

L'arterite di Takayasu. Una breve sintesi della letteratura e qualche riflessione sopra un possibile caso descritto da Giovanni Battista Morgagni (1761)*

Takayasu's arteritis. A concise review and some observations on a putative case reported by Giovanni Battista Morgagni (1761)

P. Lazzarin¹, G. Pasero², P. Marson³, A. Cecchetto⁴, G. Zanchin⁵

¹Cattedra e Divisione di Reumatologia, Azienda Ospedale Università di Padova;

²Cattedra di Reumatologia, Università di Pisa;

³Servizio Immunotrasfusionale, Azienda Ospedale Università di Padova;

⁴Istituto di Anatomia Patologica, Azienda Ospedale Università di Padova;

⁵Istituto di Storia della Medicina e Biblioteca Medica "Pinali Antica", Università di Padova

SUMMARY

The discovery of Takayasu's arteritis is likely to date back as far as 1830, owing to the first description of the Japanese Rokushu Yamamoto. Thereafter, several authors from certain geographical areas and in various historical periods described such a vascular disorder, by introducing a quantity of definitions. At present, it is defined as an eponymic disease, namely Takayasu's arteritis, since Makito Takayasu, a Japanese ophthalmologist, reported in 1908 the clinical history of a woman showing some particular retinal anastomotic shunts of arterioles and venules.

In the present study the description of an about 40 year-old woman suffering from a pulseless disease, as reported by Giovanni Battista Morgagni in 1761, is summarized. Such a description could be the first case report of Takayasu's arteritis, according to some previous literature data and our critical analysis.

Reumatismo, 2005; 57(4):305-313

L'arterite di Takayasu (TA) è una malattia infiammatoria cronica, d'eziologia sconosciuta, che interessa principalmente l'aorta e le sue diramazioni principali, le arterie coronarie e quelle polmonari.

È un'affezione dai molti sinonimi, tra i quali sindrome dell'arco aortico, malattia "senza polso", arterite delle giovani donne, aortoarterite non specifica. Alcune di queste definizioni sono ancora usate in certe aree geografiche, altre sono state in-

vece abbandonate: tali particolarità riflettono da un lato la lunga storia della TA, dall'altro le molte descrizioni in varie parti del mondo ed in differenti periodi storici.

L'esatta incidenza e la prevalenza di questa malattia non sono conosciute, ma si stima che la prima sia di 2,6 casi per milione d'abitanti per anno (1). Le fasce d'età maggiormente colpite vanno dai 10 ai 30 anni, con un rapporto femmine/maschi di circa 4:1.

La causa non è nota, anche se agenti infettivi, come virus, batteri, spirochete e micobatteri, inserendosi su un terreno genetico predisponente, potrebbero indurre la malattia.

Il possibile ruolo dei fattori genetici è stato studiato da numerosi autori, soprattutto in riferimento all'associazione di questa malattia con antigeni HLA. In Giappone e in altri paesi asiatici, l'associazione è con il B5 o con lo split B52, e determi-

*Testo della Lettura presentata al Primo Convegno Pubblico "Malattie Rare ed Autoimmunità", Forlì, 4-5 Marzo 2005

Indirizzo per la corrispondenza:
Dott. Paolo Lazzarin
Cattedra U.O.C. di Reumatologia
Policlinico Universitario
Via Giustiniani 2 - 35128 Padova
E-mail: plazzarin@libero.it

Tabella I - Manifestazioni cliniche principali dell'arterite di Takayasu conclamata.

- Attenuazione o assenza dei polsi arteriosi delle estremità superiori ed inferiori associati a claudicatio o a differenze pressorie tra due arti simmetrici.
- Soffi vascolari, spesso multipli, particolarmente frequenti sulle arterie carotidi, sulle succlavie e sui vasi addominali.
- Ipertensione arteriosa, generalmente secondaria alla stenosi delle arterie renali.
- Retinopatia di Takayasu (anastomosi "coronali" della vascolarizzazione retinica circondanti la papilla ad una distanza di 2-3 mm).
- Reflusso aortico per dilatazione dell'aorta ascendente, separazione dei foglietti valvolari, ispessimento valvolare.
- Insufficienza cardiaca congestizia associata ad ipertensione, reflusso aortico e cardiomiopatia dilatativa.
- Manifestazioni neurologiche secondarie all'ipertensione arteriosa e/o ad ischemia (sincope, ictus) e comprendenti anche vertigini posturali, convulsioni e amaurosi.
- Ipertensione polmonare.
- Altri sintomi/segni: artromialgie, artrite, dispnea, cefalea, carotidodinia, ischemia miocardica, dolore della parete toracica, nausea e vomito, eritema nodoso.

na una prognosi peggiore (2). Recentemente Yoshida et al. (3) hanno riportato un' aumentata frequenza anche del B39.2, un sottotipo dell'HLA-B39, che condivide la regione che lega il peptide con l'HLA-B52. Secondo altri autori, nella popolazione giapponese l'aplotipo A24, B52, DR2 è strettamente correlato alla TA (4), mentre nel Nord-America è riportata l'associazione con il DR4 e con l'MB3 (DQ3) (5). In Italia è segnalata un' aumentata prevalenza dell'HLA-DRB1*0405, variante allelica del DR4, e dell'A32, e in questi soggetti la vasculite esordisce ad una più giovane età (6).

