

Uno Sguardo alla Storia

Pierre Marie e l'acromegalia

Roberto Toni

Centro di Morfometria, Biometria e Composizione Corporea, Università degli Studi di Parma
Department of Medicine, Division of Endocrinology, Diabetes and Metabolism,
Tufts Medical Center - Tufts University School of Medicine, Boston, MA, USA

Il termine acromegalia (dal greco antico $\alpha\chi\rho\upsilon\nu$ = estremità e $\mu\epsilon\gamma\alpha\lambda\eta$ = grande) fu coniato e introdotto nella letteratura internazionale dal neurologo e patologo francese Pierre Marie. In un lavoro dell'aprile 1886, pubblicato sulla *Revue de Médecine* (1), riportò le principali caratteristiche obiettive dell'acromegalia in due pazienti di sesso femminile che aveva seguito presso la clinica neurologica dell'ospedale Pitié-Salpêtrière, a Parigi, diretta da Jean Martin Charcot (il primo che caratterizzò nel 1866 la sclerosi multipla come entità clinica), di cui era allievo (Figura 1 A). Oltre a riconoscere peculiare di questa forma morbosa l'aumento volumetrico (ipertrofia) di mani, piedi e massiccio faciale (incluse le cartilagini di naso, orecchio e laringe), descrisse il corredo obiettivo che ancora oggi permette la diagnosi: macroglossia, amenorrea secondaria, polidipsia e poliuria, alterazioni dei nervi encefalici (disturbi del visus sino alla cecità, nevralgia del trigemino, ipoacusia), cefalea temporo-parietale, neurofibromi cutanei (c.d. *molluscum fibrosum* o "skin tags"), distrofia ungueale, ipotrofia muscolare agli interossei della mano con ipomobilità medio-anulare (sindrome del tunnel carpal), riduzione della forza muscolare, astenia diffusa, crepitazioni articolari, varici venose ed emorroidi

(Figura 1B). Pierre Marie sottolineò la rarità della malattia, citando a supporto il fatto che solo quattro precedenti autori avevano descritto cinque casi analoghi (Saucerotte 1772, 1 caso, ripreso da Noel 1779 e poi pubblicato nel 1801; Alibert 1822, 1 caso; Friedreich 1868, 2 casi; Henrot 1877 e 1882, 1 caso). Un dato interessante riguarda la

tiroide: nei due casi da lui osservati riportò la presenza di una ghiandola ipotrofica mentre in quello di Henrot di un gozzo associato a neoplasia delle ghiandole salivari (Figura 1C). Nel caso di Henrot, poi, notò che all'autopsia era stato identificato un tumore ipofisario di 4,2 x 3 cm, in grado di improntare il chiasma ottico e aderire alla dura

SUR DEUX CAS D'ACROMÉGALIE¹

HYPERTROPHIE SINGULIÈRE NON CONGÉNITALE
DES EXTRÉMITÉS SUPÉRIEURES, INFÉRIEURES ET CÉPHALIQUE

Par Pierre MARIE

Chef de laboratoire adjoint à la Salpêtrière.

Les deux observations qui font l'objet de ce travail ont été recueillies dans le service de M. le Professeur Charcot; elles ont trait à une affection qui n'a pas encore été isolée et décrite dans son ensemble; cependant il semble bien qu'on soit là en présence d'une entité morbide spéciale, car chez tous les malades on retrouve d'une façon surprenante le même aspect, les mêmes caractères. Cette affection est-elle très rare? nous l'ignorons; pour notre part nous en avons observé deux cas simultanément, mais dans les recherches bibliographiques assez étendues auxquelles nous nous sommes livrés nous n'avons pu en retrouver qu'un très petit nombre d'exemples².

Obs. I. — Puch, femme de trente-sept ans. Mère morte de bronchite, pas de rhumatisme, pas d'affection nerveuse. Père mort asthmatique, pas de rhumatisme.

Pas de renseignements sur les grands-parents maternels et paternels. Oncles, tantes en bonne santé. Un frère et une sœur en bonne santé. A eu la rougeole. N'a jamais eu de rhumatisme. Pas de syphilis. Toujours très forte, faisant de gros ouvrages; « travaillait comme un homme ». N'a pas été mariée.

A l'âge de vingt-quatre ans, à la suite d'une grande fatigue et d'un chaud et froid en lavant une maison, ses règles s'arrêtèrent brusquement. Quinze jours après elle se couche avec frisson et sensation de brisement général, elle tremblait de tous ses membres; au bout de quatre ou cinq jours ses règles reparurent. Elle resta couchée pendant trois semaines.

1. Agno, extrémité.

2. Nous adressons tous nos remerciements à MM. Huet et Londe pour les photographies reproduites dans ce travail, et à M. Reinhold, externe du service, qui nous a aidé à prendre ces deux observations.

REV. DE MÉD., TOME VI. — AVRIL 1886.

20



Fig. 1.

Fig. 2.

Fig. 3.



B

Fig. 4.

