.

Le cavie (32 complessivamente) appartenevano alla stessa covata e erano mantenute nelle stesse condizioni di stabulazione; si trattava di animali adulti del peso medio di 450 g.

1° Gruppo (18 animali): 60 U. di S T H (Hormone Somatotrope Choay <sup>(1)</sup>), U. I. = 75 gamma) per via intraperitoneale suddivise in tre dosi

---

(1) Allo scopo di accertare l'ineccepibilità delle condizioni sperimentali prescelte ci è sembrato opportuno vagliare l'attività somatotropa del prodotto gentilmente fornitoci dalla Casa Choay.

Il Dr. G. Wilhelmi della J. R. Geigy di Basilea ha con molta liberalità acconsentito a istituire nel suo laboratorio un'indagine biologica nel detto senso, del che vivamente lo ringraziamo. I risultati di tale indagine, concernente lo studio dei processi riparativi nell'axolotl sotto l'azione dell'*Hormone Somatotrope* Choay, ci sono stati comunicati personalmente dal Dr. Wilhelmi e possono riassumersi come segue.

In 4 gruppi di 3-5 axolotls adulti (nei quali i processi di rigenerazione si svolgono con rapidità ridotta rispetto agli animali giovani) sono state praticate 3-4 perforazioni nella coda di ogni tritone. Nei 14 giorni successivi all'operazione gli animali del 1° e del 2° gruppo ricevevano dosi quotidiane di 5, rispettivamente di 10 mg pro kilo, sotto forma di iniezioni intraperitoneali; quelli del 3° gruppo ricevevano una dose di 100 mg/kg ogni due giorni; i controlli (0° gruppo) erano trattati con la stessa quantità di solvente priva di ormone.

Tenendo conto delle considerevoli variazioni della reazione da un animale all'altro, si è potuto constatare che nella massima parte dei tritoni ai quali si somministravano le dosi ora menzionate, il processo di rigenerazione era visibilmente accelerato nel corso degli ultimi due giorni di trattamento ormonale (aumento della crescita fino del 50% negli animali trattati con 5-10 mg/kg al giorno), ossia fra il 12° e il 14° giorno dopo l'operazione. Al 14° giorno il processo di guarigione era completo in più del 50%. In seguito la rigenerazione progrediva in misura visibilmente più lenta che nei controlli, cosicchè la guarigione era al suo termine pressochè nello stesso periodo di tempo per tutti i tritoni. La dose di 100 mg/kg si dimostrava meno efficace di quelle minori.

L'effetto tossico del preparato era poco pronunciato (diminuzione appena sensibile dell'appetito); non si osservava alcuna ovulazione, il che consente di escludere la presenza di principio gonadotropo nel prodotto adoperato.

Premesso che il test sull'axolotl trova applicazione elettiva nello studio dell'azione inibitrice dei veleni mitotici mentre è meno sensibile per quel che riguarda l'effetto stimolatore di determinate sostanze, può concludersi che l'*Hormone Somatotrope* Choay svolge azione stimolatrice sulla guarigione delle piaghe sperimentali nell'animale suddetto, contiene cioè con ragionevole sicurezza il principio somatotropo.

nello spazio di una settimana. L'epifisi tibiale è stata prelevata per lo studio istologico dopo 2, 4, 6, 8 settimane di trattamento.

2° Gruppo (6 animali): contemporaneamente all'S T H con il ritmo e le dosi già dette si è somministrato l'A C T H nella quantità di 10 mg per settimana, suddivisi in due volte e iniettati per via intramuscolare. La biopsia epifisaria è stata praticata al termine della 2<sup>a</sup> e della 4<sup>a</sup> settimana.

3° Gruppo (8 animali): trattamento con S T H con lo stesso ritmo e dosaggio dei gruppi precedenti; si è associato il cortisone alla dose di 20 mg per settimana in due dosi per via intramuscolare. Biopsia articolare al termine della 2<sup>a</sup> e della 4<sup>a</sup> settimana.

Il peso degli animali dei singoli gruppi è stato controllato dopo 2, 4, 5 settimane di trattamento e si è constatato un aumento costante in tutti i gruppi rispetto ai controlli non trattati. L'aumento maggiore si è regi-

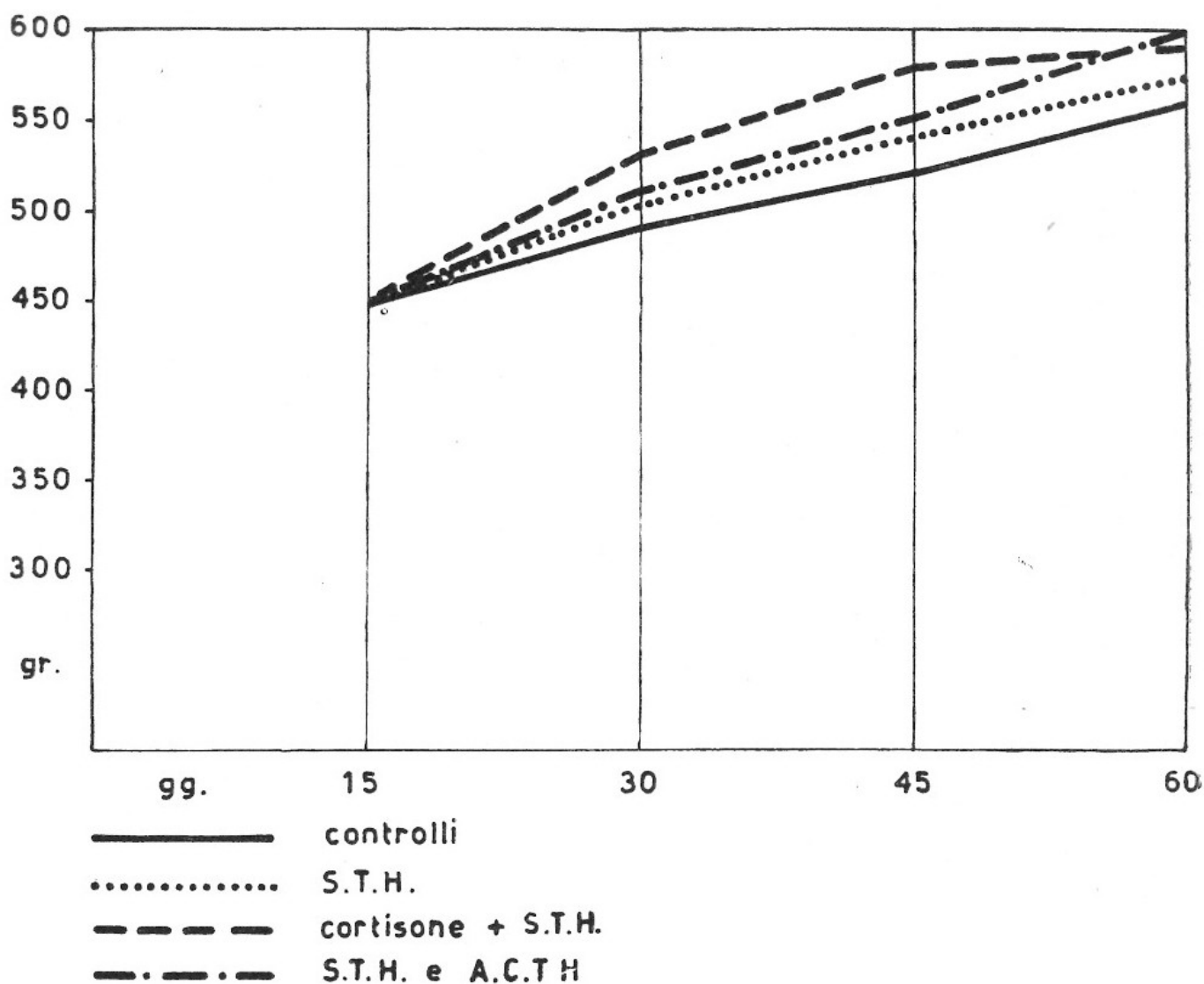


Grafico n. 2.  
Comportamento del peso corporeo nei singoli gruppi di animali sottoposti all'esperimento.

strato con la somministrazione contemporanea di S T H e A C T H, quello minore col solo S T H. Nel gruppo degli animali trattati con cortisone e S T H l'aumento maggiore in senso assoluto del peso corporeo si è osservato al termine della 4<sup>a</sup> settimana; in seguito tale aumento si è fatto irrilevante. I detti risultati sono riportati nel grafico n. 2.

### *Cartilagine auricolare.*

Una seconda serie di esperienze è stata dedicata allo studio della cartilagine auricolare del coniglio sotto l'influenza dell'S T H o del trattamento combinato S T H — cortisone, secondo lo schema seguente:

— S T H, 150 U. settimanali;

— S T H (150 U.) + cortisone, 75 mg per settimana.

I prelievi di cartilagine sono stati eseguiti all'orecchio sinistro prima di iniziare il trattamento e in seguito all'orecchio destro dopo 1, 2, 3, 4 settimane.

### RIASSUNTO DEI REPERTI ISTOLOGICI

(Figg. 1-30)

*Cartilagine articolare.* — Il trattamento con S T H ha determinato alterazioni morfologiche bene evidenti concernenti il profilo esterno, le strutture citologiche e la distribuzione della sostanza fondamentale.

Il profilo esterno è apparso talora variamente eroso o deformato per perdite superficiali di sostanza.

Le cellule cartilaginee hanno mostrato spesso un accentuato poliformismo con perdita della omogeneità strutturale; reperto questo constatabile a livello dei diversi strati della cartilagine stessa.

Le modificazioni della sostanza fondamentale sono consistite in un marcato aumento quantitativo e in un notevole disordine distributivo; tale disordine alterava i rapporti tra le cellule e tra i singoli gruppi cellulari.

*Cartilagine di accrescimento.* — Si sono osservate alterazioni assai più significative di quelle rilevate nella cartilagine d'incrostazione.

Per effetto del trattamento la banda cartilaginea è apparsa alterata nel suo disegno, specialmente in corrispondenza del margine inferiore, dove la linea di demarcazione è risultata deformata da gittate di tessuto cartilagineo procedenti verso la regione metafisaria; ne risultava un aspetto festonato che ha costituito il reperto istologico più rilevante e più caratteristico.

La sostanza fondamentale, normalmente più abbondante nello strato esterno della cartilagine di coniugazione, era aumentata di quantità e tendeva a diffondersi specialmente verso gli strati inferiori. Le colonne cellulari apparivano pertanto dissociate da zaffi di materiale amorfo, con l'aspetto di festoni ricchi di sostanza fondamentale e contenenti un gran numero di cellule cartilaginee; in queste ultime erano spesso presenti note degenerative denunciate dallo spiccato poliformismo citologico e nucleare.

Collateralmente alle dette modificazioni strutturali a livello della banda cartilaginea, erano evidenti soprattutto in corrispondenza dei sopradescritti « festoni » una netta insufficienza oppure un'assenza completa dell'attività osteogenetica dei capillari metafisari. Aggiungiamo che l'entità delle alterazioni descritte risultava pressochè regolarmente proporzionata alla durata del trattamento istituito, era cioè tanto maggiore quanto più a lungo si era somministrato l'S T H.

Il trattamento associato S T H — cortisone e S T H — A C T H si è dimostrato capace di opporsi allo sviluppo delle alterazioni che compaiono a seguito della somministrazione di ormone somatotropo; le cartilagini articolari e di coniugazione sono risultate di aspetto sostanzialmente normale.

Per quanto concerne le esperienze condotte sulla *cartilagine auricolare* del coniglio i risultati sono stati poco significativi e solo in alcuni casi si è rilevato un aumento modesto ma sensibile della sostanza fondamentale, senza apprezzabili modificazioni della struttura e della distribuzione cellulare.

Riepilogando: dopo un trattamento con S T H compaiono tanto nella cartilagine d'incrostazione quanto in quella di accrescimento della cavia alterazioni della sostanza fondamentale, dapprima in senso nettamente iperplastico, successivamente anche con carattere degenerativo. A carico delle cellule cartilaginee si rinvengono anomalie distributive e in seguito fenomeni degenerativi soprattutto a livello dello strato ipertrofico. Il reperto di maggiore rilievo consiste in una grossolana festonatura del margine inferiore della cartilagine di coniugazione, sul limite del quale si arresta l'attività osteogenetica dei capillari metafisari; ciò può verosimilmente attribuirsi sia alla diminuita vitalità dei capillari stessi sia alle modificate condizioni biologiche in seno al tessuto cartilagineo. E' quest'ultima l'ipotesi più convincente giacchè le alterazioni descritte si rinvengono diffuse a tutti gli strati della cartilagine sebbene più marcate a livello dello strato basale delle cellule ipertrofiche.

In breve il quadro delle alterazioni strutturali osservate nell'ambito tanto della sostanza fondamentale quanto delle cellule cartilaginee, con

carattere dapprima iperplastico e successivamente anche degenerativo, riproduce con notevole fedeltà quello riscontrabile nelle prime fasi dell'artrosi spontanea dell'uomo.

## RICERCHE SUL RICAMBIO FOSFORICO NEGLI ARTROSICI

### Fosforemia.

Il metodo di dosaggio del fosforo inorganico da noi impiegato è quello di BELL DOYSE modificato da C. L. BRIGGS (26). Il fosforo del siero previamente dealbuminizzato, viene fatto reagire in un eccesso di acido molibdico con solfito anidro di sodio e idrochinone: compare una colorazione bleu che viene comparata al colorimento con quella di una soluzione standard a contenuto di fosforo noto.

10 cc di sangue, prelevati a digiuno con siringa asciutta, vengono centrifugati fino a separazione del siero. 2 cc di siero si aggiungono a 6 cc di acqua distillata e a 2 cc di acido tricloroacetico al 20% per la precipitazione delle proteine. Dopo aver mescolato si centrifuga sino a che non si ottiene un supernatante perfettamente limpido, 3 cc di siero dealbuminizzato si aggiungono a 1 cc di acqua distillata, 2 cc di acido molibdico, 1 cc di soluzione di solfito di sodio anidro al 20%, 1 cc di soluzione di idrochinone al 5 per mille. Si fa reagire per mezz'ora, poi si legge al colorimetro comparando con una soluzione così costituita: 2 cc di soluzione standard, 4 cc di acqua distillata, 2 cc di acido molibdico, 1 cc di solfito di sodio al 20%, 1 cc di idrochinone al 5 per mille.