I differenti "pattern" HLA non sono tuttavia sufficienti a spiegare la diversa espressione clinica della malattia, dal momento che in Giappone e negli Stati Uniti, dove TA è associata ad antigeni HLA tra loro differenti, l'affezione interessa più frequentemente l'aorta ascendente, l'arco e i suoi rami principali, causando sintomi e segni correlati ad un deficit di flusso cerebrale e degli arti inferiori (7, 8). D'altro canto, in India, come in Cina e in Thailandia, la vasculite coinvolge prevalentemente l'aorta addominale e gli arti inferiori, con conseguenti ipertensione reno-vascolare e claudicatio intermittens (9), ma in questi paesi l'associazione è con il B5, come in Giappone, dove il pattern di coinvolgimento vascolare è peraltro differente. In Italia le caratteristiche dell'interessamento vascolare sono sostanzialmente simili a quelle rilevate nei pazienti giapponesi (10).

Secondo Seko et al. (11) le cellule $\gamma\delta T$ e $\alpha\beta T$ (CD4 e CD8) e quelle "natural killer" giocano un ruolo importante nello sviluppo del danno vascolare.

Nella fase acuta le lesioni arteriose sono caratterizzate dalla flogosi dei vasa vasorum dell'avventizia. La tonaca esterna e la media sono infiltrate

da linfociti, monociti, polimorfonucleati, e occasionalmente da cellule giganti, con formazioni granulomatose e neovascolarizzazione, mentre mucopolisaccaridi, cellule muscolari lisce e fibroblasti ispessiscono l'intima. Nella fase cronica prevale la fibrosi, con distruzione del tessuto elastico. Reperti istopatologici simili sono osservati nell'arterite a cellule giganti di Horton, e quindi l'esame biotico non riesce a differenziare queste due vasculiti.

Dal punto di vista macroscopico, nella fase cronica, l'aorta è ispessita per la fibrosi dei tre strati della parete arteriosa. Il lume è ristretto, con una distribuzione a chiazze, spesso interessando aree multiple e con tessuto vasale normale tra le lesioni. Qualora la malattia abbia una progressione rapida, la fibrosi può essere inadeguata con conseguenti formazioni aneurismatiche. L'intima può essere "rigata" per la presenza di "solchi", con un aspetto ad "albero scortecciato", una caratteristica comunque comune a molte aortiti (12).

Le manifestazioni cliniche sono quanto mai eterogenee, spaziando da un quadro di malattia asintomatica, accertata occasionalmente per l'assenza di polsi arteriosi periferici o per soffi vascolari, fino a manifestazioni neurologiche catastrofiche (Tab. I).

Sono state descritte una fase iniziale, che precede l'assenza dei polsi e che si caratterizza per aspetti infiammatori non specifici, ed una cronica, con lo sviluppo d'insufficienza vascolare, in alcuni casi con periodiche riacutizzazioni (1).

Le manifestazioni cliniche iniziali sono aspecifiche, e comprendono febbre, sudorazioni notturne, perdita di peso, artromialgie e lieve anemia. Spesso la sintomatologia non viene riconosciuta, ed anche nelle successive fasi di malattia i disturbi ischemici possono essere paucisintomatici, in

Tabella II - Criteri di Ishikawa (1988) e criteri di Sharma (1995) per la diagnosi di arterite di Takayasu.

<i>Criteri di Ishikawa (1988)</i>	<i>Criteri di Sharma (1995)</i>
<p>Criterio obbligatorio Età ≤ 40 anni</p> <p>Criteri maggiori</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Lesioni della porzione media dell'arteria succlavia di sinistra 2) Lesioni della porzione media dell'arteria succlavia di destra <p>Criteri minori</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Aumento della VES 2) Dolorabilità alla palpazione delle arterie carotidi comuni 3) Ipertensione arteriosa 4) Reflusso aortico o ectasia anuloaortica 5) Lesioni dell'arteria polmonare 6) Lesioni della porzione media dell'arteria carotide comune di sinistra 7) Lesioni del tratto distale del tronco brachio-cefalico 8) Lesioni dell'aorta discendente toracica 9) Lesioni dell'aorta addominale 	<p>Criteri maggiori</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Lesioni della porzione media dell'arteria succlavia di sinistra 2) Lesioni della porzione media dell'arteria succlavia di destra 3) Sintomi e segni caratteristici con durata di almeno un mese <p>Criteri minori</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Aumento della VES 2) Dolorabilità alla palpazione delle arterie carotidi comuni 3) Ipertensione arteriosa 4) Reflusso aortico o ectasia anuloaortica 5) Lesioni dell'arteria polmonare 6) Lesioni della porzione media dell'arteria carotide comune di sinistra 7) Lesioni del tratto distale del tronco brachio-cefalico 8) Lesioni dell'aorta discendente toracica 9) Lesioni dell'aorta addominale 10) Lesioni delle arterie coronarie
<p><i>Diagnosi d'arterite di Takayasu:</i></p> <p>Criteri di Ishikawa: in aggiunta al criterio obbligatorio, presenza di due criteri maggiori o di uno maggiore e di due o più criteri minori, o quattro o più criteri minori.</p> <p>Criteri di Sharma: presenza di due criteri maggiori, o di uno maggiore e due minori, o di quattro criteri minori.</p>	

quanto nel giovane spesso si realizzano circoli collaterali che vanno a compensare il deficit circolatorio indotto dalla TA.

