



ISTITUTO DI ANATOMIA PATOLOGICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretto dal prof. E. MARCHIAFAVA

Alcune osservazioni sulla Linfemia

[616.8]

pel dott. AMICO BIGNAMI



Lo studio della linfemia presenta varie questioni e problemi di molto interesse per chi si occupa di ricerche ematologiche. Dopo la pubblicazione di EBSTEIN, che nel 1889, raccogliendo le osservazioni sparse nella letteratura medica, delineò il quadro clinico della leucemia acuta, e sopra tutto dopo quella di A. FRÄNKEL (1), il quale con molte osservazioni personali ne ha illustrato i sintomi e l'ematologia, dimostrando che in questa forma clinica il reperto ematologico è quello di una linfemia, noi dobbiamo naturalmente distinguere due forme di linfemia: acuta l'una, cronica l'altra. Ora sarebbe degno di tutto l'interesse il ricercare, se alle notevoli differenze cliniche tra le due forme corrispondano anche differenze ematologiche ed anatomo-patologiche. Per la leucemia acuta possono servire di punto di partenza le ricerche anatomo-patologiche di BENDA (2), che io avrò occasione di citare in seguito più volte.

Anche non è ben chiaro nelle varie forme di linfemia il rapporto che esiste tra le alterazioni del sangue e quelle di vari visceri. Come è noto, l'opinione di VIRCHOW, che nella linfemia la maggior parte dei globuli bianchi neoformati provengano dalle glandule linfatiche, è ora molto discussa dagli autori, dopochè le ricerche di NEUMANN dimostrarono le alterazioni leucemiche del midollo osseo e la loro importanza fondamentale. Se non che, mentre è chiaro a tutti quale sia l'importanza di questa partecipazione del midollo osseo nelle leucemie spleno-midollari, non è altrettanto chiaro quale parte abbia il midollo nella produzione delle leucemie linfatiche pure. Ora, se io non erro, lo studio del midollo osseo vale a darci ragione dei caratteri principali del sangue nella linfemia, i quali, come è ben noto, consistono essenzialmente non solo nell'aumento enorme dei linfociti, ma anche in una notevolissima diminuzione della cifra assoluta e relativa dei leucociti polinucleati neutrofili.

(1) Prof. A. FRÄNKEL. *Ueber acute Leukämie*. Deutsche medic. Wochenschr., 1895.

(2) Verhandlungen des Congresses für Innere Medicin, 1897. Vedi anche nello stesso volume la comunicazione di A. FRÄNKEL: *Klinische Mittheilungen ueber acute Leukämie*.

Mentre sull'origine in sedi molteplici dei linfociti oramai quasi tutti gli autori sono d'accordo, sul secondo fatto, notato sopra, che è caratteristico della linfemia, ancora la discussione è aperta.

Ed io credo che l'esame del midollo osseo possa contribuire alla risoluzione del problema. Tralascio le altre note ematologiche d'importanza secondaria di fronte a quelle già citate, come la scarsezza nel sangue di globuli rossi nucleati o anche l'assenza, la scarsa quantità degli elementi eosinofili, la mancanza di cellule midollari notata da FRÄNKEL nei suoi casi: dei quali fatti si trova evidente la ragione nelle alterazioni del midollo osseo.

Un'altra questione, recentemente discussa da BENDA e da altri, è quella che riguarda le vie e il meccanismo, per cui gli elementi dei linfomi leucemici si versano nel sangue, mentre ciò non avviene nei linfomi aleucemici, che pur sono istologicamente simili ai primi. Ed è problema, se io non erro, ancor molto lontano dalla sua risoluzione.

Di alcune di tali questioni ho avuto occasione di occuparmi, studiando un caso di linfemia illustrato nella Scuola di anatomia patologica dal prof. MARCHIAFAVA, e paragonando le alterazioni trovate in questo con quelle dei visceri di altre forme di leucemia, che sono nella raccolta del nostro Istituto.