L'indice O della vaschetta corrispondente alla soluzione standard si pone in corrispondenza del 20.50 : il numero di lettura = mg di fosforo inorganico %.

Abbiamo dosato il fosforo inorganico nel siero di 203 pazienti: 155 affetti da artrosi primaria, 48 da artrosi secondaria.

Si sono riscontrati valori superiori ai 4 mg% in 85 dei 155 pazienti con artrosi primaria (pari al 55%) e in 22 dei 48 con artrosi secondaria (pari al 45%).

Per quanto riguarda la distribuzione a seconda del sesso nei malati con artrosi primaria, la percentuale dei casi con fosforemia alta era di 60% nelle donne (55 su 90) e di 46% (30 su 65) negli uomini. I dati ora riferiti sono riportati nella tabella I.

TABELLA I.

Diagnosi	Casi esaminati			Fosforemia superiore a mg 4 %					
	Uomini	Donne	Totale	Uomini	%	Donne	%	Totale	%
Artrosi primaria . . . . .	65	90	155	30	46	55	60	85	55
Artrosi secondaria . . . . .	28	20	48	10	36	12	60	22	45
Totale . . . . .	93	110	203	40		67		107	

(26) J. of Biol. Chem., 53, 12 (1922).

La media dei valori fosforemici nell'artrosi primaria è stata di mg 4,2% (4,5% nelle donne e 4,1% negli uomini), nell'artrosi secondaria di mg 3,9.

Valori superiori a 5-6 mg% si sono ottenuti più di frequente nell'età compresa tra 45 e 60 anni specie nelle donne; in queste ultime la media della fosforemia sui 50 anni è stata di mg 6,8%.

I dati concernenti la fosforemia nei soggetti con artrosi primaria in rapporto col sesso e con l'età sono riportati nel grafico n. 3.

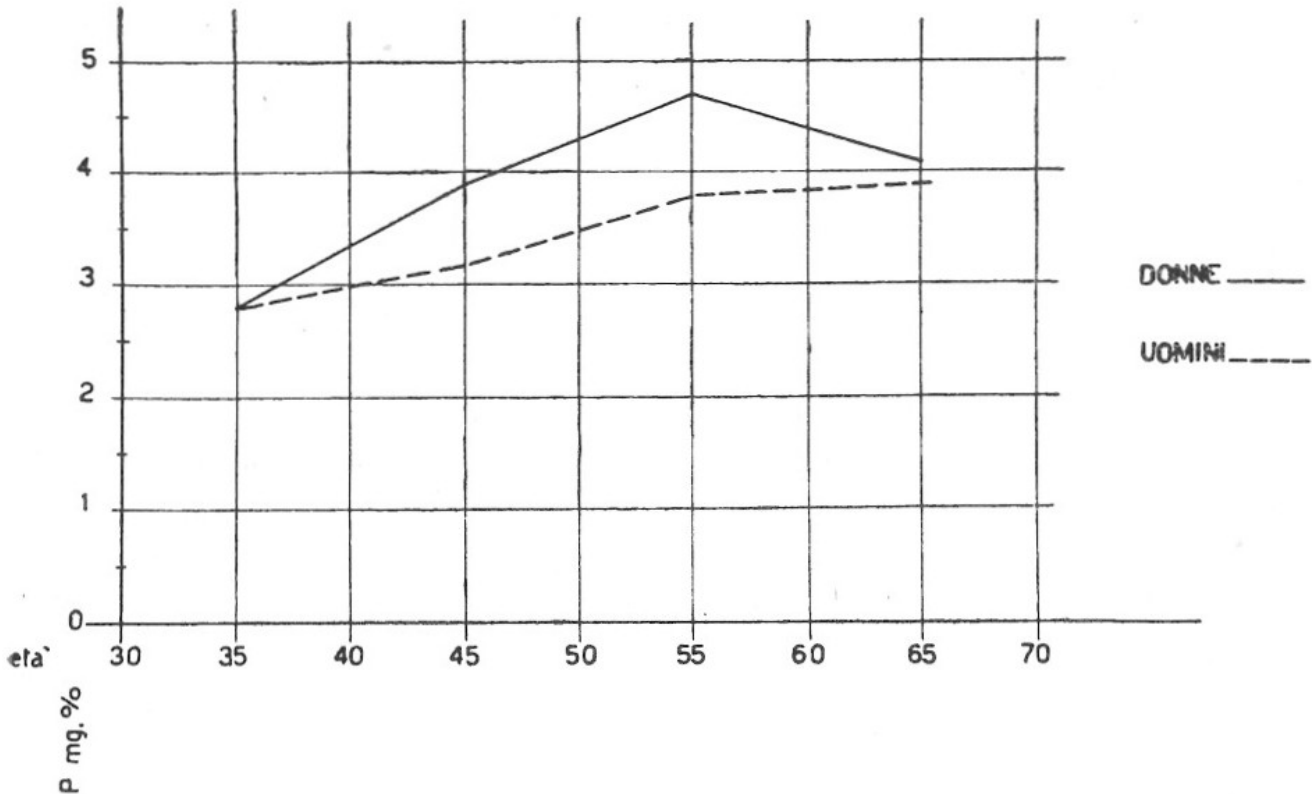


Grafico n. 3.

Fosforemia nell'artrosi primaria: distribuzione in rapporto all'età e al sesso.

### Fosfatemia.

*Determinazione della fosfatasi alcalina nel siero di sangue secondo Bodansky.* — Si mette a incubare a 37° il siero con una soluzione tamponata di  $\beta$ -glicerofosfato di sodio. Il fosforo — come fosfato ione — liberato in tal modo dalla fosfatasi presente nel siero viene determinato calcolando la differenza tra il contenuto di fosforo dopo incubazione e quello senza incubazione.

*Tecnica.* — Si pone a bagnomaria a 37° una provetta contenente circa 6-7 cc della soluzione tamponata di glicerofosfato e vi si lascia per 10 minuti. Contemporaneamente si pone a 37° anche il siero in esame e vi si lascia circa 5 minuti. Si prelevano 5 cc esatti della soluzione tamponata e si introducono in una provetta da 10 cc asciutta. Nella suddetta soluzione si fanno cadere 0,5 cc del siero — già portato a 37° — si agita, si applica un tappo di gomma e si lascia a b.m. a 37° per un'ora esatta. Trascorso detto tempo si immerge immediatamente la provetta in acqua ghiacciata e poi si aggiungono cc 4,5 di acido tricloreacetico al 20%. Si mescola il precipitato formatosi e si centrifuga fino a ottenere un liquido soprastante perfettamente limpido di cui si prelevano 5 cc esatti, che si introducono in provetta asciutta. Da questo punto si procede come per la determinazione del fosforo inorganico.

$$\text{Calcolo: } \frac{50}{\text{lett. liquido in esame}} \times 4 = \text{mg di fosforo contenuti in 100 cc di}$$

siero. Da questo valore si sottrae il valore della fosforemia ottenuta dal siero non incubato e si ottiene così il valore in mg del fosforo liberato dalla fosfatasi. Tale valore è espresso in unità, per cui una unità Bodansky è uguale a 1 mg di fosfato liberato.

L'attività fosfatasica del siero è stata ricercata in 52 pazienti di cui 36 con artrosi primaria e 16 con artrosi secondaria.

Valori superiori a 4 U. sono stati riscontrati in 18 su 36 pazienti con artrosi primaria, pari al 50% dei casi (più spesso nelle donne — 11 su 21 — che negli uomini — 7 su 15). Livelli assai prossimi ai precedenti si sono rilevati in 9 su 16 dei malati con artrosi secondarie, ossia nel 56% (vedi tabella II).

TABELLA II.

D i a g n o s i	Casi esaminati			Casi con attività fosfatasica superiore a 4 U. B.		
	Uomini	Donne	Totale	Uomini	Donne	Totale
Artrosi secondaria . . . . .	15	21	36	7	11	18
Artrosi primaria . . . . .	9	7	16	5	4	9
Totale . . . . .	24	28	52	12	15	27

Considerando l'età e il sesso dei malati, i valori più alti di attività fosfatasica si sono osservati nelle donne tra 45 e 55 anni e negli uomini oltre i 55 anni (vedi grafico n. 4).

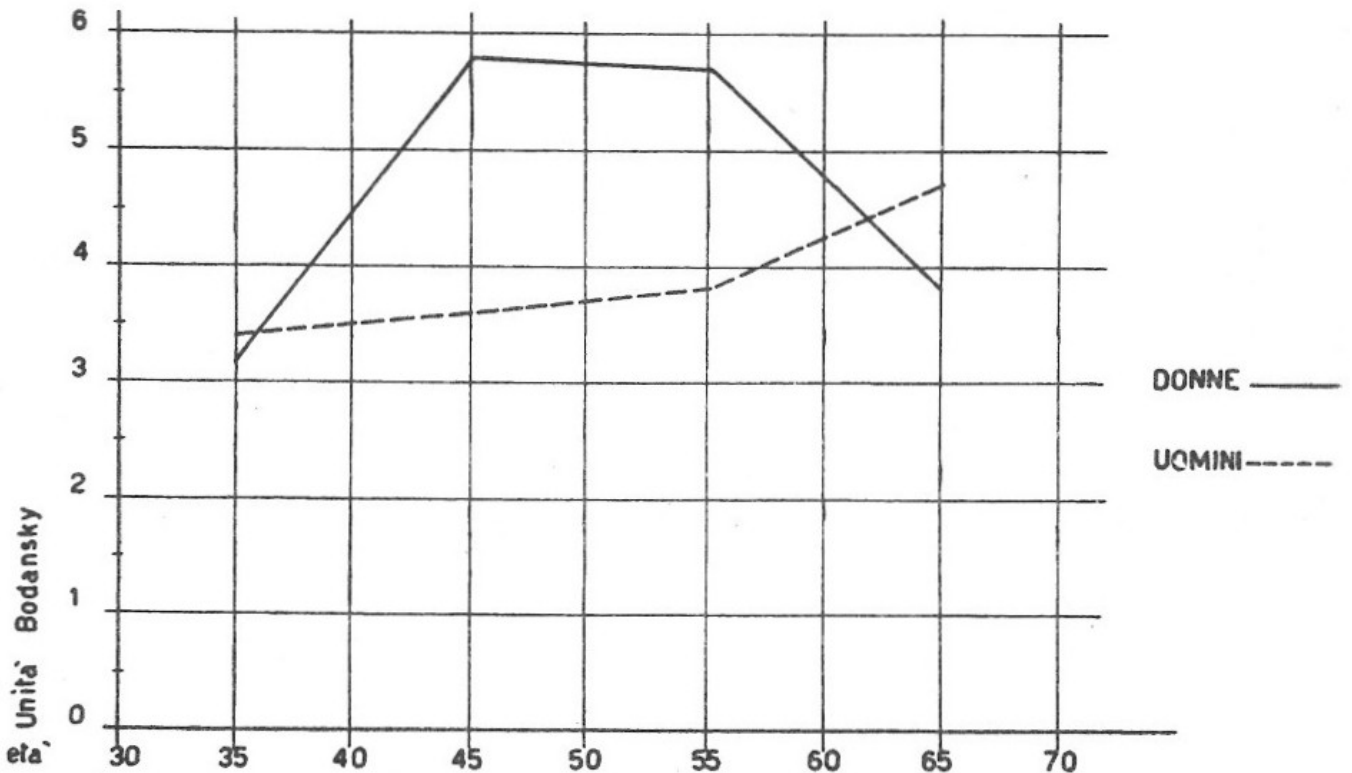


Grafico n. 4.

Attività fosfatasica nell'artrosi primaria: distribuzione in rapporto all'età e al sesso.

Riepilogando: nel 55% dei casi di artrosi primaria il tasso della fosforemia superava i 4 mg% con un massimo di 72% nelle donne tra 40 e 55 anni. La fosforemia era elevata nel 45% dei pazienti con artrosi secondarie.

La fosfatasemia è risultata aumentata nel 50% dei soggetti con artrosi; nel 68% se si considerano le donne tra 45 e 60 anni di età.

In alcuni casi (12 malati di cui 7 donne e 5 uomini) nei quali l'artrosi assumeva carattere di severità, fosforemia e fosfatasemia risultavano entrambe notevolmente elevate con tassi sui 6-7 mg% per la prima, sulle 6-9 U. per la seconda.

### SOMMARIO E COMMENTO

Come abbiamo ricordato all'inizio, il meccanismo genetico dell'artrosi è oggi, dopo un lungo periodo di generale accordo, messo nuovamente in discussione dagli studiosi, stimolati da una serie di acquisizioni recenti, alcune di ordine sperimentale, altre scaturite dall'osservazione clinica. Le prime si identificano con la dimostrata riproducibilità negli animali — per opera dei SILBERBERG — di lesioni articolari assai prossime all'artrosi umana a mezzo dell'ormone preipofisario somatotropo. Le altre riguardano principalmente la stretta affinità morfologica fra l'artropatia acromegalica e l'artrosi banale. Una corrente attuale del pensiero reumatologico, destinata con ogni probabilità a rinnovare le concezioni patogenetiche relative alla malattia artrosica, contempla difatti la possibilità di un intervento dell'ipofisi, rispettivamente di un'iperattività somatotropa, nel preparare le condizioni favorevoli di terreno allo sviluppo dell'affezione.

Il presente lavoro è stato elaborato con lo scopo di contribuire alla delucidazione del problema che abbiamo ora enunciato e comprende:

— da un lato lo studio delle alterazioni cartilaginee provocabili negli animali da esperimento mediante la somministrazione parenterale di somatotropina ipofisaria;

— dall'altro il comportamento del metabolismo fosforico negli individui affetti da artrosi, giusta l'acquisizione che il tasso plasmatico del fosforo inorganico è un indice attendibile dell'attività somatotropa.