Secondo alcune casistiche, il tempo medio che intercorre tra i primi sintomi della malattia e la diagnosi va da pochi mesi fino a 27 anni (13-15).

In questa, come in tutte le vasculiti, è fondamentale la diagnosi precoce giacché la terapia farmacologica, tempestiva e adeguata, può risultare decisiva per il controllo della malattia e per la prevenzione delle complicanze ischemiche.

A tale proposito, sono stati formulati criteri diagnostici che includono le manifestazioni più frequenti e caratteristiche della malattia e che quindi offrono alti livelli di sensibilità e di specificità.

I criteri di Ishikawa (16), basati sull'osservazione di pazienti giapponesi, sono stati utilizzati per molto tempo e comprendono un criterio obbligatorio (età inferiore a 40 anni), due criteri maggiori (interessamento dell'arteria succlavia di destra e di sinistra) e da nove criteri minori relativi ad altri sintomi o segni (Tab. II). In aggiunta al criterio obbligatorio, la presenza di due criteri maggiori o di uno maggiore e di due o più criteri minori, o quattro o più criteri minori, supporta con elevata probabilità la diagnosi di TA.

Nel 1990 l'American College of Rheumatology (ACR) ha proposto una serie di criteri semplificata (17) (Tab. III). Tre o più di questi criteri consentono la classificazione di questa malattia.

In pratica, i criteri classificativi dell'ACR possono essere usati anche a fini diagnostici, anche se va precisato che la diagnosi d'arterite, come di qualsiasi altra malattia, è la "sintesi" di reperti clinici, bioumorali e strumentali, e non può essere limitata da criteri classificativi i quali, pur rappresentando le manifestazioni più sensibili e specifiche di malattia, non comprendono altri elementi pure rilevanti.

Sia i criteri di Ishikawa che quelli ACR considerano elemento classificativo-diagnostico l'età inferiore a 40 anni; in certe popolazioni, tuttavia, la vasculite può colpire fasce d'età più avanzate e pertanto l'applicazione di questi criteri rischia di non includere alcuni pazienti. Un altro limite della classificazione ACR è quello di non considerare i soggetti nei quali l'arterite è localizzata all'aorta addominale ed ai suoi rami principali e/o alle arterie polmonari. Con l'obiettivo d'includere anche i pazienti con caratteristiche cliniche non previste dai criteri di Ishikawa e ACR, Sharma et al. (18) nel 1995 hanno proposto una classificazione

Tabella III - Criteri ACR (1990) per la classificazione dell'arterite di Takayasu

<i>Criteri</i>	<i>Definizione</i>
Età d'esordio della malattia ≤ 40 anni	Sviluppo di sintomi o segni di arterite di Takayasu ≤ 40 anni di età
Claudicatio delle estremità	Comparsa e aggravamento di fatica muscolare di una o più estremità durante l'attività fisica, soprattutto degli arti superiori
Ridotta pulsatilità delle arterie brachiali	Attenuazione del polso di una o di entrambe le arterie brachiali
Differenza pressoria >10 mmHg	Differenza della pressione arteriosa sistolica tra le due braccia >10 mmHg
Soffi sull'arteria succlavia o sull'aorta	Soffi vascolari udibili all'ascoltazione di una o di entrambe le arterie succlavie o dell'aorta addominale
Alterazioni arteriografiche	Restringimenti od occlusioni dell'aorta, dei suoi rami principali o delle grandi arterie degli arti superiori o inferiori, non causate da aterosclerosi, displasia fibromuscolare o altre cause similari. Alterazioni generalmente focali o segmentali

Per la classificazione dell'arterite di Takayasu sono richiesti almeno tre criteri.

ne basata ancora sui criteri di Ishihawa, ma in parte modificati (Tab. II). In questo set di criteri non si ritrova quello relativo all'età e sono stati aggiunti un criterio maggiore ed un criterio minore. La presenza di due criteri maggiori, o di uno maggiore e due minori, o di quattro criteri minori, indicano con una forte probabilità la diagnosi di TA. Come abbiamo sottolineato, uno dei punti più cruciali di queste classificazioni riguarda il fattore età, il quale, se applicato, può comportare l'esclusione dei pazienti in cui l'esordio della malattia si verifica dopo i 40 anni; il problema è piuttosto rilevante, in quanto in alcuni lavori la percentuale di casi con malattia esordita dopo il 40° anno d'età è intorno al 15% (8, 10, 19, 20). D'altro canto, non considerando il limite di età, possono essere erroneamente compresi pazienti affetti da arterite a cellule giganti di Horton, con interessamento dei vasi prossimali.

Una volta posta diagnosi di TA, è necessario classificare il paziente anche sotto il profilo anatomico-angiografico, poiché un'esatta definizione del tipo di vasi interessati consente un approccio farmacologico o chirurgico mirato (come, ad esempio, in caso d'interessamento delle arterie renali,

delle arterie coronarie o di quelle polmonari), e permette di fare previsioni sulla prognosi della malattia.