L'élargissement de la face est considérable; d'une région parotidienne à l'autre, on constate au moins 6 ou 7 centimètres de plus que dans l'état normal. Tout le pourtour du maxillaire inférieur, aussi bien au niveau des branches montantes que des branches horizontales, contient d'immenses paquets ganglionnaires, confondus en une seule masse semblant faire corps avec l'os lui-même; ces masses uniformément arrondies ont une consistance telle que, dans beaucoup de points, il est impossible de dire si c'est la surface de l'os ou la surface de la tumeur qu'on a sous la main; ces tumeurs, qui ont développé les régions parotidiennes et sous-maxillaires d'une façon uniforme, se continuent sans ligne de démarcation avec la partie supérieure de la poitrine. Le corps thyroïde hypertrophié se confond dans la masse commune.

C

A

Figura 1 - A) Frontespizio della pubblicazione di Pierre Marie del 1886. Si noti al fondo la puntualizzazione sul termine greco antico $\alpha\chi\rho\upsilon\nu$ che caratterizza il nome della malattia. B) Immagini originali dei due pazienti descritti da Pierre Marie. C) Descrizione autopsica di una verosimile formazione neoplastica delle salivari e ipertrofia tiroidea nel paziente di Henrot.

Uno Sguardo alla Storia

della sella turcica, ma non mise questo dato in associazione eziopatogenetica con l'obiettività clinica. Evidenziò, invece, una possibile relazione funzionale con l'ipertrofia della catena simpatica (gangli e fibre nervose), verosimilmente influenzato dalla sua esperienza sulle atrofie muscolari periferiche neuropatiche, come la Charcot-Marie-Thoot (amiotrofia neurogena progressiva). Si focalizzò, quindi, sulla differenza tra il dismorfismo

faciale dell'acromegalico e quello di mixedema, malattia di Paget (*osteitis deformans*) e leontiasi ossea di Virchow (Figura 2A). L'attenzione al mixedema (Figura 2B) è da ricollegarsi al fatto che il caso di Henrot (Figura 2C) era stato inizialmente diagnosticato come mixedema. Nella clinica di Charcot, inoltre, vi era interesse per i rapporti tra tiroide e sistema nervoso periferico: il morbo di Graves-Basedow era considerato dalla scuola france-

se di origine neurologica (un aspetto che sarà ripreso nel 1915 da W.B. Cannon), Charcot ne aveva descritto nel 1856 la presentazione tireotossica (c.d. cachessia esoftalmica) e Pierre Marie nel 1883 aveva preparato la tesi di laurea sull'associazione tra gozzo tossico e tremore all'arto superiore. Per quanto riguarda, invece, il morbo di Paget, descritto dal britannico Sir James Paget nel 1876, Pierre Marie ammise correttamente che nel luglio 1885 aveva erroneamente presentato le sue due osservazioni di acromegalia come possibili varianti del morbo di Paget durante una seduta della Société Clinique. Infine, la diagnosi differenziale con la leontiasi ossea risulta molto suggestiva ad uno sguardo contemporaneo. La leontiasi, infatti, dipende da numerose condizioni iperostotiche delle quali la displasia fibrosa (DF), specie nella sua variante monoostotica, è la più frequente. Oggi sappiamo che tanto la DF quanto il gozzo multinodulare tossico possono coesistere con l'acromegalia nella sindrome di McCune-Albright, in conseguenza di attivazione costitutiva della subunità stimolatoria α delle proteine G (mutazione puntiforme del gene *GNAS1*). Un anno dopo la pubblicazione di Pierre Marie, nel 1887, il clinico e patologo lituano Oscar Minkowsky sottolineò la presenza costante di ipertrofia ipofisaria in corso di acromegalia (2). Con grande onestà intellettuale Pierre Marie, 2 anni dopo, nel luglio 1889, in un articolo su *Brain* (Figura 2D) confermò la costanza dell'ipertrofia ipofisaria e richiamò l'attenzione sui due casi di Freidreich, da lui precedentemente ascritti ad acromegalia, come un personale errore diagnostico, in quanto appartenenti a una forma iperostotica ignota (oggi forse ascrivibile a pachidermoperio-