Le indagini in serie condotte sulla cartilagine articolare, su quella di coniugazione della cavia e sulla cartilagine auricolare del coniglio, dopo somministrazione agli animali di S T H con le dosi, il ritmo e la

durata riferiti nel precedente paragrafo, ci hanno permesso una serie di constatazioni.

Mentre per quanto riguarda le ricerche sulla cartilagine auricolare non si sono registrati risultati di particolare rilievo, quelli delle altre sono stati di entità notevole e sono consistiti fundamentalmente nei reperti seguenti.

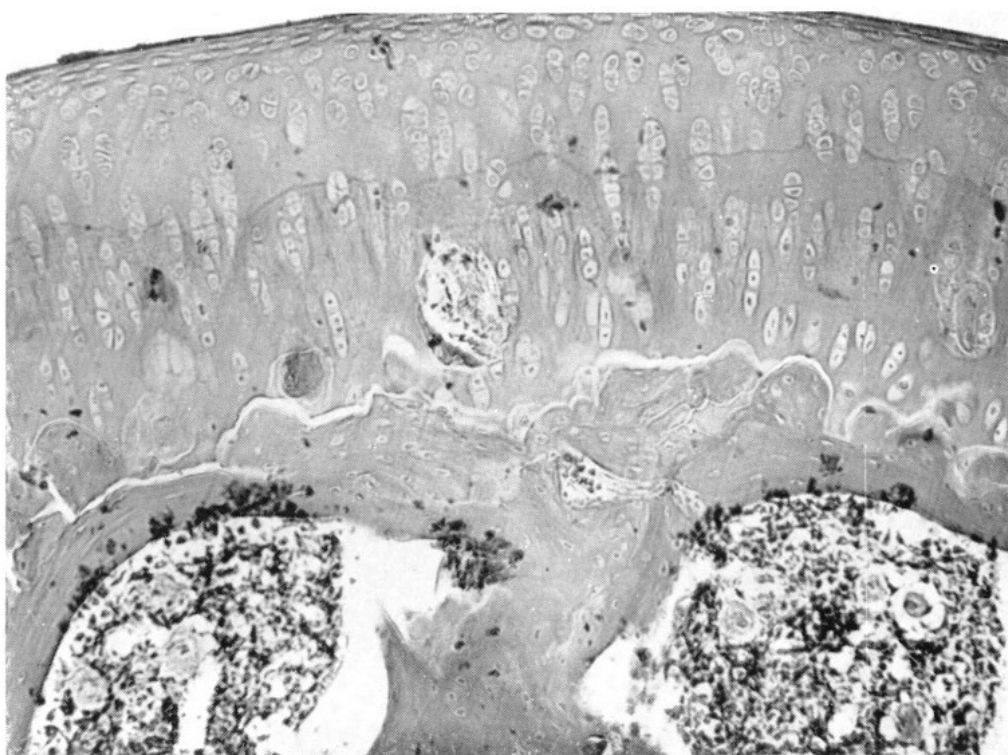
Tanto nella cartilagine articolare quanto in quella di accrescimento — con maggiore evidenza in quest'ultima — si sono constatate alterazioni della sostanza fondamentale con note dapprima esclusivamente di iperplasia e in seguito di tipo degenerativo. A carico delle cellule cartilaginee si sono rilevati una distribuzione anomala e fenomeni degenerativi sia nei confronti del citoplasma sia del nucleo. Inoltre un'alterazione caratteristica era rappresentata da una peculiare festonatura del margine inferiore della cartilagine di coniugazione, da imputare con ogni probabilità a un'insufficienza osteogenetica dei capillari metafisari, in verosimile rapporto con le modificate condizioni biologiche del tessuto cartilagineo stesso. Altro reperto di notevole interesse è consistito nelle erosioni e deformazioni del margine libero della cartilagine articolare. In breve, è stato rilevato un quadro iperplastico-degenerativo sufficientemente caratteristico e di entità proporzionata alla quantità dell'ormone somministrato oltre che alla durata del trattamento.

A mezzo della somministrazione di S T H nella cavia adulta si sono dunque ottenute alterazioni del tessuto cartilagineo articolare e pararticolare vicine a quelle descritte dai SILBERBERG e che riproducono con notevole approssimazione le fasi iniziali dell'artrosi spontanea umana.

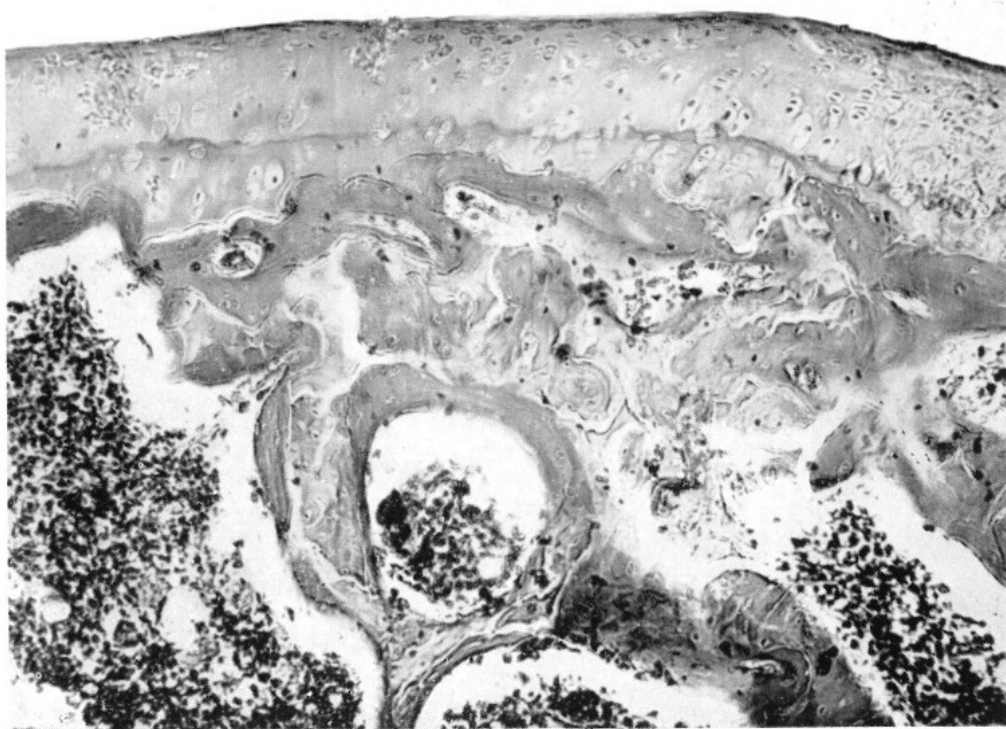
Per quanto concerne un paragone tra i risultati segnalati dai SILBERBERG e quelli delle nostre esperienze è opportuno qui sottolineare alcune fondamentali divergenze.

Gli autori americani, come risulta dalle microfotografie annesse ai loro lavori, hanno avuto occasione di rilevare alterazioni notevoli, di tipo proliferativo e degenerativo, a carico delle strutture cellulari mentre l'iperplasia della sostanza fondamentale non risulta costituire il fenomeno preminente; nelle fasi avanzate delle loro esperienze hanno inoltre segnalato la comparsa di un'abnorme calcificazione degli strati basali della cartilagine di coniugazione.

A noi invece è accaduto di osservare alterazioni marcatissime della sostanza fondamentale nel senso di un'accentuata iperplasia; inoltre i nostri preparati hanno messo in evidenza alcuni elementi — la festonatura alla base della cartilagine di coniugazione e l'irregolare distribuzione dei capillari metafisari — da interpretare come un disturbo del processo di calcificazione nel senso di una ritardata e anormale osteoge-



*Fig. 1.* - Epifisi tibiale in cavia adulta di controllo. Aspetto normale della cartilagine d'incrostazione.

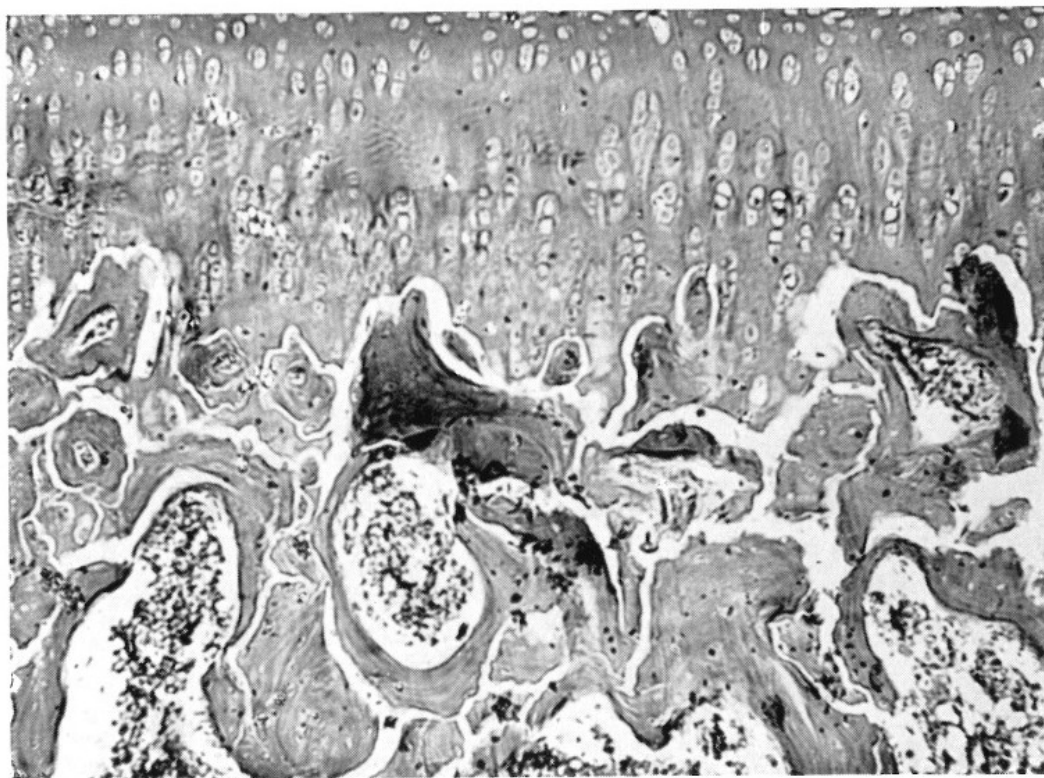


*Fig. 2.* - Cartilagine d'incrostazione in cavia trattata con STH, 60 U. settimanali per 2 settimane. - Distribuzione disordinata delle cellule cartilaginee con aumento relativo della sostanza fondamentale.



*Fig. 3.* - Cartilagine d'incrostazione in cavia trattata con STH, 60 U. settimanali per 4 settimane.

La cartilagine è ispessita. Distribuzione delle cellule cartilaginee irregolare e disordinata con perdita della normale disposizione in pile. Rilevante il polimorfismo cellulare in sedi dove normalmente è costante l'omogeneità dei reperti. È bene apprezzabile un'abnorme ricchezza di sostanza fondamentale.

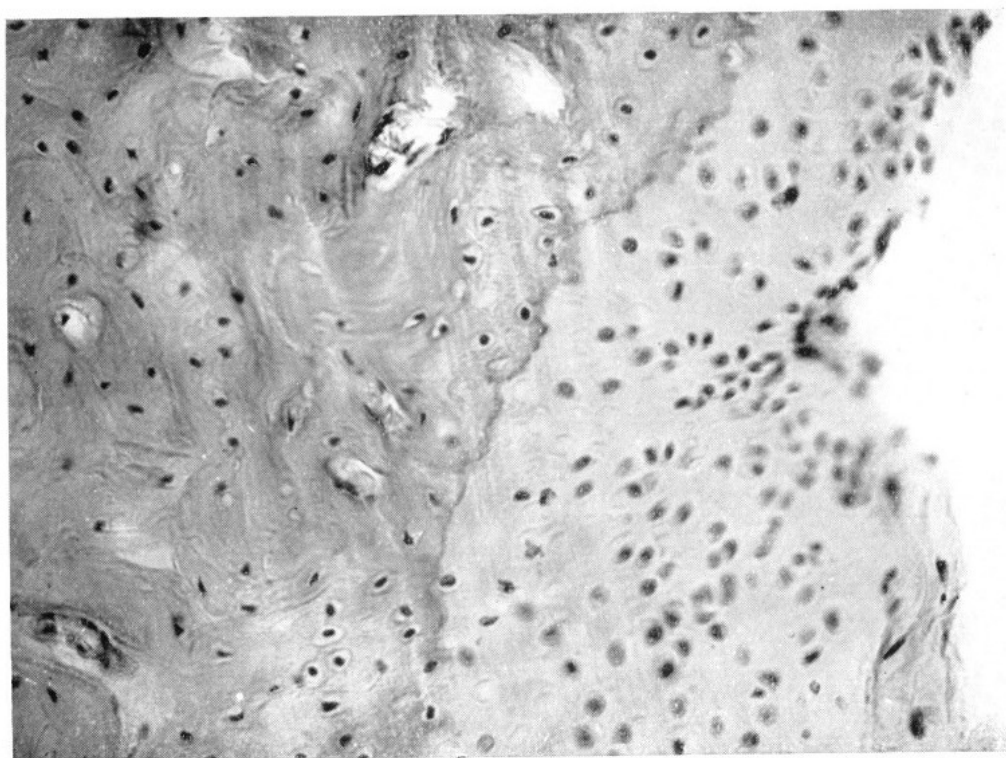


*Fig. 4.* - Cartilagine d'incrostazione in cavia trattata con STH, 60 U. settimanali per 6 settimane.

Le colonne delle cellule cartilaginee mantengono un ordinamento discretamente regolare. È apprezzabile un sensibile aumento della sostanza fondamentale che porta a un allontanamento delle cellule cartilaginee dello strato superiore da quelle dello strato inferiore.