La prima classificazione topografica vascolare della TA è stata proposta nel 1967 da Ueno et al. (21); questa distingueva una malattia limitata all'arco aortico e alle sue diramazioni (tipo I), il coinvolgimento dell'aorta discendente toracica e addominale (tipo II), e quindi il tipo III, con aspetti sia del tipo I che del tipo II. Tale classificazione non considerava l'interessamento di altri distretti come quello polmonare, per cui nel 1975 Lupi-Herrera (22) aggiungeva il tipo IV, nel quale si ritrova l'impegno vascolare del distretto polmonare, indipendentemente dalla localizzazione aortica.

Nel 1982 Nasu (23) proponeva la distinzione dell'interessamento dell'arco aortico da quello delle sue diramazioni. Tuttavia, anche la classificazione di questo autore sembrava inadeguata a discriminare le differenze nell'espressione di malattia nei differenti gruppi etnici. Per questa ragione, in occasione della Conferenza Internazionale sulla TA, tenutasi a Tokio nel 1994, sono stati proposti nuovi criteri classificativi angiografici (24) (Tab. IV).

Tabella IV - Classificazione angiografica dell'arterite di Takayasu secondo la Conferenza di Tokyo (1994).

<i>Tipo</i>	<i>Interessamento vasale</i>
Tipo I	Diramazioni dell'arco aortico
Tipo IIa	Aorta ascendente, arco aortico e sue diramazioni
Tipo IIb	Aorta ascendente, arco aortico e sue diramazioni, aorta discendente toracica
Tipo III	Aorta discendente toracica, aorta addominale, e/o arterie renali
Tipo IV	Aorta addominale e/o arterie renali
Tipo V	Combinazione delle caratteristiche del tipo IIb e IV

Interessamento delle arterie coronarie: C (+); interessamento delle arterie polmonari: P (+).

Dal punto di vista terapeutico, i corticosteroidi rappresentano il trattamento d'elezione della TA, ma la loro efficacia è subordinata allo stadio ed all'estensione di malattia, e comunque con una percentuale di risposta favorevole intorno al 50% (15, 25). Nei pazienti che non rispondono alla corticoterapia, soprattutto per ridurre gli effetti indesiderati di questa, possono essere associati farmaci citotossici, come la ciclofosfamide, l'azatioprina o il methotrexate (8), anche se non sono state dimostrate differenze significative impiegando l'uno o l'altro di questi farmaci. In rapporto ai profili di tollerabilità, la scelta dovrebbe cadere sul methotrexate, farmaco che può consentire anche il "risparmio" di steroidi (26).

In questa malattia dovrà inoltre essere adeguatamente trattata l'ipertensione arteriosa e sarà necessaria la prevenzione e il trattamento di eventuali complicanze trombotiche.

Quando necessario, la terapia chirurgica dovrà essere precoce: essa consiste nella rivascolarizzazione, generalmente attraverso by-pass, dei territori ischemici. Le indicazioni includono l'ipertensione arteriosa con stenosi critica dell'arteria renale, la claudicatio delle estremità, l'ischemia cerebrale o le stenosi critiche di tre o più vasi cerebrali, l'insufficienza aortica moderata e l'ischemia cardiaca dovuta ad interessamento delle coronarie.

La terapia chirurgica deve essere praticata nella fase di quiescenza di malattia per evitare complicanze come la recidiva della stenosi, il difetto di anastomosi, le emorragie, le trombosi e le infezioni (1,8). L'interessamento delle arterie renali, d'altro canto, può essere efficacemente trattato con l'angioplastica percutanea transluminale (27). Dopo l'angioplastica, nei casi di lesioni segmentarie estese, di incompleta dilatazione delle stenosi o di dissezione può risultare sicuro ed efficace il posizionamento di "stent" (28). Se tecnicamente possibile, è consigliato il trattamento chirurgico radicale degli aneurismi toracici, in quanto con procedure più conservative permane il rischio di recidiva aneurismatica (29).

Cenni storici sull'arterite di Takayasu

La prima descrizione di questa vasculite viene attribuita al giapponese Rokushu Yamamoto e risale al 1830: essa fa parte di una raccolta di casi clinici intitolata "Kituo-Idan" (30, 31). In questo lavoro si riferiva di un uomo di 45 anni, in cui l'esordio della malattia era stato febbrile e aveva preceduto di un anno la ridotta pulsatilità delle arterie radiali. In seguito, anche le carotidi diventavano

deboli fino a scomparire e il paziente, sempre più dispnoico e cachettico, moriva all'11° anno di follow-up. In quello stesso periodo anche Tokaku Wada, collega di Rokushu Yamamoto, descriveva due casi analoghi.

Quasi un secolo dopo, nel 1908, Mikito Takayasu, oculista giapponese, riportava al 12° Meeting annuale della Società Giapponese di Oftalmologia la storia di una donna di 21 anni con anastomosi artero-venose con strutturazione simil-coronarica attorno alla papilla (32, 33). In quella occasione due altri studiosi, Katsutomo Onishi e Tsurukichi Kagoshima, presentavano casi simili ma, a differenza di Takayasu, riferivano nei loro pazienti l'assenza dei polsi radiali (Onishi) e dell'arteria radiale di sinistra (Kagoshima).