Si tratta di un giovane di 20 anni, malato, a quanto egli affermava, da due mesi circa, degente da 20 giorni nell'ospedale di S. Spirito, ove si era presentato in condizioni di anemia grave. Aveva tumore di milza non grande e discreto turgore delle glandole linfatiche al collo; alla percussione del torace si rilevava l'esistenza di una vasta ottusità nella regione sternale, la quale era un po' dolente. L'infermo asseriva di non aver mai avuto affanno: aveva sofferto qualche volta di epistassi. Due giorni prima della morte, ebbe vomito di materie liquide miste a bile.

All'esame del sangue si trovarono moltissimi linfociti in numero di poco inferiore a quello dei globuli rossi, e scarsi globuli rossi nucleati. Altre particolarità saranno riferite in seguito.

All'autopsia, si trovò anemia grave di tutti gli organi e aspetto leucemico del sangue: di più le seguenti alterazioni dei vari visceri, di cui riferisco in breve la descrizione, togliendola dalle note dell'autopsia.

Ciò che subito colpisce l'attenzione, è la presenza di una grossa massa sottosternale non aderente allo sterno, a superficie perfettamente liscia, la cui forma è simile a quella del timo. In questa massa si distinguono nella parte superiore due lobi, il sinistro più grande e più elevato del destro, i quali si fondono insieme nel terzo superiore del tumore. Dissecando lentamente il tumore, si trova che esso si è sviluppato tra le due lamine del mediastino anteriore; in alto ricopre i grossi vasi venosi e arteriosi, in basso si estende fin quasi alla punta del cuore. La cavità del pericardio è libera, ed il foglietto anteriore del pericardio aderisce

colla sua superficie esterna al tumore mediastinico, senza esserne invaso. I grossi vasi sanguigni non sono compressi.

La milza è aumentata di volume: i follicoli non appaiono più grandi del normale: la polpa è di color rosso chiaro. Il fegato non è molto ingrandito, i lobuli distinti.

Le glandole linfatiche del collo sono poco aumentate di volume: lo stesso è a dire per le mediastiniche e le retroperitoneali.

Cuore normale: si notano solo delle emorragie sottoepicardiche recenti; nei ventricoli si trovano grumi color mattone.

Tumori leucemici secondari si trovano in vari visceri, così nel fegato, nella milza, nella sottomucosa dello stomaco, e soprattutto nei reni, dove sono numerosissimi, tanto da far supporre che per quasi due terzi del volume la sostanza renale sia sostituita dalla infiltrazione linfomatosa.

Il midollo delle ossa - sterno, costole, ossa lunghe - è di un color rosso uniforme: non vi si vedono tumoretti e in nessun punto si presenta grigio, giallastro o verdognolo, come nelle leucemie midollari.

Che il grande tumore sottosternale non risulti dalla fusione di glandole linfatiche ingrossate, appare evidente non solo per l'aspetto uniforme della superficie esterna, ma anche per l'esame della superficie di taglio, anch'essa uniforme, liscia, omogenea. Che provenga dal timo, s'induce dalla forma, che riproduce perfettamente quella di quest'organo, dalla sede, dalla persistenza dei due lobuli superiori.

*
**

Del tumore timico si fecero sezioni per l'esame microscopico, colorando con vari metodi, specie con quelli opportuni per lo studio delle cariocinesi. L'aspetto delle sezioni è uniforme, non è riconoscibile una divisione in lobuli. Il tessuto del tumore è costituito da linfociti disposti fittamente in uno stroma di trabecole sottilissime fornite di nuclei allungati. Molti di questi linfociti si trovano nelle varie fasi della cariocinesi, le quali si riconoscono chiaramente sopra tutto nei preparati colorati col metodo di Bizzozzero: si nota che le cariocinosi sono disseminate irregolarmente senza che si possa vedere un aggruppamento in centri germinali. Malgrado ricerche prolungate, non si riuscì a trovare corpuscoli di Hassal.

