

Clinica Ortopedica « G. Gaslini » dell'Università di Genova  
Direttore: Prof. *L. Giuntini*

STUDIO SUL COMPORTAMENTO  
DEI PRINCIPALI STEROIDI SURRENALI  
NELLA MIOPATIA PRIMARIA  
ATTRAVERSO I LORO CATABOLITI URINARI

di

E. PITTO

E. SERRA

La natura delle miopatie primitive è molto discussa; la maggior parte degli Autori afferma che non esistono in esse lesioni midollari nè neuritiche e che le alterazioni anatomopatologiche sono a carico del solo muscolo; tuttavia i limiti tra le diverse forme di miopia sono piuttosto sfumati. Secondo MARANON si tratta di un disturbo congenito, di una vera malformazione che colpisce il metabolismo muscolare a livello di due importanti reazioni anaerobiche, quella della formazione dell'acido lattico e quella della scissione dell'acido creatin-fosforico; sempre secondo questo autore il centro organico di questa alterazione potrebbe localizzarsi nella regione ipotalamica. Questa ipotesi spiegherebbe la frequente coesistenza delle atrofie muscolari con altre malformazioni congenite e a volte con fenomeni dovuti a squilibri vegetativi ed endocrini, specie ipofisari. Infatti nella regione ipotalamica si trovano i centri vegetativi la cui attività è strettamente legata all'ipofisi, e attraverso questa al resto del sistema endocrino: surrene, tiroide, paratiroidi, timo e gonadi. La malformazione congenita responsabile sarebbe quindi ipotalamica, la patogenesi endocrinoneurovegetativa; questo potrebbe spiegare il carattere generalmente congenito e familiare delle miopatie primitive.

Facciamo notare che anche alcune miopatie considerate secondarie possono insorgere nel corso di una malattia del sistema vegetativo od endocrino; le più importanti sono: l'atrofia muscolare tardiva che compare nelle sindromi iperipituitariche e negli stati ipopituitarici, le atrofie muscolari che si manifestano nella insufficienza surrenale (forma miopatica di SEZARY), nell'insufficienza genitale e nella macrogenitosomia (MARANON e LOPEZ VIDRIERO), nell'ipertiroidi-

dismo (forma muscolare di ZONDEK), nel diabete, e infine le atrofie muscolari che compaiono nelle infezioni croniche (tifo, brucellosi, tubercolosi, micosi fungoide) e negli stati morbosi cachetizzanti (neoplasie gastriche).

Le miopatie primitive, caratterizzate dalla atrofia muscolare con astenia e incapacità motoria, possono presentare: atrofia ossea, ipotensione arteriosa, atonia intestinale, disturbi vegetativi intensi e costanti (acrocianosi, sudorazione, spasmi vasali delle estremità, discromie, ipertricosi), disturbi endocrini, soprattutto ipofisari ed ipotalamo-pituitarici (sindrome adiposo genitale o macrogenitosomia).

Enumeriamo per chiarezza le varietà nelle quali si presentano queste malattie dei muscoli, identificate nosologicamente secondo la loro localizzazione iniziale e vari altri fattori (VALOBRA); esse sono: la miopatia pseudoipertrofica di DUCHENNE, la miopatia infantile di LEYDEN MOEBIUS, la miopatia facioscapolomerale di LANDOUZY DEJERINE, la miopatia tipo infantile di ERB, la miopatia scapolo-omerale di ERB, la miopatia scapolare di ZIMMERLIN, la miopatia tipo femoro tibiale di EICHORST, la miopatia tipo distrofia miotonica di STEINERT.

Partendo dai presupposti etiopatogenetici ricordati e dalle descrizioni di una sintomatologia disendocrina collaterale, abbiamo voluto controllare le condizioni del surrene nelle miopatie primitive, mediante la ricerca dei cataboliti urinari dei suoi ormoni più importanti.

Gli Autori che ci hanno preceduto in queste ricerche hanno controllato il tasso dei prodotti catabolici degli steroidi nelle urine e nel sangue solo con un indirizzo statico, in pochi casi hanno condotto delle prove funzionali (GABRILOVE, GELLER, SAFFER). Per questo noi abbiamo voluto esaminare dal punto di vista biologico funzionale, mediante prove di carico, l'influsso della corticotropina e del testosterone sul ricambio steroideo.

In questa nostra ricerca sperimentale abbiamo confrontato i valori iniziali della eliminazione urinaria dei 17-chetosteroidi e degli steroidi chetogeni in pazienti affetti da miopatia primaria con quelli normali e con quelli riscontrati dopo la somministrazione dei due ormoni.