Negli anni successivi, numerosi altri casi erano riportati da autori Giapponesi e tra questi, nel 1939, Yasuzo Shinmi per la prima volta usava il termine "arterite di Takayasu" (32). Nel 1938 T. Okabayashi, all'esame autoptico di una donna di 28 anni deceduta dopo il ricovero per delirio, descriveva una panarterite dell'aorta, della carotide comune, delle carotidi interna ed esterna, della succlavia e dell'ascellare cui corrispondeva clinicamente l'assenza dei polsi radiali, brachiali e carotidei (31). Nel 1940 Kunio Ootha riesaminava il caso precedentemente descritto da Okabayashi ed enfatizzava il reperto istopatologico in cui le lesioni infiammatorie non erano confinate agli strati medi delle arterie, ma coinvolgevano anche l'intima e l'avventizia. Inoltre questi segnalava l'interessamento delle arterie polmonari, stabiliva per la prima volta chiaramente che la malattia era una vasculite che coinvolgeva primariamente l'aorta e le sue principali diramazioni, e affermava che le caratteristiche oftalmologiche riportate da Takayasu erano secondarie all'ischemia della circolazione cerebro-vascolare (31, 33).

Nel 1951 Kentaro Shimizu e Keiji Sano introducevano questa vasculite nella letteratura inglese come "malattia senza polsi" (34). In seguito, William Caccamise e J.F. Whiteman (35), A.G. Frovig (36) e R.S. Ross e V.A. McKusick (37) descrivevano nuovi casi, ed entravano nella terminologia di questa malattia altri sinonimi come "sindrome dell'arco aortico" e "arterite delle giovani donne".

Nel 1963 Hideo Ueda coniava il termine di "panaortitis syndrome" e confermava che la vasculite interessava l'aorta e le sue diramazioni principali, le arterie polmonari e le coronarie, e suggeriva che alla base dell'affezione ci fossero meccanismi au-

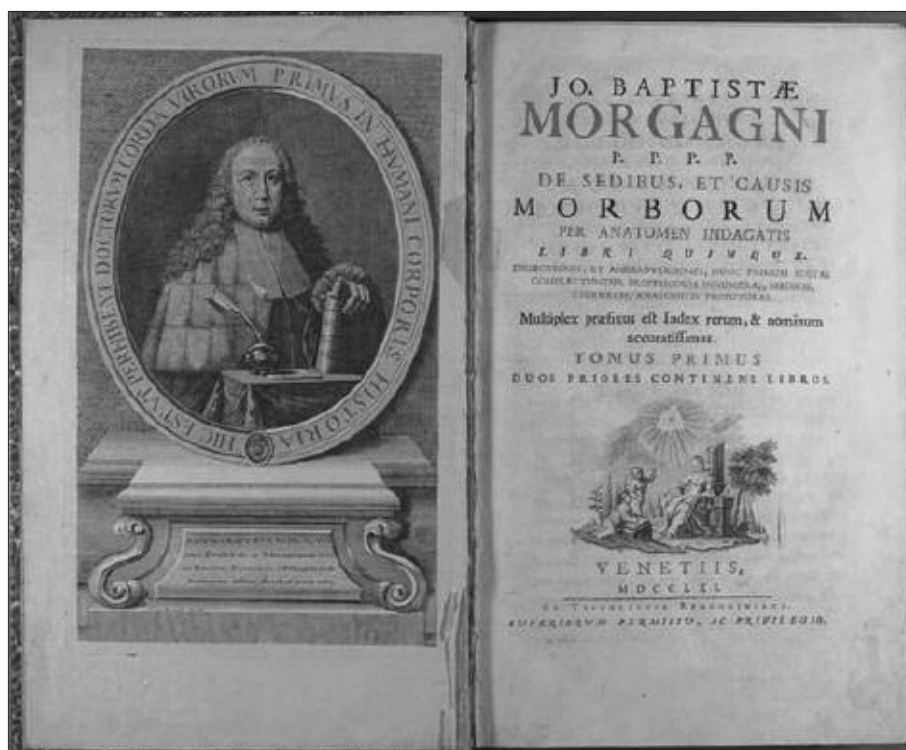


Figura 1 - Frontespizio della prima edizione (1761) del “De Sediibus” di Giovanni Battista Morgagni, con ritratto dell'autore.

toimmunitari (38). La storia più recente di questa malattia si è caratterizzata per gli studi volti a scoprirne l'eziopatogenesi (39-41) o per individuare farmaci più efficaci (26, 42).

Da questa breve ricostruzione della storia dell'arterite di Takayasu ci siamo posti il quesito se la prima descrizione sia attribuibile a Rokushu Yamamoto, nel 1830, o se invece si possano ritrovare in una letteratura ancora precedente descrizioni compatibili con questa malattia.

Nel 1761 Giovanni Battista Morgagni (Fig. 1) riportava il caso di una donna senza polsi periferici (43). La lettura di questo ci ha indotto, come peraltro altri autori in precedenza (44, 45), a riconsiderare la paternità di questa malattia. Qui di seguito analizziamo il caso di Morgagni (De Sediibus, Liber II, De Morbis Thoracis, Epist. Anat. Medica XVIII, “Absolvitur sermo de respiratione laesa a cordis aut magnae arteriae intra thoracem aneurysmatibus”, art. 34 - “Mulier annorum, ut videbatur, circiter quadriginta, pinguiuscula...”) nei suoi principali dettagli.