L'esame dei tumori linfatici secondari è stato fatto nei reni, nei quali l'infiltrazione leucemica è diffusa intorno ai vasi e ai tubuli renali, così nella sostanza corticale come nella midollare, ma prevale intorno alle capsule glomerulari. Vi si trova pure qualche forma di cariocinesi.

L'esame morfologico del sangue è stato fatto su preparati disseccati e colorati alla Ehrlich - eseguiti due giorni prima della morte. Vi si trovò una grandissima quantità di linfociti, appartenenti alle due varietà - linfociti piccoli e linfociti grossi - i primi con nucleo fortemente colorabile coll'ematossilina, i

secondi molto meno colorabili, tutti con scarso protoplasma e grosso nucleo o rotondo o apparentemente diviso in due. In molti di essi sono dimostrabili granulazioni basofile nel protoplasma. I leucociti polinucleati e gli eosinofili sono relativamente scarsissimi. I globuli rossi nucleati sono scarsi, alcuni hanno nucleo frammentato, tutti appartengono al tipo dei normoblasti.

Si trova inoltre un discreto numero di leucociti in cariocinesi: in tre preparati ben riusciti, ho veduto due forme di gomito a fili ben distinti, che riempiono tutto il corpo cellulare, una corona equatoriale, una forma di diastro con inizio di divisione del corpo cellulare, una forma di divisione quasi completa del corpo cellulare con fili acromatici distinguibili, una forma di divisione irregolare. Le cariocinesi si vedono generalmente nei linfociti più grossi, ma anche ho veduto alcune forme di spirema in linfociti piccoli.

Anche nei preparati dal sangue del cuore si vedono scarsissime cariocinesi nettamente riconoscibili.

Quanto alle proporzioni dei vari elementi bianchi, i leucociti a nucleo polimorfo costituiscono solo il 6-7 per cento del numero totale: le cellule eosinofile non più dell'uno per cento; i linfociti piccoli costituiscono la grandissima maggioranza. Non ho trovato cellule midollari propriamente dette, contenenti cioè granulazioni eosinofile o neutrofile.

Veramente debbo osservare che non ho riservato il nome di linfociti ai piccoli elementi con nucleo molto colorabile, ma l'ho esteso anche ai leucociti mononucleati più grossi, sebbene, come è noto, in molti autori vi sia la tendenza a giudicare della origine midollare dei leucociti solo dalla grandezza e dalla povertà dei nuclei in cromatina. Ma, ritenendo che fino ad ora il criterio ancora più sicuro per la diagnosi delle cellule midollari sia il riconoscimento delle granulazioni specifiche, ho seguito il modo di vedere di FRÄNKEL, il quale nelle leucemie acute considera i leucociti di varia grandezza, che si trovano nel sangue, tutti come appartenenti al gruppo dei linfociti, poggiandosi sulle ragioni che seguono:

a) la grandezza assegnata dagli A.A. ai linfociti oscilla molto, e in alcune glandole linfatiche iperplastiche si nota un aumento di volume dei linfociti;

b) tra le forme cellulari mononucleate, che si osservano nel sangue, vi sono tutti i gradi di passaggio, la qual cosa fa pensare che si tratti di una serie continua di sviluppo;

c) gli stessi grossi elementi, come nel sangue, così si trovano anche nelle glandole linfatiche.

È stato veramente notato che tali elementi si trovano anche nel midollo osseo: anzi si può dimostrare che vengono in gran parte, ad es., nel mio caso, appunto dal midollo: malgrado ciò, chiamarli cellule midollari sarebbe arbitrario, stabilito che non esistono in questi elementi caratteri specifici, per cui si possa indicare con precisione donde derivano. E poichè l'origine può esser multipla, è necessario scegliere un nome che non ne indichi una sola.