Con il termine di 17-chetosteroidi vengono intesi quegli steroidi che posseggono un gruppo chetogeno in posizione C-17. Essi rappresentano i prodotti del ricambio degli androgeni, provenienti sia dalla corteccia surrenale, che dalle gonadi maschili (nell'uomo i 2/3 derivano dai surreni).

Secondo le moderne vedute i 17-chetosteroidi neutri, i più importanti dei quali sono l'androsterone, l'isoandrosterone, il deidroisoandrosterone, possono venire suddivisi nei gruppi degli alfa-chetosteroidi e dei beta-chetosteroidi, che si differenziano solo per la posizione del gruppo ossidrilico in C-3, se cioè è situato sopra o sotto

il piano dell'anello. Gli alfa-chetosteroidi comprendono il gruppo dell'androsterone e del 3-alfa-idrossietilcolanone, mentre i beta-chetosteroidi comprendono l'isoandrosterone e il deidro-isoandrosterone. Sembra che gli alfa-chetosteroidi derivino sia dalla corteccia surrenale, che dalle gonadi maschili, mentre i beta-chetosteroidi sono prodotti esclusivamente dalla corteccia surrenale.

L'eliminazione quotidiana urinaria dei 17-chetosteroidi presenta delle variazioni individuali in rapporto al sesso ed all'età; nei maschi tale eliminazione è maggiore che nelle femmine, essendo i prodotti delle ghiandole femminili rappresentati da fenol-chetosteroidi deboli, i quali vengono eliminati durante il processo di estrazione. Esiste un'ampia variazione dei dati forniti dai diversi autori (FRASER, TALBOT, GARDNER, BUTTLER, MAC LAGAN); l'eliminazione massima si verifica tra il 20° ed il 40° anno di vita e tende successivamente a diminuire. Riportiamo i valori considerati normali della eliminazione urinaria dei 17-chetosteroidi nelle 24 ore di un soggetto sano: (da WENDER e GUTOWSKY):

bambini	dai 6	agli 11	anni: da 0,3	a 4	mgr.
	dai 12	ai 15	anni: da 1,5	a 10	mgr.
uomini	dai 16	ai 19	anni: da 4	a 16	mgr.
	dai 20	ai 40	anni: da 10	a 16	mgr.
	dai 40	ai 50	anni: da 8	a 14	mgr.
donne	dai 16	ai 30	anni: da 8	a 15	mgr.

La determinazione dei 17-chetosteroidi si effettua mediante metodi colorimetrici (ZIMMERMANN, HOLTORFF e KOCH, CALLOW e EM-MENS), che si basano sul fatto che queste sostanze in presenza di alcali e di metadinitrobenzene assumono un colore rosso bruno che può essere sfruttato per la determinazione quantitativa.

Gli steroidi chetogeni rappresentano i prodotti del ricambio degli ormoni glicoattivi corticosurrenali (idrocortisone) e possiedono le qualità caratteristiche di questi ormoni, che vengono sfruttate per la loro ricerca con il metodo biologico (VENNING, DORFMAN). Più usato è l'esame chimico colorimetrico che sfrutta le proprietà riducenti (TALBOT, HEARD), o formaldeidogenetiche (DAUGHADAY), o con la reazione fenil-idrazina-acido solforico preceduta dalla idrolisi enzimatica mediante beta-glicuronidasi (POTTER e SILBER), che dando un prodotto più ricco, consente una più specifica e più esatta preparazione di quanto non sia possibile senza trattamento preliminare. (GLENN e NELSON). Il metodo più usato è quello di NORZYMBERSKI che utilizza per l'esame colorimetrico la reazione di ZIMMERMANN.

Nei primi giorni dopo la nascita non ha praticamente luogo alcuna eliminazione di chetogeni steroidi; durante i primi anni di vita

la loro quantità nelle urine va lentamente aumentando, per raggiungere, intorno ai cinque anni, i valori dell'adulto (VENNING e KAZNIN).