*Figg. 5 e 6.* - Dettagli della fig. 4. È di chiaro rilievo una distribuzione irregolare delle cellule cartilaginee con segni di sofferenza nucleare (picnosi, vacuolizzazione, anomala tingibilità). Dette cellule sono diradate e assumono un caratteristico aspetto di « ninfee galleggianti sullo stagno ».

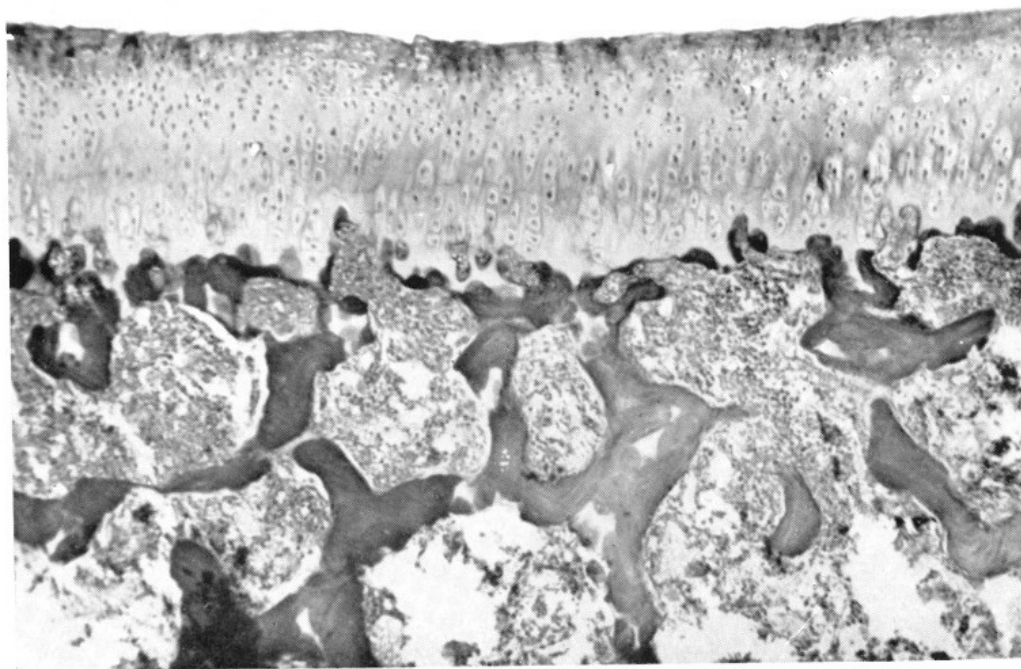


*Figg. 7 e 8.* - Cartilagine d'incrostazione in cavia trattata con STH, 60 U. settimanali per 8 settimane.

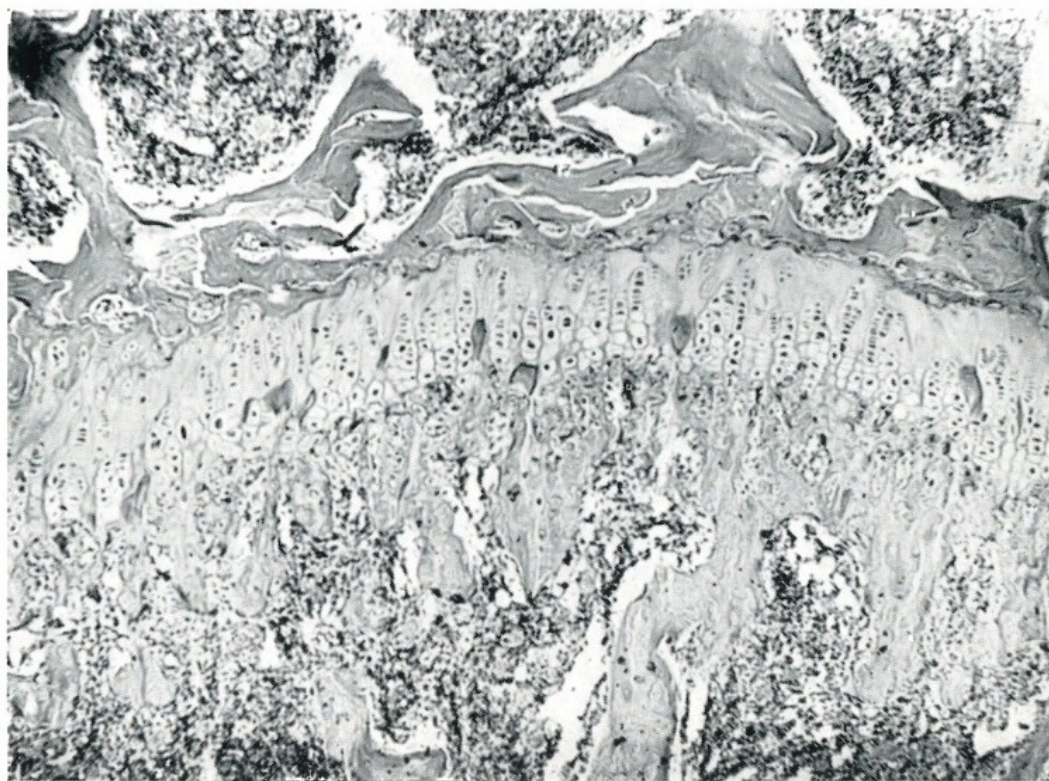
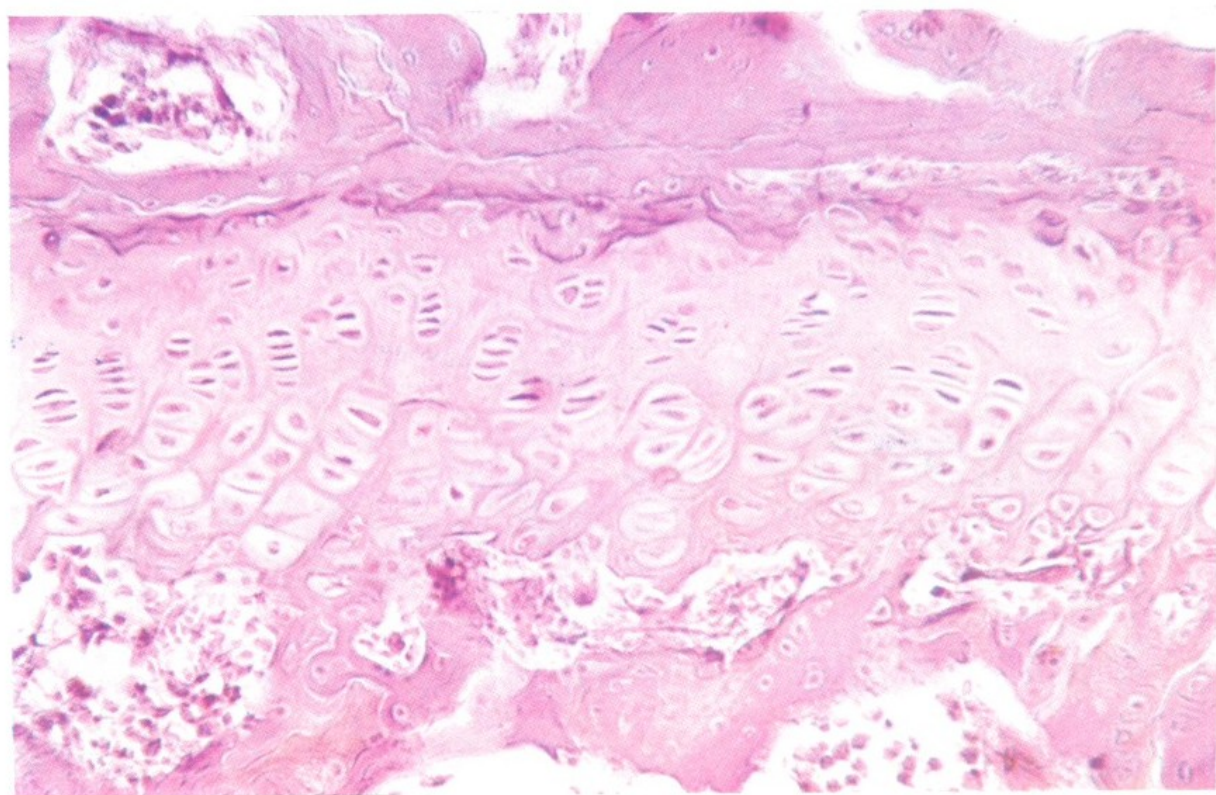
La cartilagine è irregolarmente ispessita; il suo margine esterno ha perduto l'omogeneità strutturale e si presenta irregolarmente eroso. Polimorfismo disordinato delle cellule cartilaginee e presenza in eccesso di sostanza fondamentale.



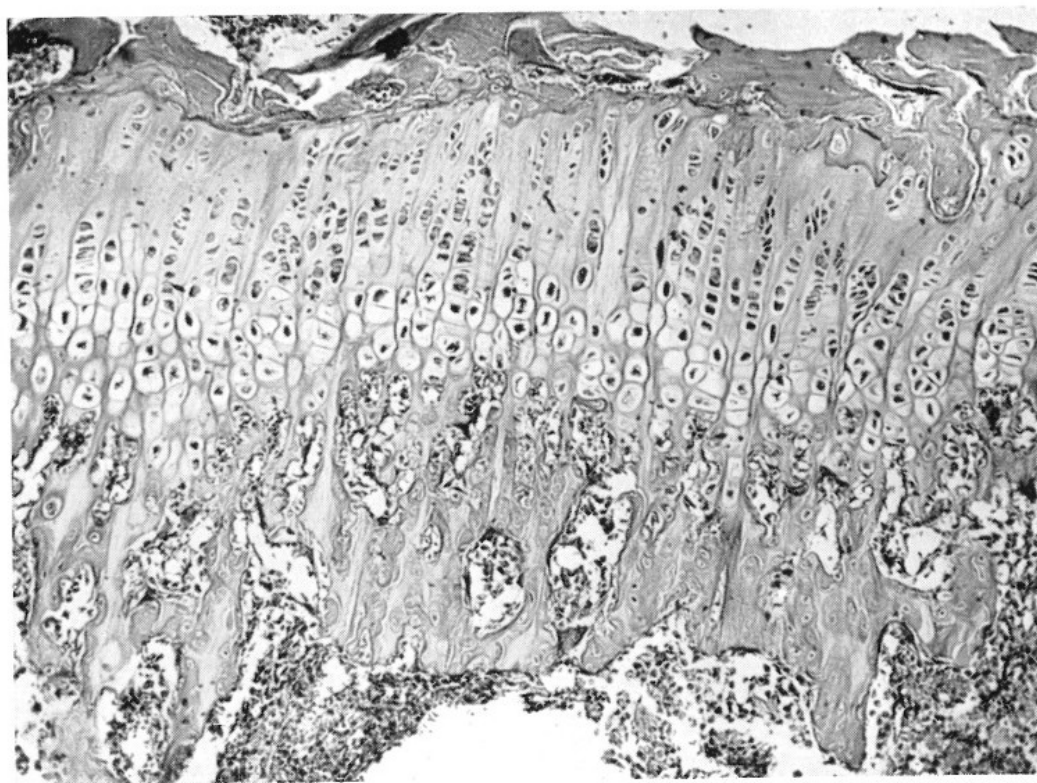
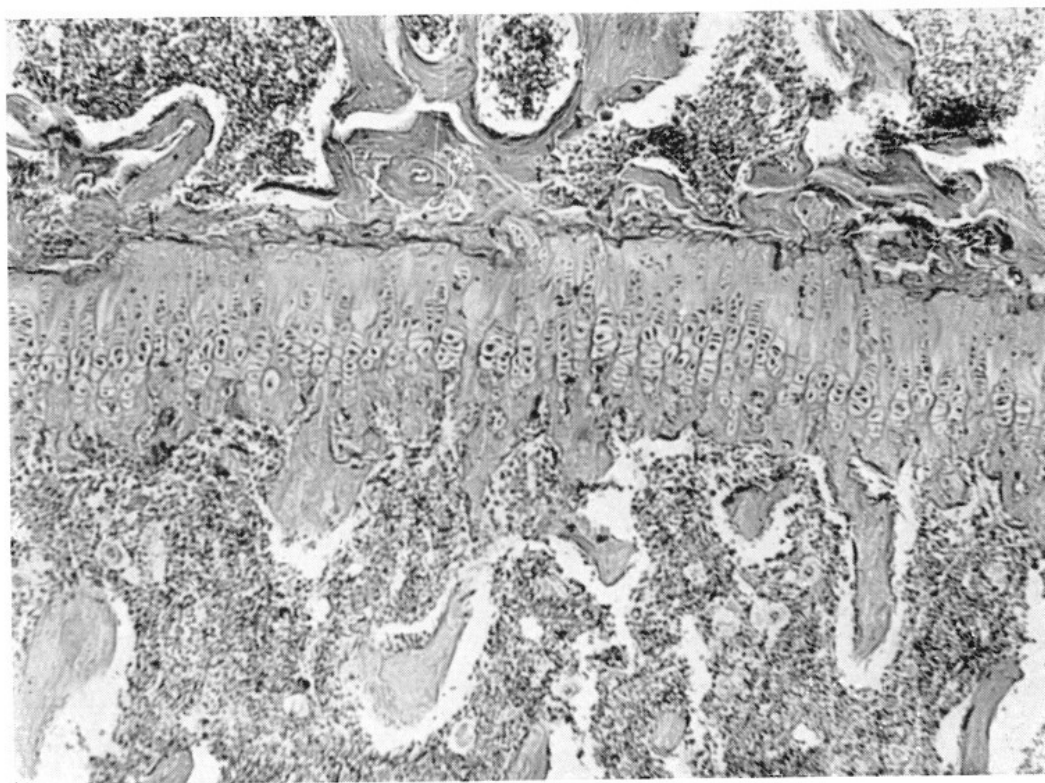
*Fig. 9.* - Cartilagine d'incrostazione in cavia trattata con STH, 60 U. settimanali e cortisone, 20 mg settimanali per 4 settimane. L'aspetto è quello normale, con cellule regolarmente incolonnate e sostanza fondamentale relativamente scarsa.