Caso clinico descritto

da Giovanni Battista Morgagni nel 1761

Una donna dell'età apparente di circa 40 anni si era recata sovente in ospedale, nel corso dei pre-

cedenti sei anni, per difficoltà respiratorie, apparentemente di tipo asmatico, e in tali occasioni non erano risultati palpabili i polsi “*carpali*”. Negli ultimi tempi la paziente espettorava escreti densi e purulenti e dopo 15 giorni dall'ultimo accesso ospedaliero moriva. Si dovette procedere ad una rapida sepoltura a causa di un odore fortissimo e nauseabondo che proveniva dal cadavere. Prima della sepoltura furono incisi i tegumenti d'entrambi i carpi allo scopo di valutare l'eventuale assenza delle arterie radiali, la loro ipoplasia o “*pure se in qualche maniera si fosse trovata impedita in quel luogo ove i medici ordinariamente la cercano*”, e venne aperto il torace in modo da individuare la sede della malattia.

A questo punto la descrizione di Morgagni si fa particolarmente precisa e incalzante, per cui ci pare opportuno riportarla integralmente: “*Ma l'arteria nell'uno e l'altro carpo occupava la sua naturale situazione. Il petto non racchiudeva stravasato di umori, ed i polmoni non erano aderenti alla pleura: questi visceri si trovarono tumidi, è vero, e ripieni di un umore spumoso, ma, da questo in fuori, non offersero alcuna traccia di lesione né fuori né dentro. Entro il pericardio, ch'era molto duro, denso, e quasi tendineo, si rinvenne un cuore voluminoso. Nel disseccare quest'ultimo, mi ac-*

corsi che una tal grossezza e la capacità dei ventricoli non andavano congiunte con la sottigliezza delle pareti ch'erano piuttosto dense. Concrezioni polipose, biancastre, compatte, ma non più dure della cotenna che si forma alla superficie del sangue estratto dalla vena, e che facilmente si laceravano, esistevano in ambi i ventricoli, ma nel destro in specie, da dove la più lunga delle medesime si estendeva entro l'arteria polmonare. Dopo aver rimosso questa concrezioni, nell'osservare con maggior diligenza la faccia interna dei ventricoli, e le orecchiette con i grossi vasi, ritrovai il tutto entro il limite dello stato di salute, ad eccezione di quanto segue: il seno dell'orecchietta sinistra era più ampio, e la di lui superficie interna più ineguale del solito. Gli argini (aggenes) delle valvule dell'aorta, per servirmi della denominazione di Valsalva, erano qua e là assai condensati, e singolarmente quelli di due fra essi: lo stesso accadeva di uno di quelli che trovansi all'ingresso dell'arteria polmonare. Nel tempo che gli esaminava, mi riesci' facile il rilevare che, oltre i due orifizi ove incominciano le arterie coronarie, qui n'era di più un terzo, il quale trovavasi non già a lato di quello di destra, ma di quello di sinistra, ed era tale la sua grandezza, che non mi sovviene di aver veduto una simile dimensione in quello che altrove descrissi accanto al destro. Ma fu bensì più agevole il riconoscere che l'aorta era dilatata incominciando da queste valvole quasi sino a quella sede in cui nascono le prime intercostali inferiori. Questa dilatazione non era meno evidente di una durezza e di un condensamento assai considerabile delle tuniche, per tutto quel tratto, in cui la faccia interna si riscontrò gialla in molti luoghi, e porgeva indizi di una prossima ossificazione

ne, e simili a quelli che furono veduti all'origine di una delle succlavie. Inoltre, subito che l'aorta poteva prendere il nome di discendente, presentava nell'interno alcune laminette veramente ossee, e nel luogo medesimo le di lei fibre erano patenti per un'estensione non piccola, e per l'appunto come se fosse stata distratta. Nella parte, infine, che si accostava al diaframma, essa sembrava scavata da una specie di solchi diretti nel senso della sua lunghezza.

Dalla lettura di questo lavoro è plausibile che l'assenza dei polsi radiali (macroscopicamente normali), la dilatazione aortica, l'addensamento delle tuniche e il reperto di solchi aortici longitudinali, siano tutti elementi che possono indirizzare verso la diagnosi di TA. La dilatazione del cuore, con pareti sottili e dense, può verosimilmente risultare secondaria ad ipertensione arteriosa da possibile stenosi delle arterie renali con sfiancamento e scompenso cardiaco finale, mentre le concrezioni polipose, biancastre e compatte all'interno dei ventricoli, e nel destro in particolare, con estensione nell'arteria polmonare, sembrano orientare verso un quadro di coagulazione intravascolare, oppure potrebbero essere dei grossi coaguli conseguenti ad una situazione di bradicardia terminale.