Come valori normali della eliminazione degli steroidi chetogeni nell'urina di soggetti sani nelle 24 ore riportiamo i seguenti dati (WENDER e GUTOWSKI):

bambini	dai 6	agli	11 anni:	da 1 a 6 mgr.
	dai 12	ai	15 anni:	da 2 a 12 mgr.
uomini	dai 16	ai	19 anni:	da 5 a 18 mgr.
	dai 20	ai	40 anni:	da 10 a 20 mgr.
donne	dai 40	ai	50 anni:	da 9 a 20 mgr.
	dai 16	ai	19 anni:	da 4 a 15 mgr.
	dai 20	ai	40 anni:	da 5 a 15 mgr.
	dai 40	ai	50 anni:	da 5 a 14 mgr.

#### *Materiale e metodica.*

Abbiamo condotto le nostre ricerche su 25 pazienti affetti da miopatia primaria ricoverati presso la Clinica Ortopedica della Università di Genova; di questi 20 erano di sesso maschile e 5 di sesso femminile, di età variabile dai 7 ai 30 anni.

Il grado delle alterazioni muscolari nei casi presi in esame è stato classificato in base alla scala proposta da VIGNOS e LEFKOWITZ e da noi lievemente modificata nel modo riportato nella tabella 1, nella quale i pazienti vengono suddivisi in 9 gruppi secondo la gravità del deficit motorio.

Per rendere le ricerche più precise, abbiamo accertato mediante gli esami clinici e di laboratorio, che in nessun caso fossero presenti altre forme morbose che potessero influenzare il ricambio steroideo (ipo e ipertiroidismo, affezioni gastrointestinali, iponutrizione, infezioni croniche, epatopatie, gotta e stress di vario genere).

Inizialmente si è determinato il tasso urinario dei 17-chetosteroidi e degli steroidi chetogeni di tutti i soggetti prelevando l'urina di 24 ore (Tab. 3). Quindi le prove funzionali sono state condotte con la seguente metodica:

A ogni paziente si è introdotto per via parenterale 45 mg di corticotropina divisa in 3 dosi di 15 mg, somministrata a distanza di 8 ore; l'urina è stata prelevata dopo 12 ore per 24 ore. Tab. 3. Dopo 10 giorni si è ripetuta la determinazione della eliminazione dei 17-chetosteroidi e degli steroidi chetogeni con le modalità precedentemente descritte (Tab. 4), quindi è stata eseguita la prova di carico con 60 mg di testosterone acetato, somministrato per via parenterale, diviso in 3 dosi, distanziate di 8 ore. Anche in questo esame si è provveduto al controllo delle urine emesse nelle 24 ore.

**Studio** sul comportamento dei principali steroidi ecc.

TABELLA 1.

Gruppi	Numero dei casi	
1°	2	Deambulazione corretta, presenza di lievi alterazioni della motilità dell'arto superiore che però non influiscono in modo apprezzabile sull'espletamento di una completa attività lavorativa.
2»	9	La deambulazione è sufficiente nel piano, mentre è difficoltosa nel salire le scale, la presenza di alterazioni della motilità dell'arto superiore rende difficile l'espletamento della attività lavorativa.
3°	4	La deambulazione è sufficiente nel piano, mentre il salire le scale comporta grande difficoltà.
4°	1	E' ancora possibile la deambulazione nel piano, mentre vi è impossibilità di salire le scale.
5°	2	La deambulazione nel piano è ancora possibile, ma vi è impossibilità a passare dalla posizione seduta a quella eretta.
6°	1	La deambulazione nel piano avviene solo con sostegno.
7°	3	Impossibilità alla deambulazione nel piano, mentre è ancora possibile la posizione seduta.
8°	2	La posizione seduta è ancora possibile, mentre non è più possibile modificare tale posizione.
9°	1	La posizione seduta è possibile solo con sostegno.

Classificazione dei gradi di alterazione muscolare (su base clinica) secondo VIGNOS e LEFKOWITZ (da noi modificata).

TAB. 2 - Eliminazione urinaria dei 17-chetosteroidi e degli steroidi chetogeni in **25** soggetti affetti da miopia primaria n rapporto al sesso, all'età e al deficit muscolare. I valori sono espressi in mg. % nelle 24 ore.