*Fig. 10.* - Cartilagine d'incrostazione in cavia trattata con STH, 60 U. settimanali e ACTH, 10 mg settimanali per 4 settimane. Struttura normale con cellule cartilaginee in colonne regolari e scarsità di sostanza fondamentale.

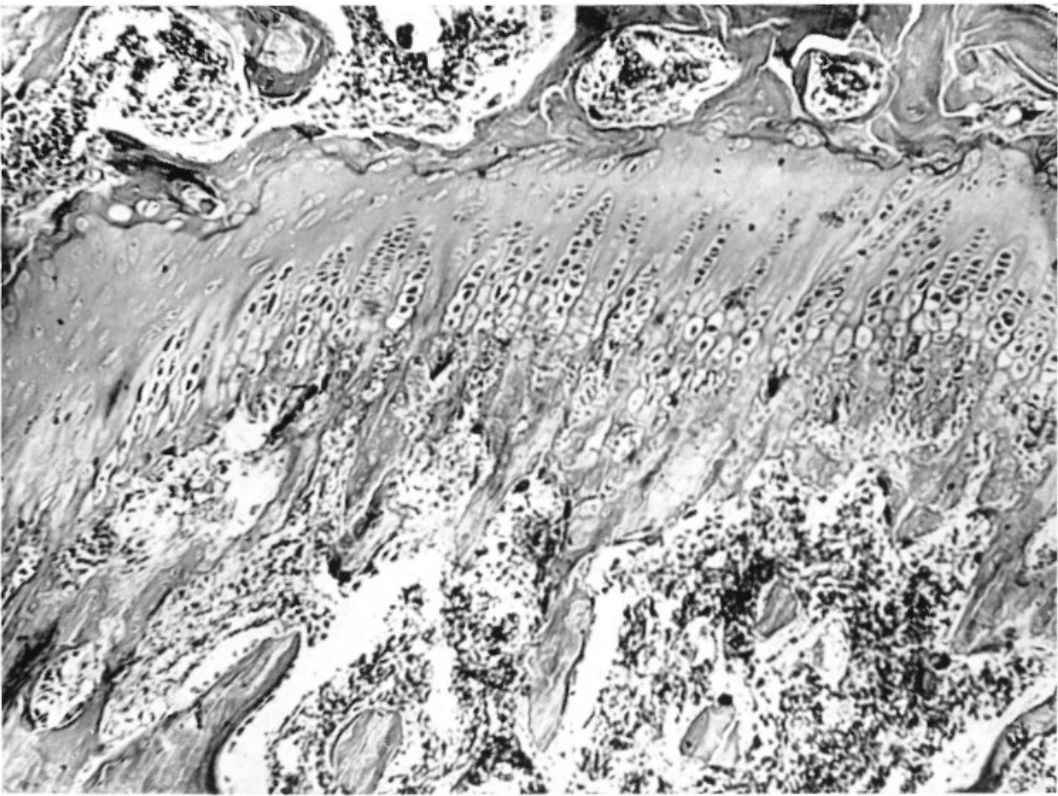
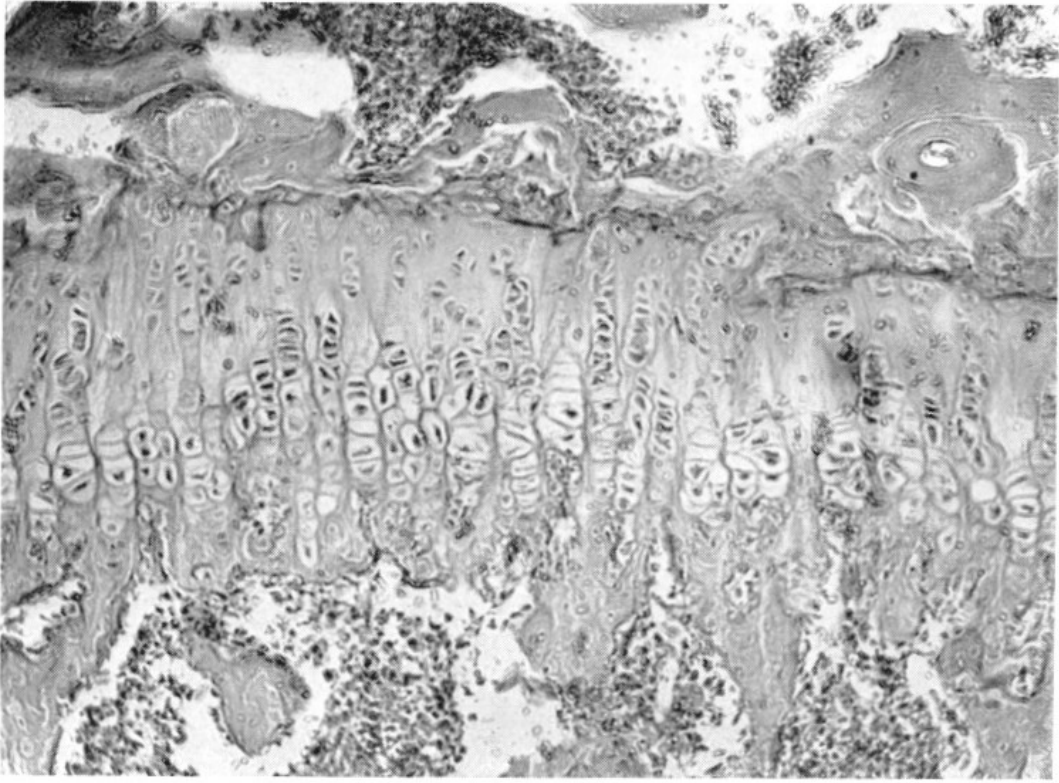


*Figg. 11 e 12.* - Epifisi tibiale in due cavie adulte di controllo, con cartilagine di coniugazione di aspetto normale.

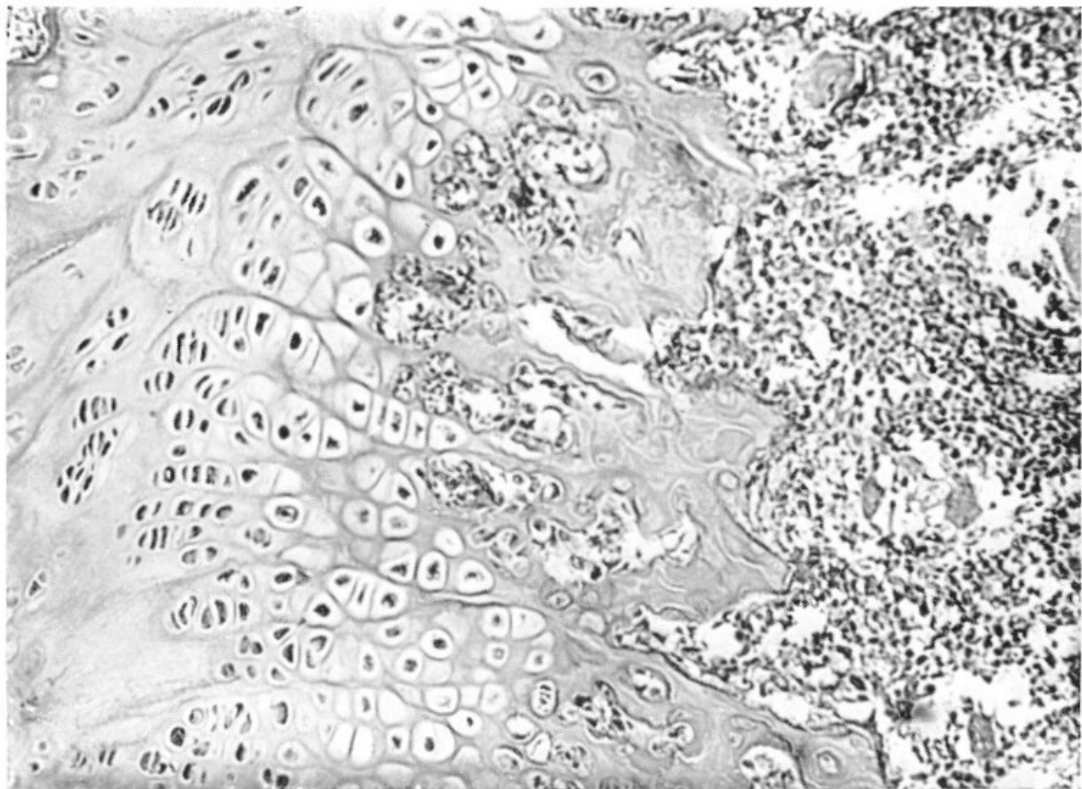
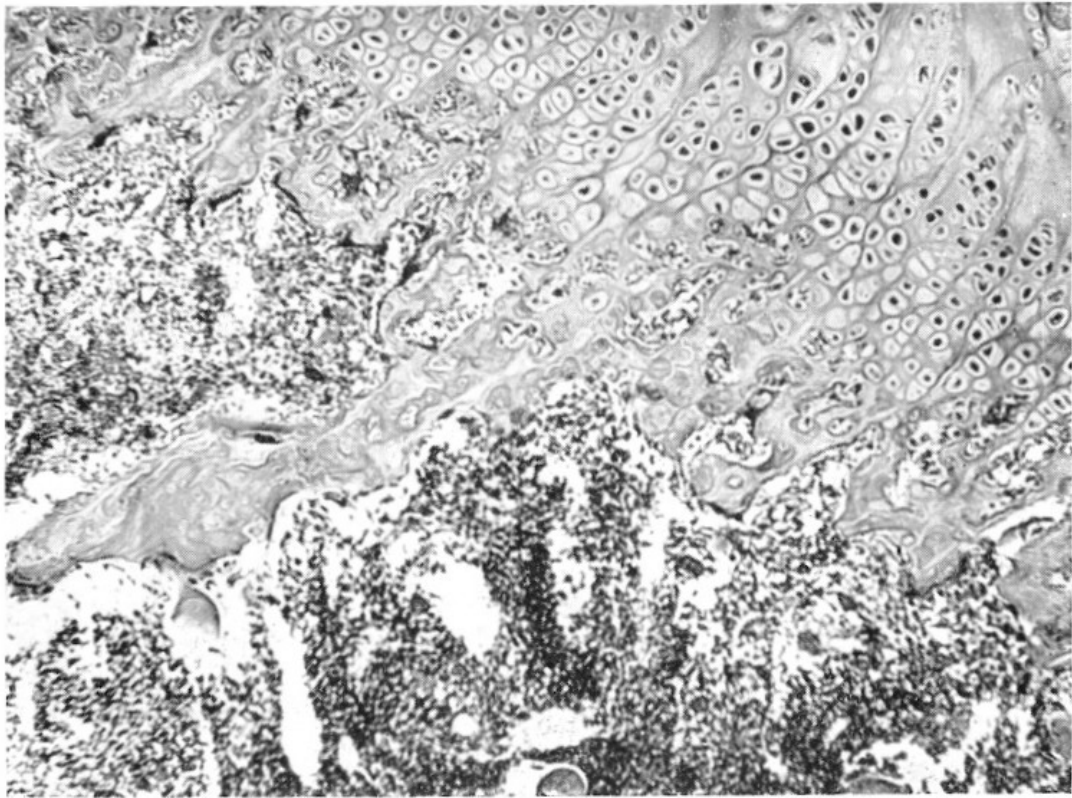


*Figg. 13 e 14.* - Cartilagine di coniugazione in cavia trattata con STH, 60 U. settimanali per 2 settimane.

Abnorme ricchezza di sostanza fondamentale. Margine inferiore irregolarmente frastagliato. Dal dettaglio risulta che la sostanza fondamentale, solitamente più abbondante nello strato superficiale della cartilagine stessa, si affonda qui irregolarmente fra le colonne delle cellule seriate. Queste ultime mostrano segni di sofferenza nell'accentuato polimorfismo citoplasmatico e nelle irregolarità nucleari.

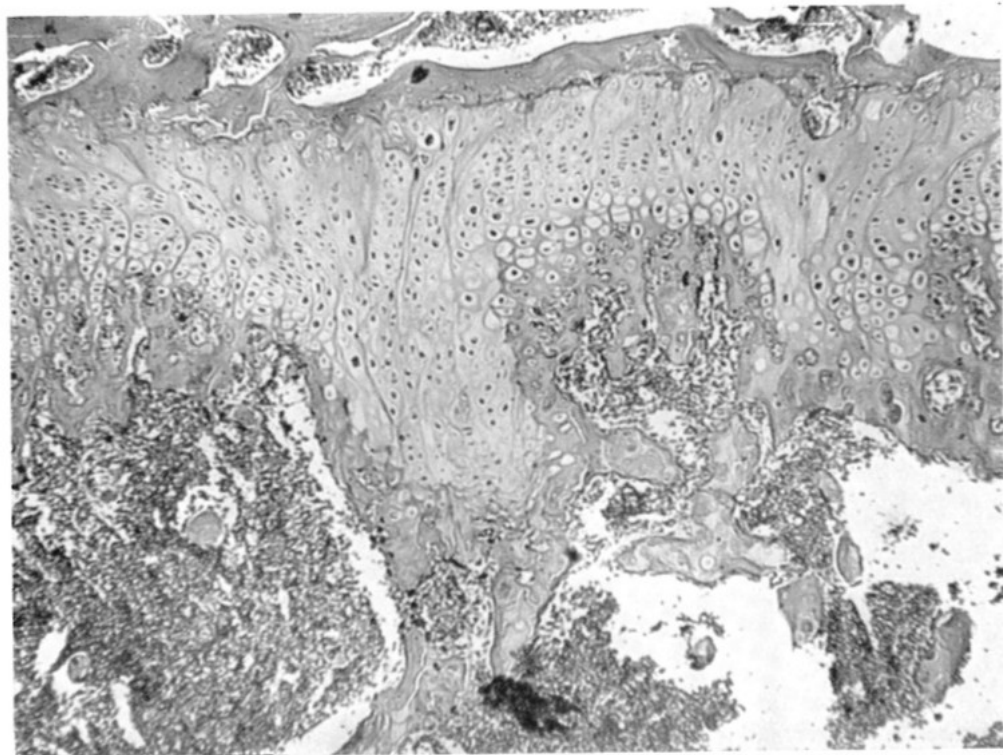


*Figg. 15 e 16.* - Cartilagine di coniugazione in due cavie trattate con STH, 60 U. settimanali per 4 settimane. Sostanza fondamentale iperplastica, con propaggini molteplici tra le cellule della cartilagine seriata. Margine inferiore irregolarmente festonato con cellule polimorfe e distribuite disordinatamente.