Già altri autori hanno sostenuto, prima di noi, che la descrizione di Morgagni corrispondesse ad un caso di TA (44, 45), ma ci è sembrato ugualmente utile riproporre la descrizione dell'autore forlivese, come omaggio ad un grande della Medicina che in un'epoca priva di quei mezzi e di quelle tecniche che sempre più spesso risultano oggi essenziali per la diagnosi, ha saputo magistralmente osservare, ragionare e descrivere forse il

RIASSUNTO

La scoperta dell'arterite di Takayasu risale probabilmente al 1830, con la prima descrizione del giapponese Rokushu Yamamoto, ma da allora numerosi autori, in varie parti del mondo e in differenti periodi storici, hanno descritto casi di questa vasculite e ne hanno coniato molteplici sinonimi. Attualmente, per questa malattia è da tutti riconosciuto l'eponimo di "arterite di Takayasu", oculista giapponese che nel 1908 riportava la storia di una giovane donna con particolari anastomosi artero-venose a livello retinico.

Nel presente studio viene presentata la descrizione, compiuta nel 1761 da Giovanni Battista Morgagni, di una donna dell'età apparente di 40 anni, nella quale non erano più palpabili i polsi "carpali", la cui lettura ci ha indotto a riconsiderare la paternità di questa malattia, come peraltro segnalato in precedenza da altri autori.

In ogni caso ci è sembrato utile riproporre la descrizione del grande medico forlivese, che in un'epoca priva dei quei mezzi e di quelle tecniche che sempre più spesso risultano oggi essenziali per la diagnosi, ha saputo magistralmente osservare, ragionare e descrivere forse il "primo" paziente con arterite "di Takayasu".

Parole chiave - Arterite di Takayasu, storia della reumatologia, Giovanni Battista Morgagni.

Key words - Takayasu's arteritis, history of rheumatology, Giovanni Battista Morgagni.