	Osserv.	17-chetosteroidi	Steroidi chetogeni
Femmine dopo l'età pubere con lievi deficit muscolari (gruppi 1°-5°)	4	6,2 ± 1,0	11,0 ± 1,2
Maschi dopo l'età pubere con gravi deficit muscolari (gruppi 6°-9°)	3	7,2 ± 3,0	18,1 ± 7,3
Maschi dopo l'età pubere con lievi deficit muscolari (gruppo 1°-5°)	6	10,0 ± 4,7	13,3 ± 3,4
Bambini con gravi deficit muscolari (gruppi 6°-9°)	4	4,4 ± 5,0	8,7 ± 7,8
Bambini con lievi deficit muscolari (gruppi 1°-5°)	8	3,2 ± 4,3	10,4 ± 3,2

I valori del tasso urinario dei 17-chetosteroidi e degli steroidi chetogeni riscontrati dopo la somministrazione di corticotropina e di testosterone sono stati confrontati con i valori trovati nel controllo eseguito prima delle prove di carico (Tab. 3 e 4),

La ricerca dei 17-chetosteroidi è stata eseguita secondo il metodo di ZIMMERMANN, quella degli steroidi chetogeni secondo il metodo di NORYNBESKI modificato da DODOUGH O'BRIEN (\*).

#### Risultati delle ricerche.

Nei nostri pazienti, prima delle prove di carico, l'eliminazione urinaria dei 17-chetosteroidi nelle 24 ore è avvenuta in minima quantità; tuttavia solo nel 25 % dei casi si può parlare di una diminuzione significativa, tanto da raggiungere i limiti inferiori dei valori normali. Questa diminuzione fu constatata esclusivamente in soggetti che avevano superato l'età pubere.

L'eliminazione degli steroidi chetogeni, invece, si è mantenuta nei limiti della norma; solo in alcuni casi sono stati superati i valori massimi normali (Tab. 3 e 4).

I valori medi della eliminazione dei 17-chetosteroidi e degli steroidi chetogeni non hanno presentato variazioni significative rispetto ai vari gruppi di pazienti da noi classificati secondo la gravità del deficit motorio (Tab. 2).

(\*) Metodo di Zimmermann: a 10 cc. di urina si aggiungono 3 cc. di ac. cloridrico e si sottopongono ad ebollizione e a centrifugazione; lo strato inferiore del centrifugato si pone in un tubo di HAGENDORN (C). In un secondo tubo (B) si pongono 10 cc. di bicloruro di etile. Nei due tubi si aggiungono 10 palline di NaOH, si agitano per 10' e si filtrano; dei due filtrati si trattengono 3 cc. In un terzo tubo (S) si pongono 0,5 cc. di soluzione standard. Si sottopongono i tre tubi ad evaporazione poi si fanno essicare completamente sotto vuoto; quindi in tutti si aggiunge 0,2 cc. di reattivo e 0,4 cc. ai KOH, si agitano e si lasciano incubare al buio per 60'; infine si aggiungono 3 cc. di alcool al 75%. La lettura viene fatta al BECKMANN a 520, adottando la formula:

$$\frac{C-B}{S-B} \cdot 50 = \text{mg. \%}$$

S-B

Metodo di Norynberski: a 6 cc. di urina si aggiungono 225 mg. di boritruro di Na, si lasciano a temperatura ambiente per 2 ore, poi si aggiungono 6 cc. di ac. acetico e dopo un riposo di 30' si agitano; quindi si aggiungono 2 gr. di bismutato di Na e si agitano nuovamente per 90'. Dopo 12 ore si esegue la centrifugazione, si prelevano 5 cc. del sopranattante e vi si aggiungono 2 cc. di ac. cloridrico; si attende per 10', e si esegue l'ebollizione per altri 10'; quindi previo raffreddamento si aggiungono 10 cc. di bicloruro di etile e si agita per 20'; scartato lo strato superficiale al restante si aggiungono 2,5 cc. di acqua distillata. Si esegue una nuova centrifugazione, si scarta il sopranattante e si aggiungono 10 palline di NOH; quindi si filtra e si trasferiscono 4 cc. del filtrato in un tubo (E). Contemporaneamente si prepara un altro tubo con 4 cc. di bicloruro di etile (B) e un terzo tubo con 0,5 cc. di soluzione standard per i 17-chetostercidi (S). Da questo momento si procede come nella ricerca dei 17-chetosteroidi. La lettura si esegue con il BECKMANN a 520 secondo la formula:

E-B

$$\frac{E-B}{S-B} \times 150 = \text{mg. \%}$$

S-B

Studio sul comportamento dei principali steroidi ecc.

TAB. 3 - Eliminazione urinaria dei 17-chetosteroidi e degli steroidi chetogeni in 25 soggetti affetti da miopatia primaria, e le sue variazioni dopo la prova di carico con 45 mg. di corticotropina. I valori sono espressi in mg. % nelle 24 ore.