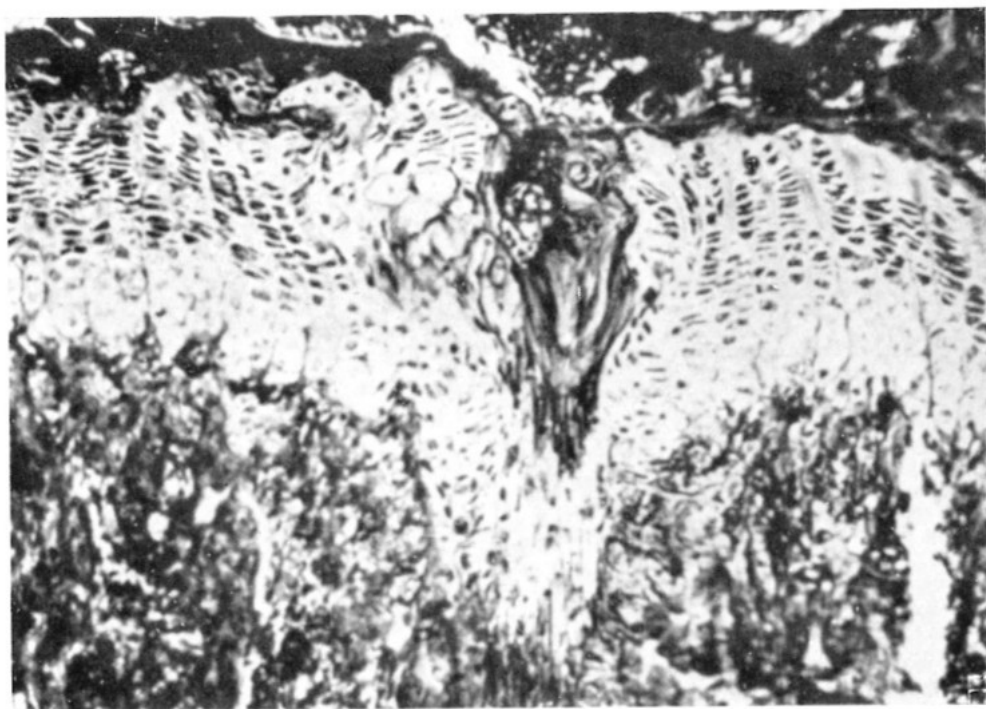
*Figg. 17 e 18.* - Cartilagine di coniugazione in cavia trattata con STH, 60 U. settimanali per 6 settimane.

Notevole aumento della sostanza fondamentale. Margine inferiore irregolarmente festonato con persistenza di cellule cartilaginee di tipo ipertrofico, parte delle quali disordinatamente polimorfe. Si apprezza inoltre un disordine e una insufficienza dell'attività osteopoietica delle anse capillari.



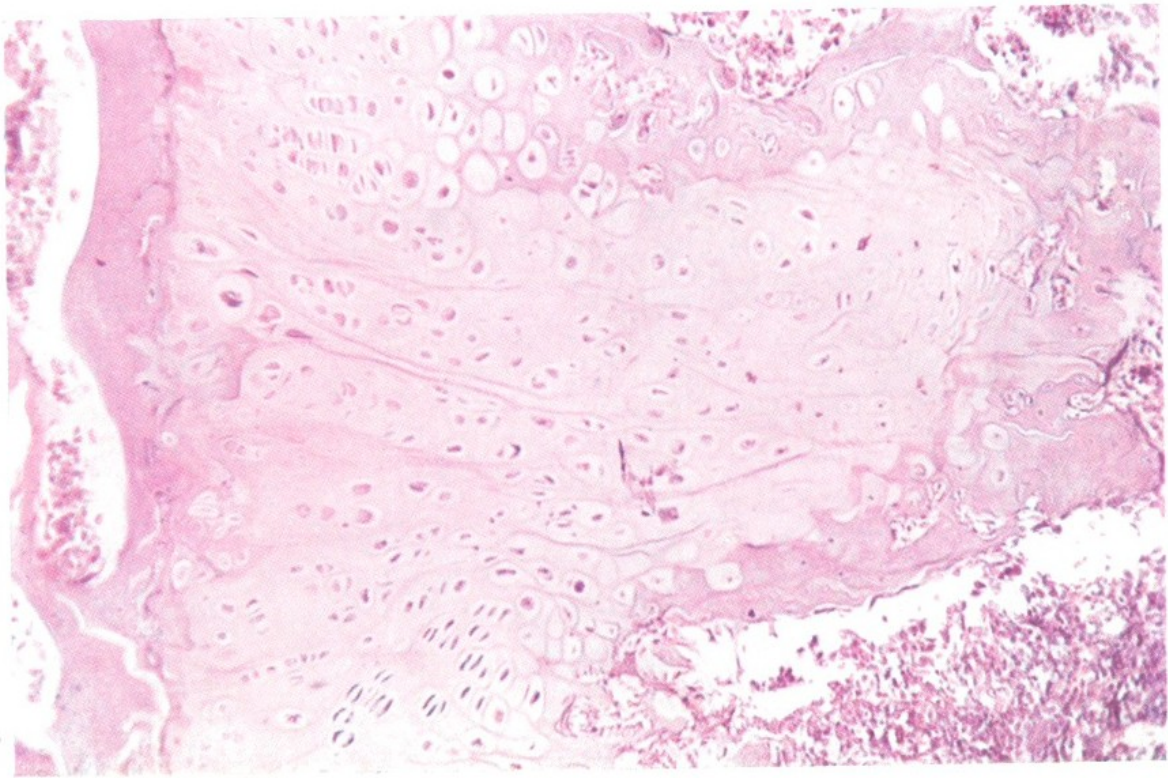
*Fig. 19.* - Cartilagine di coniugazione in cavia trattata con STH, 60 U. settimanali per 6 settimane.

L'iperplasia della sostanza fondamentale ha qui raggiunto gradi estremi, donde il peculiare aspetto festonato con propaggini irregolari protese verso la metafisi. Accentuato polimorfismo delle cellule cartilaginee con disordine dell'osteopoiesi midollare.

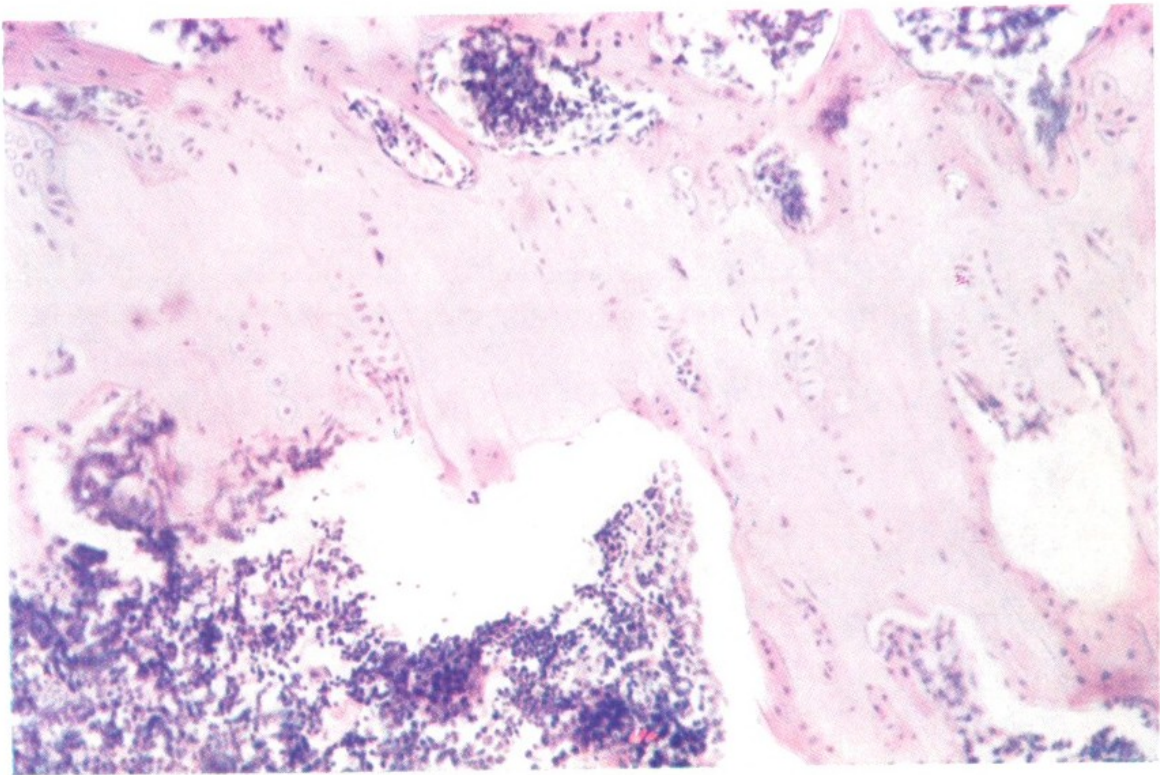


*Fig. 20.* - Riportata da Silberberg M. e Silberberg S. — Cartilagine di coniugazione in cavia trattata con Antuitrin G.

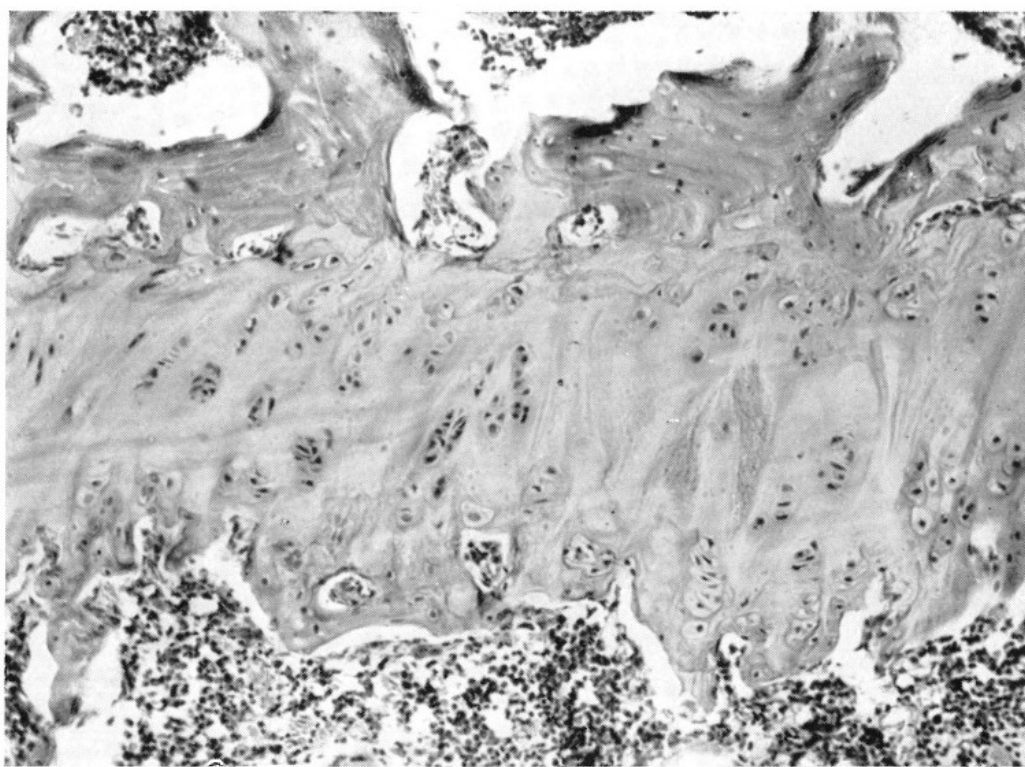
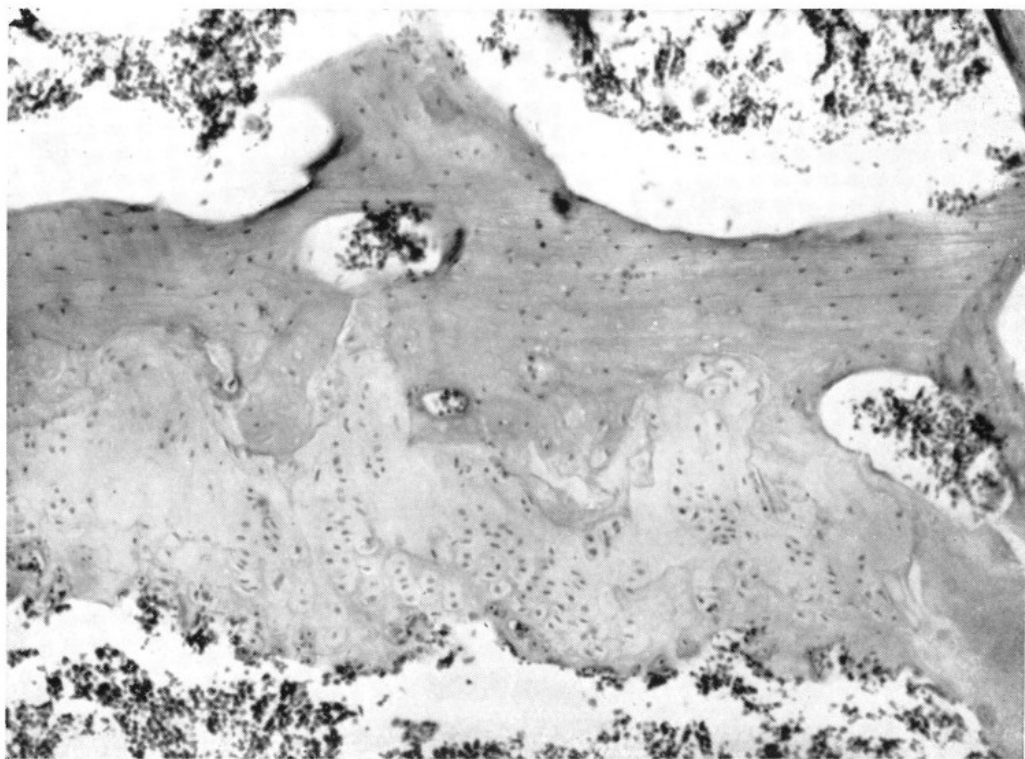
Alterazioni proliferative e degenerative di grado notevole coinvolgono le strutture cellulari senza dimostrabile iperplasia della sostanza fondamentale.