All'esame microscopico del midollo delle costole fatto su vetrini disseccati e fissati con alcool assoluto ed etere, si trova una grande uniformità di reperto. Quasi tutti gli elementi cellulari hanno l'aspetto di linfociti con grosso nucleo e scarso protoplasma, e sono generalmente linfociti grossi. Tra essi si vedono scarsissime cellule a nucleo polimorfo e scarsissime eosinofile, e poche cellule midollari grosse con grande nucleo pallido e molto protoplasma omogeneo: alcune simili alle precedenti contengono granulazioni eosinofile. Anche i globuli rossi nucleati (normoblasti) sono scarsi. Vi sono poche forme di mitosi riconoscibili con certezza: non trovo cellule giganti.

Il midollo delle ossa lunghe fu fissato in formalina, ed esaminato in sezioni colorate con ematossilina ed eosina. Si trova costituito di uno stroma delicato, ma un po' più spesso e appariscente di quello del midollo osseo normale, nel quale si trova un contenuto uniforme fatto di linfociti piccoli e grossi o senza granulazioni o con granulazioni basofile. Vi si trovano anche molte grandi cellule con nucleo vescicolare di forma irregolare pallido e protoplasma abbondante, il quale si presenta come vacuolizzato e carico di pigmento bruno o in granuli o in blocchi: altre contengono frammenti di sostanza cromatica, altre simili alle precedenti non hanno corpi inclusi. Si vedono inoltre qua e là dei blocchi informi pallidi, che per la forma debbono esser ritenuti come relitti necrotici di cellule giganti. Mancano elementi eosinofili. E' difficile riconoscere nelle sezioni i globuli rossi nucleati, che certo vi debbono esser scarsissimi. Furono esaminati vari frammenti di midollo osseo e sempre con gli stessi risultati: debbo aggiungere solo che non mi è riuscito di vedervi elementi in evidente cariocinesi.

Sebbene dunque questo midollo presenti l'aspetto del midollo rosso ordinario, pure le differenze microscopiche sono rilevanti. Vi mancano in fatti quasi completamente le cellule midollari con le caratteristiche granulazioni e sono scarsi i globuli rossi nucleati: vi è, in altre parole, una scomparsa quasi completa di quegli elementi che sono speciali del midollo rosso o linfoide normale, e a questi si trovano sostituiti elementi con i caratteri microscopici di linfociti, tanto che a questa speciale alterazione si adatterebbe bene la denominazione di *midollo linfocitico*, per distinguerlo dal *midollo linfoide*. Con questo nome infatti è stato designato da NEUMANN, come è noto, il midollo rosso normale, nel quale si trovano in gran copia le forme di sviluppo dei globuli rossi: ed anche gli autori recenti adoprano l'espressione di *midollo linfoide* o *tessuto midollare linfoide* per indicare il midollo rosso ematoblastico, che si trova normalmente nella maggior parte delle ossa del tronco (vertebre, costole, sterno), e che sostituisce il midollo grasso delle ossa lunghe in varie condizioni ben note, come in molte malattie croniche che conducono a marasmo (NEUMANN), negli stati anemici, ecc. Ora, nel nostro caso si ha a fare con una varietà anormale di midollo rosso, nel quale mancano quasi del tutto i caratteri del midollo formatore di gio-

vani globuli rossi: varietà che non si trova, che io sappia, in altre condizioni patologiche.

Quanto al decorso, il caso descritto di linfemia, sebbene di breve durata, pur non deve esser messo nel gruppo delle leucemie acute. Manca del tutto la sindrome descritta da EBSTEIN e FRÄNKEL, e sopra tutto manca la diatesi emorragica che è uno dei sintomi più caratteristici. Anche all'esame anatomico-patologico nè le glandole linfatiche nè il tumore timico e gli altri nodi linfomatosi presentavano l'aspetto emorragico descritto recentemente da BENDA. Nel nostro caso si tratta dunque di una linfemia cronica che ha avuto decorso da principio latente o subdolo, e solo nelle ultime settimane ha dato sintomi gravi.