Sesso	Età	Gruppo	17-Chetosteroidi			Steroidi chetogeni		
			Prima	Dopo	Aumento	Prima	Dopo	Aumento
F.	7 a.	5°	1,1	1,7	54%	6,6	9,1	38%
P.	14 a.	4°	5,8	7,0	21%	12,4	16,5	33%
F.	15 a.	2°	6,6	7,3	11%	10,2	14,3	40%
F.	15 a.	1°	5,3	6,8	28%	10,3	31,6	207%
P.	21 a.	2"	7,6	8,9	17%	11,8	16,9	43%
M.	7 a.	70	2,3	2,8	22%	9,8	11,4	16%
M.	7 a.	3°	7,2	12,2	69%	22,3	36,8	65%
M.	8 a.	1°	2,6	2,8	8%	6,4	7,6	19%
M.	8 a.	3°	1,8	2,6	44%	8,8	14,9	69%
M.	9 a.	6°	2,2	4,0	82%	1,2	7,1	49%
M.	9 a.	3"	0,6	1,9	217%	9,4	15,8	68%
M.	10 a.	2°	2,4	5,1	112%	8,3	18,2	119%
M.	12 a.	2°	6,8	7,7	13%	8,2	17,7	116%
M.	13 a.	3°	2,6	4,8	85%	26,4	39,0	48%
M.	13 a.	9"	2,0	7,9	30%	8,1	14,0	73%
M.	13 a.	70	9,8	14,9	52%	18,3	35,1	92%
M.	15 a.	8°	10,8	15,4	43%	18,9	32,0	69%
M.	15 a.	8°	7,9	11,0	39%	14,3	27,6	93%
M.	16 a.	5°	5,1	7,0	37%	12,9	21,2	64%
M.	24 a.	2°	15,6	19,4	24%	18,8	29,9	59%
M.	25 a.	2°	11,9	15,8	16%	14,0	21,5	54%
M.	25 a.	2°	10,6	11,6	9%	10,8	13,7	27%
M.	27 a.	70	4,6	5,8	26%	28,4	41,0	80%
M.	29 a.	2°	9,7	13,7	41%	15,8	26,2	66%
M.	30 a.	2°	8,0	9,7	21%	9,4	15,6	66%

Dopo la prova di carico con corticotropina abbiamo riscontrato nelle nostre pazienti adulte di sesso femminile un lieve aumento della eliminazione urinaria dei 17-chetosteroidi (dall'11% al 54%), e un aumento evidente nella eliminazione degli steroidi chetogeni (dal 33% al 207%). Con la stessa prova funzionale, eseguita nei bambini di età prepubere, abbiamo messo in evidenza un notevole aumento dei 17-chetosteroidi (dal 22% al 217%) e degli steroidi chetogeni (dal 16% al 119%). Simili risultati, sebbene meno accentuati, abbiamo constatato negli uomini, e precisamente, un aumento dei 17-chetosteroidi (dal 9% al 43%) e degli steroidi chetogeni (dal 27% al 93%) (Tab. 3).

Dopo la prova da carico con testosterone acetato, abbiamo riscontrato, nelle donne, negli uomini e nei bambini di età prepubere, un forte aumento della eliminazione dei 17-chetosteroidi (dal 44%

TAB. 4 - Eliminazione urinaria dei 17-chetosteroidi e degli steroidi chetogeni in 25 soggetti affetti da miopatia primaria, e le sue variazioni dopo la prova di carico con 60 mg. di testosterone acetato. I valori sono espressi in mg. % nelle 24 ore.