*Fig. 21.* - Dettaglio della figura 19.

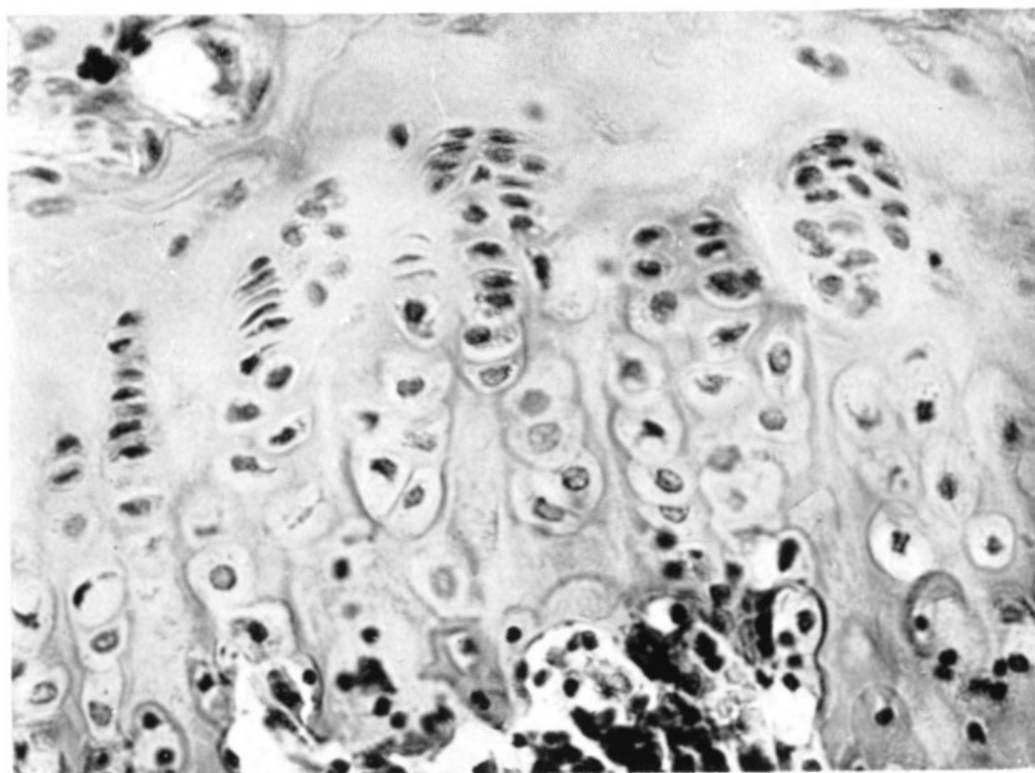
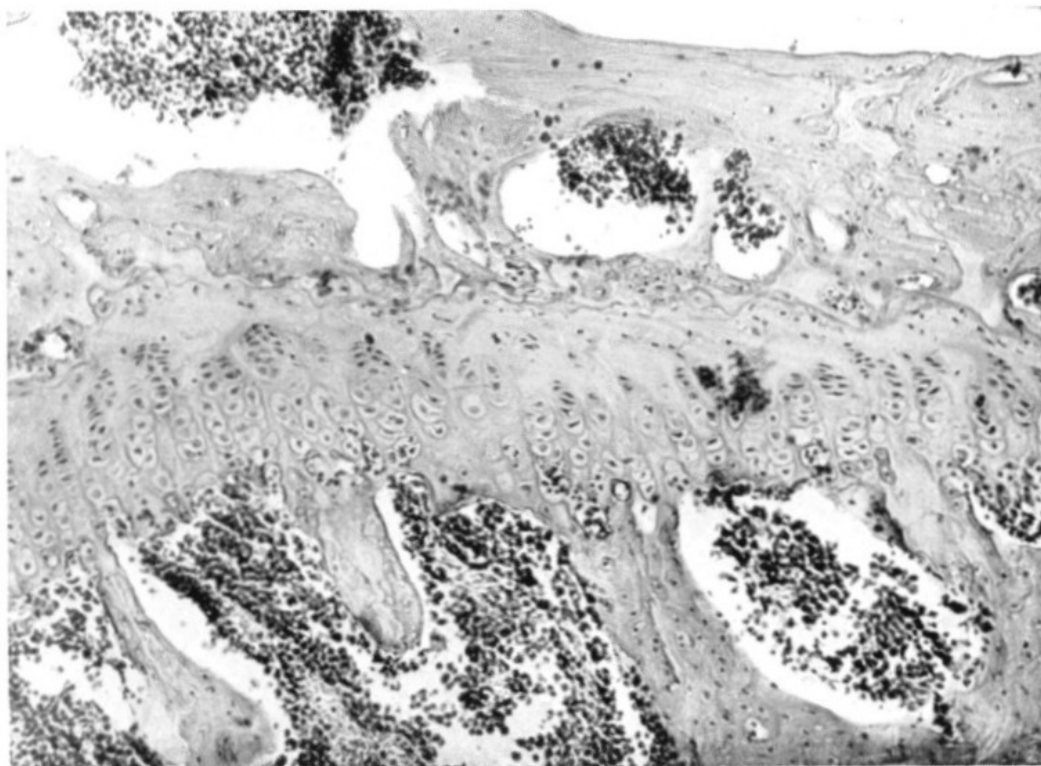


*Fig. 22.* - Cartilagine di coniugazione in cavia trattata con STH, 60 U. settimanali per 8 settimane.  
È marcatissimo l'eccesso di sostanza fondamentale; è inoltre caratteristico l'aspetto festonato del margine inferiore, analogo a quello delle figg. 19 e 21.

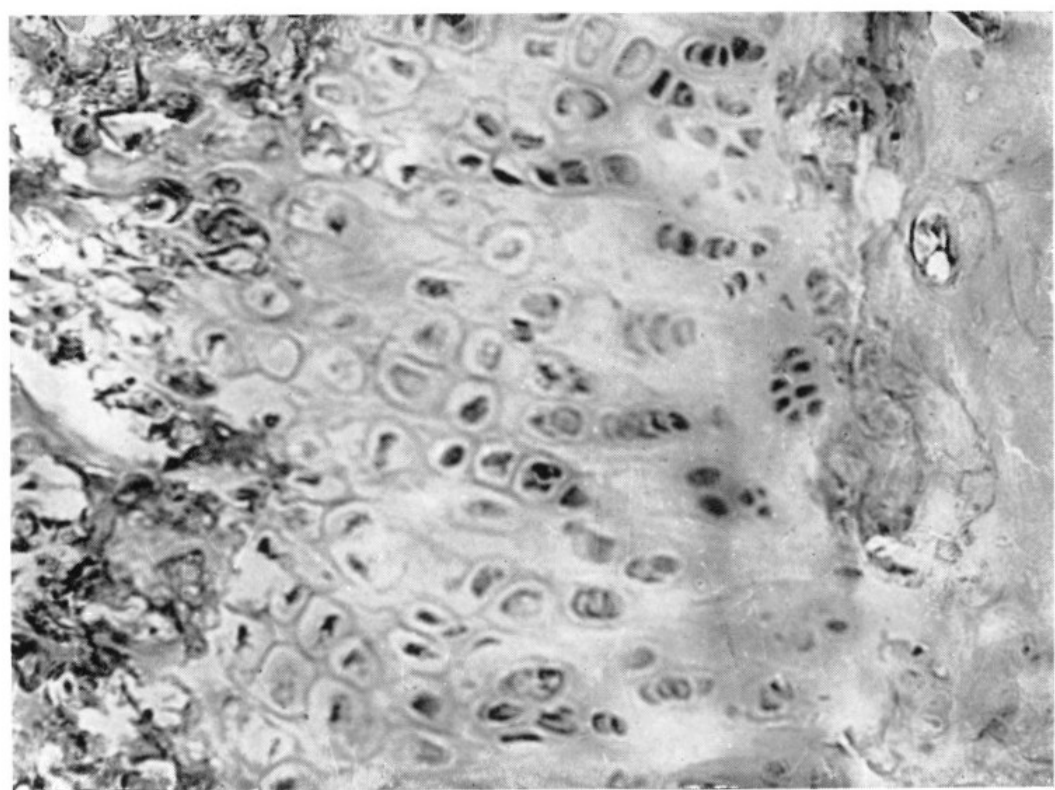
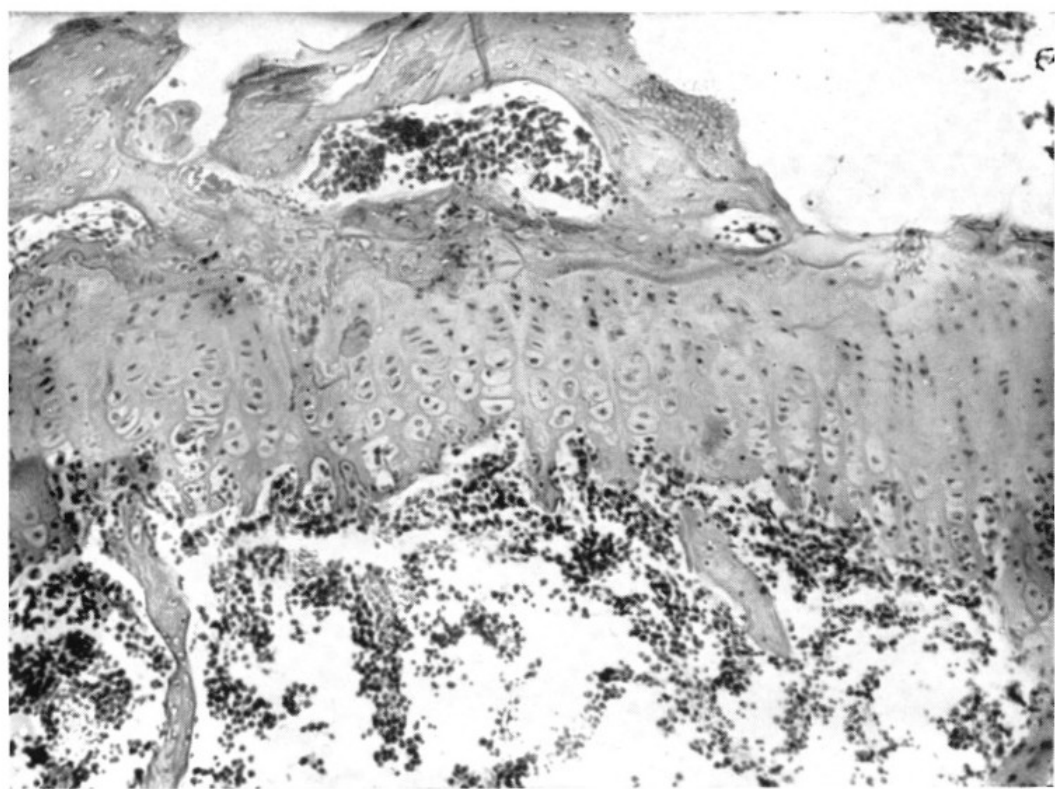


*Figg. 23 e 24.* - Cartilagine di coniugazione in due cavie trattate con STH, 60 U. settimanali per 8 settimane.

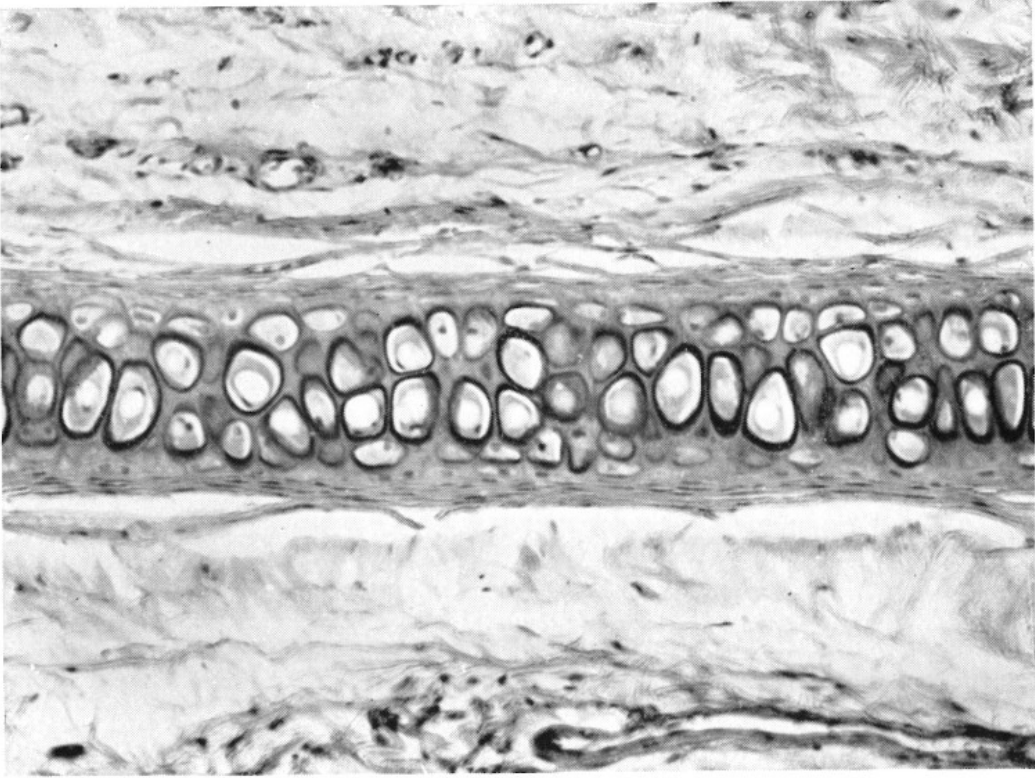
Notevole evidenza dell'arricchimento di sostanza fondamentale la quale tende a isolare e conglobare irregolarmente le cellule cartilaginee. Il reperto è spiccato nello strato delle cellule ipertrofiche.