Intorno alle possibili differenze del reperto ematologico fra le linfemie acute e le croniche, il FRÄNKEL si esprime con molta riserva, non avendo sulla linfemia cronica esperienza sufficiente; ricorda che, secondo vari osservatori, sarebbe considerato come caratteristico delle forme croniche pure il prevalere nel sangue dei piccoli linfociti, ma ammette anche l'esistenza di forme di passaggio, cioè con linfociti grossi senza granulazioni neutrofile insieme con piccoli. L'esame del mio caso può dar ragione a questo modo di vedere: si trovano infatti nel sangue prevalenti i linfociti piccoli e non scarsi i grandi: ma poichè sono molto abbondanti le forme di grandezza intermedia che sarebbe arbitrario mettere fra le piccole o fra le grandi, così riesce quasi impossibile esprimere in cifra il loro rapporto: considerando come forme grandi solo le più sviluppate, si può ammettere che vi sia circa il 10 per cento di forme grandi. Le cariocinesi osservate pare apparten-gano prevalentemente alle forme grosse dei linfociti.

Intorno alla stessa questione il BENDA si esprime invece in modo più categorico, ammettendo fra linfemia acuta e cronica delle differenze anatomico-patologiche importanti. Egli ritiene infatti, che, mentre nella linfemia acuta le alterazioni degli organi ematopoietici consistono in un intenso processo di proliferazione delle cellule autoctone di ogni organo, nella *linfemia* cronica si abbia una *esclusiva* moltiplicazione neoplasica (*geschwulst-artige*) dei linfociti, come, d'altra parte, nelle altre leucemie croniche si avrebbe una esclusiva proliferazione neoplasica degli elementi midollari. Ora a me pare che una differenza così netta, in questo senso, non sia ammissibile, almeno come differenza generale. Nel mio caso, ad esempio, di *linfemia cronica*, non solo le glandole linfatiche, la milza e sopra tutto il timo, ma anche il midollo osseo prende parte, e non piccola, alla produzione neoplastica di elementi aventi i caratteri istologici di linfociti. Come ho detto sopra, l'esame istologico del midollo fa pensare ad una proliferazione atipica degli elementi midollari, ad una *metaplasia linfocitica*, cioè, del midollo osseo. Il considerare infatti i focolai di produzione linfocitica nel midollo come linfomi secondari e non come focolai autoctoni, sarebbe del tutto arbitrario, come il considerare le iperplasie delle glandole linfatiche come secondarie e metastatiche rispetto a

quella del timo, che pure per il grande sviluppo ha, nel caso speciale, l'importanza massima.

* *

Tutto fa credere che in questo caso la neoplasia linfomatosa del timo rappresenti l'alterazione principale e primitiva, a cui tutte le altre sono subordinate per il grado di sviluppo. La partecipazione del timo ai processi leucemici è stata, da molto tempo, dimostrata da VIRCHOW, che ha trovato quest'organo persistente e ingrossato anche in leucemici adulti. EHRLICH crede che ciò si osservi non molto infrequentemente, circa nel tre per cento dei casi.

BIRCH-HIRSCHFELD e GUTTMANN hanno descritto una notevole iperplasia del timo in due casi di leucemia in bambini. In un caso di GRAWITZ vi era un tumore del timo invadente le parti vicine come una neoplasia maligna, con alterazioni leucemiche tipiche del sangue. È noto inoltre che alterazioni del timo simili a quelle descritte in casi di leucemia, a quanto si afferma, si possono anche trovare senza leucemia. E, siano o no accompagnate da leucemia, qualche volta stanno per sé, rappresentando la lesione principale o fondamentale del caso; altre volte sono fenomeni parziali di una malattia generalizzata (linfomatosi o linfo-sarcomatosi) (1).

Il primo avvenimento è molto raro. Ed io non so che esista nella letteratura un altro esempio di leucemia come quello che ho riferito, in cui il tumore del timo, senza invadere gli organi vicini, abbia assunto così grandi proporzioni, che le alterazioni degli organi ematopoietici passano in seconda linea.