Sesso	Età	Gruppo	17-Chetosteroidi			Steroidi chetogeni		
			Prima	Dopo	Aumento	Prima	Dopo	Aumento
F.	7 a.	5°	0,9	5,8	544 %	6,1	6,9	13%
F.	14 a.	4°	6,1	14,4	136 %	9,9	11,3	14%
F.	15 a.	2°	6,1	10,6	74%	12,1	14,0	16%
F.	15 a.	1°	5,2	10,3	98%	8,7	9,5	9 %
F.	21 a.	2°	7,2	14,1	96%	12,4	14,2	15%
M.	7 a.	7°	2,8	9,8	250 %	9,3	11,1	19%
M.	7 a.	3°	8,3	20,7	149 %	19,5	22,9	17%
M.	8 a.	1»	2,0	14,5	625 %	6,1	7,2	18%
M.	8 a.	3°	2,0	8,4	320 %	8,1	10,3	27%
M.	9 a.	6»	3,0	7,5	150 %	1,3	6,4	392 %
M.	9 a.	3°	0,6	5,0	733 %	9,4	11,9	26%
M.	10 a.	2°	2,9	11,9	310 %	10,9	16,7	53 %
M.	12 a.	2»	6,5	10,3	58%	7,5	8,7	16%
M.	13 a.	3°	2,4	10,3	329 %	23,5	24,0	2 %
M.	13 a.	9°	2,8	9,8	250 %	11,8	28,3	144%
M.	13 a.	7°	9,8	14,9	52 %	18,3	35,1	92%
M.	15 a.	8°	10,0	19,4	94%	21,3	24,4	15%
M.	15 a.	8°	6,8	14,9	119%	15,4	19,7	28%
M.	16 a.	5°	4,4	13,2	200 %	8,9	9,9	11 %
M.	24 a.	2°	13,8	20,7	50%	15,9	28,3	78 %
M.	25 a.	2°	12,4	19,1	54 %	14,0	16,4	17%
M.	25 a.	2°	10,4	19,9	91 %	10,5	11,0	5%
M.	27 a.	70	4,6	14,2	208 %	28,4	34,6	22 %
M.	29 a.	2°	10,1	18,4	82%	16,5	17,1	4%
M.	30 a.	2°	8,0	18,9	136%	9,4	10,1	7%

al 733 %); particolarmente evidente è stato l'aumento della eliminazione nei soggetti che avevano presentato bassi valori di partenza. La somministrazione dell'ormone ha avuto invece solo un minimo influsso sulla eliminazione urinaria degli steroidi chetogeni (aumento fino al 20 %); solo in pochi casi si sono manifestati degli aumenti evidenti, questo si è verificato nei soggetti che avevano presentato valori iniziali molto bassi (Tab. 4).

#### *Considerazioni.*

I risultati delle nostre ricerche ci permettono di osservare che nella miopatia primaria, l'eliminazione dei 17-chetosteroidi avviene in modo diverso da quella degli steroidi chetogeni; infatti i valori del tasso urinario dei 17-chetosteroidi raggiungono in genere i limiti in-



feriori dei valori normali, ed in parte dei pazienti li superano; al contrario gli steroidi chetogeni sono eliminati in quantità normale o in alcuni casi maggiore ai limiti superiori alla norma.

I 17-chetosteroidi sono i prodotti catabolici degli androgeni surrenali e negli uomini anche di quelli testicolari, però, la loro scarsa eliminazione da noi constatata non può essere considerata un segno specifico di una alterazione del ricambio degli ormoni androgeni nella miopatia primaria, perché la loro diminuzione si riscontra anche in molte altre malattie dal decorso cronico, comprese quelle del sistema nervoso-muscolare. Il lieve aumento notato dopo la somministrazione di piccole dosi di corticotropina non può essere considerato patologico, perché vi è la possibilità che non tutto l'ormone abbia agito, infatti è nota la sua forte dispersione nei soggetti sani.

I risultati delle nostre ricerche possono solo mettere in evidenza un certo danno, ma non specifico, del ricambio androgeno. I 17-chetosteroidi derivano soprattutto da processi di ossidoriduzione degli androgeni, che avvengono principalmente nel fegato; tuttavia si può escludere la presenza di una alterazione di questi processi biochimici a livello epatico in quanto, si è constatato, durante le prove da carico con testosterone, un aumento evidente della eliminazione dei suoi prodotti catabolici.

La ricerca degli steroidi chetogeni nelle urine permette di studiare la funzione corticosurrenale nel campo dei glicocorticoidi; noi abbiamo potuto notare che nella miopatia primaria l'eliminazione di questi prodotti catabolici, dopo le prove da carico con corticotropina subisce un aumento, che evidentemente rientra nella norma. Anche la mancanza di variazioni della loro eliminazione dopo somministrazione di testosterone è normale, poiché i prodotti catabolici di questo ormone sono rappresentati in minima quantità in questa funzione steroidea.

Dalle nostre prove da carico risulta in definitiva che l'attività corticosurrenale, basata principalmente sulla produzione di 17-idrossicorticosterone e di altri glicocorticoidi, non presenta nei pazienti affetti da miopatia primaria alcuna notevole diminuzione.

Si è potuto anche constatare che l'uso terapeutico di corticotropina o di preparati glicocorticoidi non ha alcuna utilità nella miopatia primaria. Tuttavia alcune lievi alterazioni del ricambio androgeno possono regredire con la terapia sintomatica testosteroneica; non vi è però alcun motivo di considerare la mancanza dell'ormone come un possibile fattore eziologico della malattia.