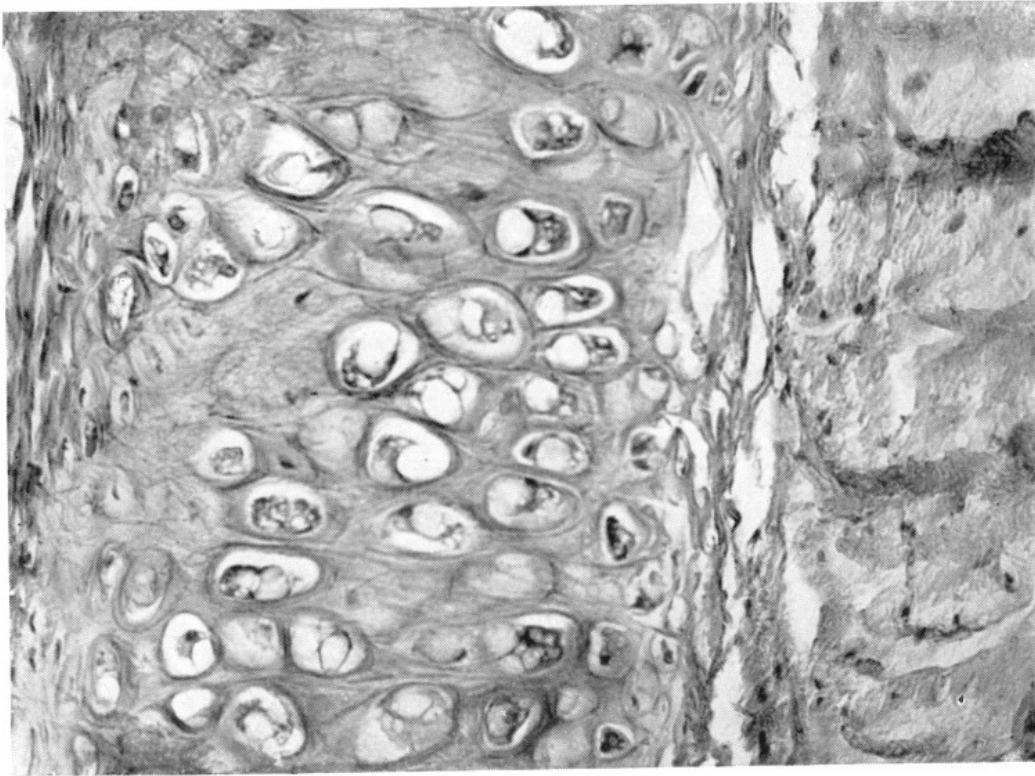
*Figg. 25 e 26.* - Cartilagine di coniugazione in cavia trattata con STH, 60 U. settimanali e cortisone, 20 mg settimanali per 4 settimane. Aspetto normale con distribuzione regolare delle colonne di cellule cartilaginee e della sostanza fondamentale interposta.



*Figg. 27 e 28.* - Cartilagine di coniugazione in cavia trattata con STH, 60 U. settimanali e ACTH, 10 mg settimanali per 4 settimane. Aspetto normale.



*Fig. 29.* - Aspetto normale della cartilagine del padiglione auricolare nel coniglio adulto.



*Fig. 30.* - Cartilagine del padiglione auricolare in coniglio trattato con STH, 150 U. settimanali per 4 settimane.  
Discreto aumento della sostanza fondamentale, senza variazioni apprezzabili della morfologia cellulare.

nesi metafisaria, e non già come pensano i SILBERBERG di una calcificazione accelerata (abbiamo appositamente messo a confronto con le nostre una delle microfotografie più espressive dei SILBERBERG; vedi fig. 20).

Pensiamo che le sconcordanze fra i risultati dei SILBERBERG e i nostri possano imputarsi alla diversità delle tecniche impiegate e principalmente alla differenza dei prodotti somministrati; difatti noi abbiamo avuto a disposizione un ormone altamente purificato quale quello Choay, mentre gli americani (1942) hanno impiegato dapprima estratti totali di ipofisi anteriore e in un secondo tempo l'Antuitrin G.

Ci sembra opportuno allo scopo di illuminare con maggiore evidenza le affinità dei nostri reperti con quelle delle prime fasi dell'artrosi umana citare qui la descrizione che di quest'ultima hanno fornito DULBECCO e MOTTURA (27), sottolineandone il carattere saliente, cioè a dire la combinazione di processi proliferativi e insieme regressivi:

« Le prime manifestazioni morbose dell'artrosi deformante si incontrano negli strati superficiali della cartilagine articolare. La sostanza fondamentale in cui si possono riconoscere le prime lesioni diviene dapprima rigonfia mentre le fibre diventano evidenti, per asportazione del condromucoide. In seguito le capsule cartilaginee si ingrandiscono rendendo parzialmente libere le cellule contenute entro di esse; ne derivano così delle piccole lacune, che vengono denominate « lacune di Weichselbaum ».

Accanto ai processi regressivi menzionati la cartilagine può anche presentare in alcuni punti i fenomeni di moltiplicazione delle cellule, che vengono a costituire gruppi isogeni piuttosto ampi circondati da capsule molto evidenti (« capsule a nido »).

Per quanto riguarda la comparsa di alterazioni massime a livello della cartilagine di accrescimento, di entità minore ma spiccate a livello di quella articolare, minime e in genere trascurabili a carico della cartilagine auricolare, è con ogni verosimiglianza da postulare che l'influenza iperplastico-stimolante dell'S T H abbia a svolgersi elettivamente sulle cartilagini dotate di maggiore dignità topografico-funzionale (cartilagine di coniugazione), mentre risulta pressochè inapparente in quelle inerti o definitivamente in quiete (cartilagine auricolare). Più il tessuto cartilagineo è funzionalmente attivo più è verosimile sia sensibile agli stimoli e suscettibile di reagire con modalità anatomo-cliniche appariscenti.

Allo scopo di cogliere un segno attendibile di iperattività somatotropa negli individui affetti da artrosi abbiamo proceduto alla determinazione di alcuni elementi biochimici indiretti quali la fosforemia e la fosfatasemia. Per ragioni pratiche non ci è stato possibile impiegare me-

---

(27) DULBECCO R., MOTTURA G.: Anatomia patologica dell'apparato locomotore, in VANZETTI F.: Anatomia patologica. - Vol. II, Torino, Utet 1945.

todi di dosaggio biologico dell'S T H per i quali sono richieste attrezzature complesse. E' implicito che il significato del test prescelto possa apparire opinabile a una critica serrata; difatti nel corso della discussione si attribuisce ai detti risultati un valore di sola presunzione.

Il tasso plasmatico del fosforo inorganico — determinato in 203 pazienti dei quali 155 con artrosi primaria diffusa e 48 con artrosi secondaria di vario tipo — è stato trovato in varia misura aumentato nel 55% dei malati del primo gruppo e nel 45% di quelli del secondo. Le cifre medie erano di mg 4,2% per l'artrosi primaria di mg 3,9% per quella secondaria. Le cifre più elevate si sono riscontrate nei soggetti fra i 45 e i 60 anni (mg 5-6%), con livelli massimi sui 50 anni (mg 6-8%), specie nelle donne.

L'attività fosfatasica nel siero è stata trovata elevata nel 50% dei casi, tanto nelle forme primarie quanto in quelle secondarie; i livelli più elevati si sono osservati fra i 45 e i 55 anni nelle donne, oltre i 55 anni negli uomini.

Accertato che la somministrazione di S T H negli animali provoca alterazioni cartilaginee pressochè identificabili con quelle dell'artrosi umana in fase iniziale, dato poi per certo che l'esaltazione del metabolismo fosforico costituisca un'espressione di iperattività somatotropa, è possibile a nostro avviso concludere sulla verosimiglianza di un intervento dell'ipofisi, nel senso di un'iperincreazione di somatotropina, quale fattore determinante nella genesi dell'artrosi umana.

Volendo speculare sul probabile meccanismo di tale intervento è consentito di prospettare alcune ipotesi. Dovrà invocarsi un meccanismo diretto e univoco oppure mediato con il concorso di fattori di altro tipo? E' verosimile che il meccanismo sia duplice e si svolga nelle due direzioni enunciate.

Un'influenza dell'S T H sul tessuto cartilagineo è dimostrata con certezza tanto dalle nostre ricerche quanto da quelle dei SILBERBERG. Peraltro è passata in giudicato la nozione che l'S T H è l'unico ormone preipofisario che agisce direttamente sui tessuti della vita di relazione, nei quali determina accumulo di acqua e ritenzione azotata [C. N. H. LONG (28)]. Un simile effetto, esercitato sulle strutture articolari, potrebbe spiegare sia l'accrescimento sia la degenerazione precoce della cartilagine in quanto la renderebbe più vulnerabile all'azione di altri momenti patogeni, specie quelli meccanici. Che sia lecito parlare di un effetto promuovente la senescenza nonostante l'esaltazione dei processi di accrescimento

---

(28) Cold Spring Harbor Sympos. - Quant. Biol. 10, 91 (1942).

si deduce dal fatto che l'STH, in quanto esige dalla cartilagine un massimo di risposta iperplastica, ne esaurisce prematuramente le capacità proliferative e ne provoca quindi l'invecchiamento precoce. Infine l'aumentata increzione di S T H è tipica del periodo climaterico, quello cioè che più spesso coincide con le manifestazioni cliniche legate all'artrosi.

Per quanto riguarda un possibile meccanismo indiretto è da tener presente che l'artrosi primaria si associa a disturbi circolatori e vascolari documentati da lesioni dei vasi [HUC, DELARUE e DE BRUX, MARTIN e JUNET <sup>(29)</sup>] e con quasi assoluta regolarità all'ipertensione arteriosa (LUCHERINI e altri), la quale ultima può costituire una causa prima di ischemia e quindi di anossia ipofisaria con successivo aumento dell'increzione somatotropa. Un paradigma clinico che illustra chiaramente tale concetto si ritrova nella sindrome di Pierre Marie, il cui elemento genetico fondamentale va riconosciuto in uno stimolo ipo-anossiemiante — legato a pneumopatie croniche ma soprattutto a cardiopatie cianogene — e nella quale è oggi dimostrata l'esistenza di un eosinofilismo preipofisario.

Dalle nostre ricerche è emerso un altro dato di notevole interesse clinico e precisamente la possibilità di inibire a mezzo del cortisone o dell'ACTH la comparsa delle lesioni cartilaginee sperimentali legate alla somministrazione di somatotropina. Tale fenomeno, del quale abbiamo potuto fornire una chiara dimostrazione istologica, trova da un lato la spiegazione nei presupposti dottrinali sull'antagonismo funzionale tra S T H e glucocorticoidi, dall'altro investe il problema terapeutico dell'artrosi.

Difatti l'accertata efficacia della terapia cortisonica per via generale e di quella idrocortisonica per via locale nei pazienti affetti da artrosi è probabile sia da attribuire oltre che a un'azione antiflogistica nei riguardi della quota infiammatoria associata, anche a un'influenza antianabolica; è cioè assai verosimile che i glucocorticoidi abbiano la capacità di opporsi ai fenomeni iperplastico-proliferativi indotti dalla somatotropina nelle cartilagini articolari.

A questo proposito va ricordato che l'abnorme produzione di sostanza condromucoide indotta nella cartilagine dalla somministrazione di STH altera profondamente i rapporti tra i mucoidi stessi e i fermenti deputati alla loro regolazione metabolica: mucinasi e fosfatasi in primo luogo. Su tale fenomeno testimonia il comportamento opposto dell'STH e del cortisone nei riguardi del potere diffusivo.

---

<sup>(29)</sup> HUG G.; DELARUE J. et DE BRUX J.; MARTIN E. et JUNET R., dans: *Le Rhumatisme chronique dégénératif*. - II. Conférence scientifique internationale d'Aix-les-Bains. Imprimeries réunies de Chambéry, 1948.

Le ricerche di M. TABENHAUS e G. D. AMROMIN <sup>(30)</sup>, quelle di DUCOMMUN e coll. <sup>(13)</sup>, oltre che le nostre hanno dimostrato che l'STH, al contrario del cortisone, determina una accelerata diffusione intradermica del colore. L'aumentato potere diffusivo viene parzialmente o completamente inibito quando l'STH si somministra in associazione con l'ACTH e con il cortisone.

Concludendo due elementi di chiarificazione risultano dal contesto delle nostre ricerche:

— il primo concerne quei fenomeni che depongono in favore di un intervento dell'S T H nella genesi dell'artrosi spontanea, l'uno di ordine istologico, l'altro di ordine biochimico;

— il secondo consente di prospettare una base fisiopatologica all'azione terapeutica svolta dagli ormoni antireumatici sul quadro clinico-funzionale dell'artrosi primaria e secondaria.

Le finalità delle nostre ricerche ci sembrano dunque raggiunte con l'apporto di una documentazione idonea, se non a risolvere definitivamente, a illuminare l'annoso problema patogenetico dell'artrosi.

Roma — Istituto Superiore di Sanità - Istituto di Semeiotica Medica dell'Università.

---

<sup>(30)</sup> J. Lab. Clin. Med. 36, 7 (1950).

<sup>(21)</sup> DUCOMMUN P., TIMIRAS P. S., DORDONI F. - Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 76, 559 (1951).