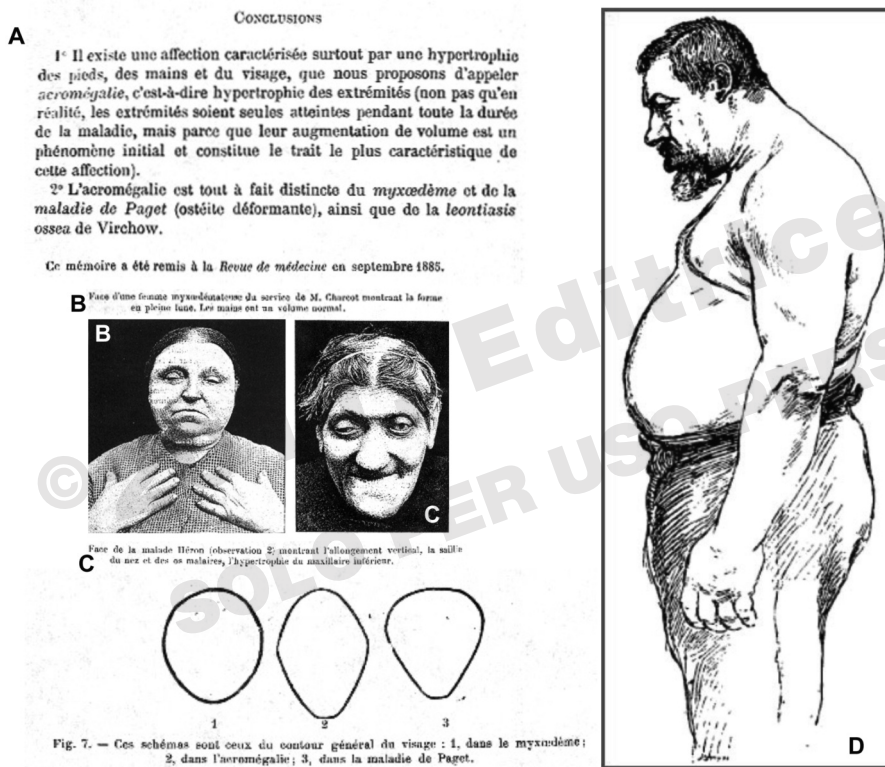


Figura 2 - A) Conclusioni della pubblicazione del 1886. Si noti l'attenzione alla diagnosi differenziale con mixedema, malattia di Paget e leontiasi ossea e la postilla che il manoscritto fu consegnato 6 mesi prima, nel settembre 1885. B) Caso di mixedema osservato nella clinica di Charcot. Pierre Marie cita a tale proposito la descrizione della facies mixedematosa "a luna piena" fatta da Sir William W. Gull nel 1873. C) Paziente acromegalico di sesso maschile studiato da Henrot. Pierre Marie rimarca l'allungamento verticale del volto, l'aumento dimensionale di naso e zigomi e l'ipertrofia mandibolare. D) Paziente di sesso maschile studiato da Pierre Marie e descritto su *Brain* nel 1889. In questa pubblicazione vengono inclusi tra i caratteri morbosi distintivi dell'acromegalia macrocheilia, ipertrofia dei genitali esterni e interni, riduzione della libido, depressione, dilatazione dei seni frontali, diabete con iperfagia, cifosi vertebrale toracica marcata. Viene inoltre sottolineata la persistenza del timo e proposta una diagnosi differenziale con il rachitismo e il gigantismo.

stosi) (3). Nello stesso anno (dicembre 1989) Pierre Marie discusse sul *Bulletin Medical* la condizione del "clubbing" digitale o "dita a bacchetta di tamburo", c.d. "sindrome di Marie-Bamberger", da lui definita "osteoartropatia ipertrofizzante pneumatica" per sottolinearne la patogenesi respiratoria e ne differenziò le caratteristiche ossee dall'acromegalia (4). È oggi noto che tra il XVI e il XIX secolo almeno 20 Autori descrissero casi di acromegalia prima di Pierre Marie, senza inquadrarli in una condizione clinica specifica (5). Possibili casi di acromegalia sono però già identificabili in basorilievi della cultura mesoamericana Maya, a partire dal VII-VIII secolo D.C. (6, 7). Analogamente, aspetti cranio-facciali simil-acromegalici (acrocefalia, prognatismo mandibolo-

lare) sono osservabili in sculture, monete, francobolli e rappresentazioni pittoriche sia di membri della 18ª dinastia dei faraoni d'Egitto (14° secolo A.C.) che famigliari della linea dinastica imperiale degli Asburgo di Spagna. Tuttavia, queste deformità ereditarie sono oggi ritenute dipendenti, nel primo caso, da un'eccessiva sintesi estrogenica associata a displasia scheletrica (forse una variante della sindrome di Antley-Bixler da mutazione combinata del gene per l'aromatasi e la P450 ossidoreduttasi) e, nel secondo caso, da un disordine autosomico dominante.

Bibliografia

1. Marie P. Sur deux cas d'acromégalie. Hypertrophie singulière non congénitale des extrémités supérieures,

inférieurs et céphalique. Rev. de Méd.6, 297-333, 1886.

2. Minkowsky O. Ueber einen Fall von Akromegalie. B. Klin. Wochenschr. 21, 371-374, 1887
3. Marie P. Acromegaly. Brain 12 (1-2), 59-81, 1889
4. Marie P. De l'ostheo-arthropatie hypertrophiante pneumique. Rev. de Méd 10, 1-36, 1890.
5. de Herder W W. Acromegaly and gigantism in the medical literature. Case descriptions in the era before and the early years after the initial publication of Pierre Marie (1886) Pituitary 12: 236-244, 2009
6. Robertson MG, Rosenblum Scandizzo SN, Scandizzo JR. Physical deformities in the ruling lineage of Palenque, and the dynastic implications. In: MG Robertson (ed), The Art, Iconography & Dynastic History of Palenque Part III, Pebble Beach, California, 1976, pp. 59-86. www.mesoweb.com/pari/publications/RT03/Deformities.pdf
7. Toni R, Ghigo E, Roti E, Lechan RM. Acromegaly and goiter in the pre-columbian, mesoamerican population. J Endocrinol Invest 30, 169-170, 2007.