#### *Conclusioni.*

I risultati delle nostre ricerche hanno permesso di trarre le seguenti conclusioni:

1) Nelle miopatie primitive esiste una tendenza alla scarsa eliminazione urinaria dei 17-chetosteroidi, come pure la tendenza a un loro aumento dopo la somministrazione di corticotropina. Queste variazioni sono però da considerarsi aspecifiche come in altre malattie dal decorso cronico del sistema nervoso e muscolare,

2) Nelle miopatie primarie l'eliminazione urinaria degli steroidi chetogeni, come pure il loro aumento dopo carico con corticotropina, rientra nella norma, perché ciò dimostra una produzione invariata di glicocorticoidi da parte del surrene.

3) L'aumento della eliminazione urinaria dei 17-chetosteroidi dopo il carico di testosterone dimostra una normale attività dei processi ossidoriduttivi nel ricambio steroideo del fegato, escludendo quindi una possibile alterazione a questo livello.

4) Il comportamento dei cataboliti steroidei dopo le prove da carico non ha avuto alcun rapporto con la gravità della malattia del muscolo.

5) I valori ottenuti con le prove di carico permettono di affermare che nelle miopatie primitive l'uso a scopo terapeutico di corticotropina o di preparati glicocorticoidi non ha alcuna indicazione.

6) L'uso terapeutico di testosterone a scopo sintomatico può avere un certo significato, non vi è tuttavia alcuna ragione che possa far considerare il possibile deficit di questo ormone come un fattore eziologico della malattia.

### **Riassunto**

Gli Autori hanno condotto uno studio sul comportamento dei principali steroidi surrenali attraverso i cataboliti urinari in 25 pazienti affetti da miopatia primaria.

Hanno potuto osservare che nelle miopatie primitive esiste una tendenza alla scarsa eliminazione urinaria di 17-chetosteroidi, che peraltro è da considerarsi aspecifica come in altre malattie a decorso cronico del sistema nervoso e muscolare.

Il comportamento del catabolismo steroidei, dopo le prove da carico con corticotropina e testosterone, non ha avuto alcun rapporto con la gravità della malattia.

I valori ottenuti con le prove da carico permettono di affermare che nelle miopatie primitive l'uso a scopo terapeutico di corticotropina o di preparati glicocorticoidi, non ha alcuna indicazione. L'uso terapeutico di testosterone a scopo sintomatico può avere un certo significato, non vi è tuttavia alcuna ragione che possa far considerare il possibile deficit di questo ormone come un fattore etiologico della malattia.

### Résumé

Les AA. ont fait une recherche sur le comportement des principaux stéroïdes surrénaliens par un contrôle des catabolites urinaires chez 25 malades souffrant de myopathie primaire.

Il a été possible d'observer que chez les myopathies primitives existe une tendance à une élimination réduite de 17 céstéroïdes laquelle doit être toutefois considérée aspécifique comme chez d'autres formes chroniques du système nerveux et musculaire.

Le comportement des catabolismes stéroïdiennes, d'après les tests de saturation avec corticotrophine et testostérone n'a eu aucun rapport avec la gravité de la maladie.

Les valeurs obtenues avec les épreuves de saturation permettent de soutenir que chez les myopathies primitives l'emploi thérapeutique de corticotrophine ou de glycocorticoïdes n'a aucune indication. L'emploi thérapeutique symptomatique de testostérone peut avoir quelque importance mais il n'existe aucune raison pour considérer le déficit possible de cette hormone comme un facteur étiologique de la maladie.

### Summary

The AA. have performed a research on the behaviour of the principal adrenal steroids by studying the élimination of urinary catabolites in 25 patients suffering from primary myopathies.

It has been found that in primary myopathies there exists a tendency towards a scanty urinary élimination of 17-ketosteroids which should however be considered as aspecific as in other chronic disease of the nervous and muscular System.

The behaviour of steroid catabolism following tolerance tests with corticotropine and testostérone did not show any relationship with the stage of the disease.

The values obtained with tolerance tests appear to show that in primary myopathies the therapeutic use of corticotropine or glycocorticoid preparations has no indication. The therapeutic symptomatic use of testostérone may help, but there is no reason for considering the possible deficit of this hormone as an etiologic factor of the disease.