BIBLIOGRAFIA

1. Hall S, Barr W, Lie JT, Stanson AW, Kazmier FJ, Hunder GG. Takayasu arteritis. A study of 32 North American patients. *Medicine (Baltimore)* 1985; 64: 89-99.
2. Kasuya K, Hashimoto Y, Numano F. Left ventricular dysfunction and HLA-Bw52 antigen in Takayasu arteritis. *Heart Vessels* 1992; 7 (suppl): 116-9.
3. Yoshida M, Kimura A, Katsuragi K, Numano F, Sasazuki T. DNA typing of HLA-B gene in Takayasu's arteritis. *Tissue Antigens* 1993; 42: 87-90.
4. Kimura A, Kitamura H, Date Y, Numano F. Comprehensive analysis of HLA genes in Takayasu arteritis in Japan. *Int J Cardiol* 1996; 54 (suppl): S61-9.
5. Volkman DJ, Mann DL, Fauci AS. Association between Takayasu's arteritis and a B-cell alloantigen in North Americans. *N Engl J Med* 1982; 306: 464-5.
6. Colombo G, Compasso S, Vanoli M. HLA and susceptibility to Takayasu's arteritis in the Italian population. *Eur J Immunogen* 1998; 25 (suppl 1): S64 (abstract).
7. Ishikawa K, Maetani S. Long-term outcome for 120 Japanese patients with Takayasu's disease. Clinical and statistical analyses of related prognostic factors. *Circulation* 1994; 90: 1855-60.
8. Kerr GS, Hallahan CW, Giordano J, Leavitt Ry, Fauci AS, Rottem M, et al. Takayasu arteritis. *Ann Intern Med* 1994; 120: 919-29.
9. Sharma BK, Jain S, Suri S, Numano F. Diagnostic criteria for Takayasu arteritis in India. *Int J Cardiol* 1996; 54 (suppl): S141-7.
10. Vanoli M, Miani S, Amft N, Bacchiani G, Radelli L, Scorza R. Takayasu's arteritis in Italian patients. *Clin Exp Rheumatol* 1995; 13: 45-50.
11. Seko Y, Takahashi N, Tada Y, Yagita H, Okumura K, Nagai R. Restricted usage of T-cell receptor Vg-Vd genes and expression of co-stimulatory molecules in Takayasu's arteritis. *Int J Cardiol* 2000; 75:S77-83.
12. Gravanis MB. Giant cell arteritis and Takayasu aortitis: morphologic, pathogenetic and etiologic factors. *Int J Cardiol* 2000; 75 (suppl 1): S21-22.
13. Jain S, Sharma N, Singh S, Bali HK, Kumar L, Sharma BK. Takayasu arteritis in children and young Indians. *Int J Cardiol* 2000; 75 (suppl 1): S153-7.
14. Lupi-Herrera E, Sanchez-Torres G, Marcushamer J, Mispireta J, Horwitz S, Vela JE. Takayasu arteritis. Clinical study of 107 cases. *Am Heart J* 1977; 93: 94-103.
15. Vanoli M, Daina E, Salvarani C, Sabbadini MG, Rossi C, Bacciani G, et al. Takayasu's arteritis: a study of 104 Italian patients. *Arthritis Rheum* 2005; 53: 100-7.
16. Ishikawa K. Diagnostic approach and proposed criteria for the clinical diagnosis of Takayasu's arteriopathy. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 964-72.
17. Arend WP, Michel BA, Bloch DA, Hunder GG, Calabrese LH, Edworthy SM, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu's arteritis. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1129-34.
18. Sharma BK, Siveski-Illiskovic N, Singal PK. Takayasu arteritis may be underdiagnosed in North America. *Can J Cardiol* 1995; 11: 311-6.
19. Di Giacomo V, Meloni F, Transi MG, Negro D, Sciacca V. Takayasu's disease in middle aged women. A clinicopathological study. *Angiology* 1985; 36: 70-4.
20. Morooka S, Saito Y, Nonaka Y, Gyotoku Y, Sugimoto T. Clinical features and course of aortitis syndrome in Japanese women older than 40 years. *Am J Cardiol* 1984; 53: 859-63.
21. Ueno A, Awane Y, Wakabayashi A, Shimizu K. Successfully operated obliterative brachiocephalic arteritis (Takayasu) associated with the elongated coarctation. *Jpn Heart J* 1967; 8: 538-44.
22. Lupi-Herrera E, Sanchez-Torres G, Horwitz S, Gutierrez FE. Pulmonary artery involvement in Takayasu's arteritis. *Chest* 1975; 67: 69-74.
23. Nasu T. Takayasu arteritis. *Acta Pathol* 1982; 32: 117-31.
24. Hata A, Noda M, Moriwaki R, Numano F. Angiographic findings of Takayasu arteritis: new classification. *Int J Cardiol* 1996; 54 (suppl): 155-63.
25. Shelhamer JH, Volkman DJ, Parrillo JE, Lawley TJ, Johnston MR, Fauci AS, et al. Takayasu's arteritis and its therapy. *Ann Intern Med* 1985; 103: 121-6.
26. Hoffmann GS, Leavitt RY, Kerr GS, Rottem M, Sneller MC, Fauci AS. Treatment of glucocorticoid-resistant or relapsing Takayasu arteritis with methotrexate. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 578-82.
27. Giordano JM. Surgical treatment of Takayasu's arteritis. *Int J Cardiol* 2000; 75(suppl 1): S123-8.
28. Sharma BK, Jain S, Bali HK, Jain A, Kumari S. A follow-up study of balloon angioplasty and de-novo stenting in Takayasu arteritis. *Int J Cardiol* 2000; 75(suppl 1): S147-52.
29. Sasaki S, Kubota S, Kunihara T, Shiiya N, Yasuda K. Surgical experience of the thoracic aortic aneurysm due to Takayasu's arteritis. *Int J Cardiol* 2000; 75(suppl 1): S129-34.
30. Numano F. The story of Takayasu arteritis. *Rheumatology (Oxford)* 2002; 41: 103-6.
31. Numano F, Kakuta T. Takayasu arteritis - five doctors in the history of Takayasu arteritis. *Int J Cardiol* 1996; 54S: S1-S10.
32. Shinmi Y. A case of Takayasu's arteritis. *Sogo Gannka* 1942; 36: 1404-10.
33. Ohta K. Ein seltener Fall von beiderseitigem Carotis-Subclaviaverschluss (Ein Beitrag zur Pathologie der anastomosis peripapillaris des Auges mit Fehlendem Radialpuls). *Trans Soc Pathol Jpn* 1940; 30: 680-90.
34. Shimizu K, Sano K. Pulseless disease. *J Neuropathol Clin Neurol* 1951; 1: 37-47.
35. Caccamise WC, Whiteman JF. Pulseless disease: a preliminary case report. *Am Heart J* 1952; 44: 629-33.
36. Frovig AG, Locken AC. Syndrome of obliteration of the arterial branches of the aortic arch due to arteritis. *Acta Psych Neurol Scand* 1951; 26: 313-37.
37. Ross RS, McKusick VA. Aortic arch syndromes: diminished or absent pulses in arteries arising from the arch of the aorta. *Arch Intern Med* 1953; 92: 701-40.
38. Ueda H, Morooka S, Ito I, Yamaguchi H, Takeda T. Clinical observation of 52 cases of aortitis syndrome. *Jpn Heart J* 1969; 10: 277-84.

39. Numano F, Kobayashi Y, Maruyama Y, Kakuta T, Miyata T, Kishi Y. Takayasu arteritis: clinical characteristics and the role of genetic factors in its pathogenesis. *Vasc Med* 1996; 1: 227-33.
40. Kimura A, Kobayashi Y. MICA gene polymorphism in Takayasu's arteritis and Buerger's disease. *Int J Cardiol* 1998; 66 (suppl 1): 107-13.
41. Kimura A, Ota M, Takahashi M, Ohbuchi N, Kitamura H, Nakamura T, et al. Mapping of the HLA-linked genes controlling the susceptibility to Takayasu arteritis. *Int J Cardiol* 2000; 75 (suppl. 1): 105-10.
42. Daina E, Schieppati A, Remuzzi G. Mycophenolate mofetil for the treatment of Takayasu's arteritis: report of three cases. *Ann Intern Med* 1999; 130: 422-6.
43. Morgagni GB. Delle sedi e cause delle malattie anatomicamente investigate, Libri Cinque. Volume quarto. Libro II, Lettera XVIII. Prima versione italiana di Pietro Maggesi, Milano, Tip. Felice Rusconi, 1824: 123-6.
44. Di Giacomo V. A case of Takayasu's disease occurred over two hundred years ago. *Angiology* 1984; 35: 750-3.
45. Altschuler EL, Wheat J. Morgagni-Takayasu arteritis. *Lancet* 2000; 356: 2013.