Una osservazione molto simile alla nostra è riferita da PALMA (2), il quale all'autopsia di un caso di leucemia linfatica descrive un grosso tumore del mediastino anteriore, non nettamente delimitato come era nel caso nostro, grande come due pugni d'uomo, avente la forma del timo, ed invadente il pericardio e le due pleure.

Ma in questo caso anche le glandole mediastiniche erano fortemente ingrossate, fino al volume di un uovo di pollo: e nello stesso modo si presentavano anche le glandole extraperitoneali, le ascellari e le inguinali. Non si comprende veramente perchè l'A. consideri il tumore timico come un sarcoma e, quindi, come sarcomi secondari i tumori delle glandole linfatiche e quelli trovati nel fegato e nella milza, ecc.: nè è ben chiaro quale rapporto egli ammetta tra questi tumori e lo stato leucemico del sangue. Il titolo stesso della sua comunicazione si presta facilmente alla critica.

(1) Per la letteratura della ipertrofia e della linfomatosi o linfo-sarcomatosi del timo, si può consultare il recente lavoro di F. GÜPPERT dell'Istituto di anatomia patologica di Heidelberg: *Ein Beitrag zur Lehre der Lymphosarcomatose*. Virchow's Archiv, Bd. 144, Supplementheft.

(2) Dott. PAUL PALMA. *Ein Fall von Sarcomatosis nach primärem Thymussarkom verlaufend unter dem Bilde einer lymphatischen Leukaemie*. Deut. med. Wochenschr., 1892.

Nel nostro caso i tumori delle ghiandole linfatiche hanno certo minore importanza che non in quello di PALMA.

Il tumore di milza ha gli stessi caratteri di quello che si ha quasi sempre, forse sempre, secondo A. FRÄNKEL (1), nelle leucemie linfatiche pure.

Quanto al midollo osseo, son degne di nota le alterazioni che in esso sono state trovate all'esame microscopico, malgrado l'apparenza macroscopica di un midollo rosso normale. Nei suoi casi di leucemia linfatica FRÄNKEL ha trovato il midollo sempre alterato: nelle ossa lunghe era di color rosso scuro, con emorragie; in 4 casi aveva invece un aspetto grigio-roseo linfomatoso con qua e là delle chiazze circoscritte di aspetto pioide.

Nel caso di linfemia studiato da H. F. MÜLLER anche il midollo osseo conteneva moltissimi linfociti. BENDA nella già citata comunicazione al Congresso di Medicina interna (2), occupandosi in modo speciale della anatomia patologica della leucemia acuta, rileva che il midollo osseo vi si trova sempre alterato, ma in grado molto differente: in alcuni casi presenta la metamorfosi rossa solo a chiazze, in altri si presenta da per tutto rosso-grigio o di aspetto pioide: solo in un caso si presentò gremito di piccoli noduli bianco-grigiastri. In generale il midollo, secondo BENDA, nella leucemia acuta si presenta come in uno stadio di passaggio tra il midollo degli stati anemici e quello delle leucemie croniche, e si avvicina più al primo gruppo.

All'esame microscopico BENDA ha trovato spesso prevalenti le cellule neutrofile; inoltre vi si trovano cellule eosinofile e cellule basofile o senza granulazioni, queste ultime in alcuni punti molto abbondanti.

Il gruppo degli elementi senza granulazioni o con granulazioni basofile, il quale corrisponde più alle cellule midollari di H. F. MÜLLER che a quelle di EHRLICH, comprende, secondo BENDA, le forme germinative degli elementi midollari (*Keimformen*), e per ciò l'A. assegna ad essi il nome di *myelogoni*: dai quali BENDA fa derivare le piccole cellule midollari a granulazione neutrofila o eosinofila, e gli eritroblasti. Ora nella leucemia acuta il midollo presenterebbe tutti gli stadi di proliferazione, da una proliferazione lieve, corrispondente alle alterazioni anemiche (in cui prevalgono le piccole cellule midollari, le eosinofile e gli eritroblasti), fino ad una moltiplicazione quasi esclusiva dei myelogoni: l'A. dice « quasi », perchè con una ricerca attenta vi si trovano sempre cellule eosinofile ed eritroblasti. Quando l'attività di proliferazione è intensa, non si avrebbe lo sviluppo normale degli elementi, la granulazione delle cellule presenterebbe irregolarità, e l'accrescimento dei singoli elementi sarebbe limitato.