### Zusammenfassung

Die Verff. haben das Benehmen der wichtigsten Nebennieren steroiden durch die Élimination der Harnkataboliten bei 25 Pat. mit primitiver Myopathie untersucht.

Man konnte beobachten, dass in den primitiven Myopathien eine Tendenz zu einer geringen Harnelimination der 17 Ketosteroiden besteht, die jedoch wie bei anderen chronischen Erkrankungen des Nerven- und Muskelsystems als aspezifisch zu betrachten ist.

Das Benehmen des Steroidkatabolismus nach den Belastungstests mit Kortikotrophin und Testosteron zeigte keinerlei Beziehungen zu der Stadie der Erkrankung.

Die Werte, die mit den Belastungstests beobachtet wurden erlauben die Behauptung, dass in den primitiven Myopathien die therapeutische Anwendung von Kortikotrophin oder Glykokortikoid-präparaten keine Indikation hat. Eine symptomatische Therapie mit Testosteron kann gewissermassen nützlich sein, jedoch besteht kein Grund zur Annahme dass ein möglicher Defizit an diesem Hormon als ein ätiologischer Faktor der Erkrankung angesehen werden kann.

**Bibliografia**

- BECKMANN R.: *Neuere pathogenetische Betrachtungen über die Dystrophie Musculorum progressiva Erb, besonderer Berücksichtigung der Ausscheidung am gesamtneutral C-17 Ketosteroiden*. Klin. Wschr., 179, 1955.
- BECKMANN R.: *Muskelstoffwechsel und Muskelkrankheiten*. Münch. Med. Wschr., 1176, 1952.
- BERGAMI P. L., ZANOLI S.: *L'attività aldolastica nel siero dei pazienti affetti da distrofia muscolare progressiva*. Chir. Org. Mov., XLVII, 430, 434, 1959.
- BONI M., MOTTA C.: *Influenza delle ghiandole a secrezione interna sulla fisiopatologia dei muscoli striati*. Ortop. Od. Riabil., II, 303-314, 1957.
- DORFMANN R.: *A System for reevaluating the functional status of the adrenal cortex*. Metabolism, 10, 902-916, 1961.
- ESCAMILIA M. D.: *Laboratory test in diagnosis and investigation of endocrine functions*. Ed. Blackwell, London, 1962.
- KILSHAW D.: *Annual Review of endocrinology methods*, 1962. J. Med. Lab. Tech., 20, 206-219, 1963.
- MIGEON C. S., TYLER F. H., MAHONEY G. P., FLORENTIN A., CASTEL H., BLISS E. and Samuels L. T.: *The chemical variation of plasma levels and urinary excretion of 17-hydroxycorticosteroids in normal subjects, night workers and blind subjects*. J. Clin. Endocr., 16, 622-633, 1956.
- NORYMBERSKIG. K., STUBBS B. D. and WEST H. F.: *Assessment of adrenocortical activity by assay of 17-Ketogenic steroids in urine*. Lancet, 1, 1276-1281, 1953.
- PALTRINIERI M., LANDI P.: *Interessante aspetto di due famiglie di miopatici*. Atti S.I.O.T., XXXV, 42, 1950.
- POLI A.: *Sul trattamento glicolico della diastrofia muscolare progressiva*. Arch. Ort., LII, 667-688, 1936.
- PUTTI V.: *La cura funzionale della miopatia primitiva*. Scritti medici, ed. Scientifiche Istituto Rizzoli, Bologna II, 911-921, 1952.
- SOBEL C., GOLUP O., HENRY B. G., JACOBS S. L. and BASU G. K.: *Study of Norymberski method for determination of 17-ketogenic (17-hydroxycorticosteroids) steroids in urine*. J. Clin. Endocr., 18, 208-221, 1958.
- SILBER B. H. and PORTERE C. G.: *Determination of 17-21-dihydroxi-20-ketosteroids in urine and plasma*. J. Biol. Chem., 210, 923-932, 1954.
- TESSAROLO G., SEGHINI G., MARCACCI G.: *Il comportamento delle glucosamine nel siero dei miopatici*. Arch. Chir. Ortop. Med., XX, 397, 401, 1955.
- VALOBRA N.: *Malattie nervose*. Ed. UTET, Torino, 1955.
- WENDER M., GUTOWSKI J.: *Zur Frage des Steroidstoffwechsels bei primärer Myopathie*. Wiener Klin. Wschr., 73 J., 47, 809-811, 1961.
- ZONDEK H.: *La malattia delle ghiandole endocrine*. Ed. SEU, Roma, 1957.