A me pare che le alterazioni del midollo osseo nella linfemia debbano essere considerate in modo alquanto differente. Innanzi tutto non è forse corretto

(1) FRÄNKEL. *Die acute Leukaemie*. Deut. med. Wochenschr., n. 39-43, 1895.

(2) L. c.

il porre insieme le alterazioni anemiche e quelle più proprie della leucemia, interpretandole come diversi stadi, meno avanzato il primo, più attivo il secondo, di un identico processo di proliferazione. Sono processi, se io non erro, del tutto differenti, per la patogenesi e poi prodotti a cui danno luogo, e debbono per ciò esser tenuti nettamente distinti. A quanto pare, nella leucemia acuta le alterazioni anemiche qualche volta sono prevalenti: nel caso di linfemia cronica invece, come risulta dalla descrizione data sopra, le alterazioni anemiche del midollo osseo hanno poca importanza, quelle leucemiche, nel senso proprio, tengono il primo posto. Queste ultime consistono essenzialmente in una atrofia e scomparsa del maggior numero degli elementi propri del midollo osseo (cellule midollari con le varie specie di granulazioni, ematoblasti), e nella sostituzione a questi di elementi senza granulazioni o con granulazione basofila, simili a grossi linfociti. La qual cosa fa pensare ad una proliferazione atipica di un gruppo di elementi a danno di quelli che normalmente costituiscono il midollo funzionante. Quanto alla questione che potrebbe farsi, se tali alterazioni del midollo siano autoctone o metastatiche rispetto a quelle delle ghiandole linfatiche, noto soltanto che non vi è nessuna ragione valida a favore della seconda interpretazione: e non comprendo perchè BENDA, mentre sostiene che le alterazioni midollari siano autoctone nella leucemia acuta, le ritenga invece metastatiche nella linfemia cronica, d'accordo in ciò con H. F. MÜLLER.

Questa alterazione del midollo può anche avere importanza per la questione tanto discussa del modo di comportarsi dei leucociti polinucleati nella leucemia linfatica. È noto che questi elementi sono in questi casi diminuiti fino a $\frac{1}{4}$ del normale (FRÄNKEL) in cifra assoluta, mentre nelle leucemie croniche spleno-midollari è diminuita la cifra relativa rispetto ai mono-nucleati, ma aumentata l'assoluta. Da che questa diminuzione di polinucleati nelle linfemie? Si presterebbe perfettamente a spiegare il fatto la teoria di LÖWIT, per il quale autore, come è noto, la leucemia dipende da una impedita distruzione di leucociti, la cui causa si troverebbe nella impedita trasformazione dei mono- in polinucleari. Siccome questi ultimi sarebbero forme destinate a rapida distruzione, così la teoria spiegherebbe tanto l'aumento delle mono- come la diminuzione delle polinucleari. La causa della alterata metamorfosi delle mono-nucleari sarebbe in una alterazione del plasma: le alterazioni poi degli organi ematopoietici, le produzioni leucemiche secondarie, ecc., dovrebbero esser ritenute, secondo LÖWIT, come conseguenza della eliminazione dei leucociti dal sangue nei tessuti.

Se non che tutte le ricerche recenti (ad es. la constatazione delle cariocinesi) stanno a favore della teoria di VIRCHOW-NEUMANN, perfettamente opposta a quella di LÖWIT, la quale d'altra parte si poggia sull'ipotesi che la trasformazione degli elementi mono- nei polinucleati avvenga nel sangue circolante, contro cui stanno le ricerche di KURLOW e di ZENONI.

Da che dunque nelle linfemie la enorme diminuzione dei leucociti a nucleo polimorfo? A spiegare la cosa, FRÄNKEL crede non si possano fare che due ipo-

ricercatori nel fegato embrionale, e, come queste, verosimilmente di origine endoteliale.

Non è difficile trovare nel fegato di questo e di altri leucemici, raccolti nel nostro Istituto, dei tratti, nei quali l'alterazione del parenchima e dei vasi capillari corrisponde perfettamente alla descrizione di SCHMIDT. A me sembra però molto dubbio, che si possano interpretare quegli accumuli di cellule, che si trovano dentro le dilatazioni saccate dei capillari, come provenienti dagli endoteli del fegato, pensando, come pare faccia SCHMIDT, ad un ritorno attivo del fegato alla funzione ematopoietica embrionale; e non piuttosto ad una alterazione leucemica secondaria, ad una deposizione cioè di elementi del sangue leucemico nelle dilatazioni sacciformi dei capillari, dove, moltiplicandosi, forniscono al sangue nuovo contingente di cellule bianche. Non trovo argomenti sufficienti per attenermi alla prima interpretazione. Ma non è di queste alterazioni che io desidero parlare; bensì di altre, che mi paiono più importanti, sulle quali ha richiamato la mia attenzione il prof. MARCHIAFAVA. Le alterazioni che sto per descrivere si trovano anche nel fegato del caso di linfemia, di cui sopra ho parlato, ma non così accentuate come in altri casi. In un caso, ad esempio, di leucemia spleno-midollare oltre le comuni alterazioni del fegato leucemico, cioè l'accumulo entro i capillari di una enorme quantità di globuli bianchi, tra cui prevalgono le cellule midollari, alcune in cariocinesi, specialmente nelle prime fasi del processo; l'assottigliamento dei cordoni delle cellule epatiche più o meno grave nei vari tratti, secondo il grado di dilatazione dei capillari; la forte infiltrazione leucemica degli spazi triangolari con elementi in cariocinesi; oltre, dico, queste alterazioni, se ne vedono altre degne d'interesse. Queste ultime pare che colpiscano gli endoteli dei capillari, i quali sono ora semplicemente rigonfiati, ora invece si presentano trasformati in grossi elementi cellulari con nucleo grande, vescicolare, per lo più allungato e povero di sostanza cromatica, e abbondante protoplasma contenente nel suo interno un numero variabile di corpi inclusi di aspetto e grandezza varia. Alcuni di questi corpi inclusi hanno la grandezza e l'aspetto del nucleo di un leucocito uniformemente e fortemente colorato dall'ematossilina: altri non sono che granuli di sostanza cromatica: tra i due estremi vi sono, per il volume, tutte le forme di passaggio. Accanto a questi corpi di aspetto nucleare, inclusi e fortemente tingibili, ce ne sono altri con varie gradazioni di colore, fino a dei pallidissimi. Attorno a questi corpicciuoli, grandi o piccoli, colorati o pallidi, si trova spesso un alone chiaro del protoplasma più o meno pronunziato, per cui sembrano rinchiusi in un vacuolo. Alcune cellule endoteliali contengono solo pochi corpi inclusi, altre, molto voluminose, ne contengono moltissimi, e queste ultime presentano un protoplasma molto pallido, vacuolizzato, ed hanno un nucleo pallido, come di elementi in via di necrobiosi: e in ogni vacuolo si trova un corpicciuolo incluso di aspetto vario, o uniformemente colorato, o pallido nel centro e con un sottile alone colorato alla periferia, per cui prendono forma di anelli cro-

matici, che possono essere completi o incompleti (semianelli), o del tutto pallido; variabile anche è la grandezza. Ora, poichè nei leucociti liberi nei vasi capillari non sono rare le forme di alterazione nucleare, evidentemente di carioli e cariorei, simili a quelle descritte nei corpicciuoli inclusi, è naturale interpretare questi ultimi come nuclei di leucociti inclusi nelle cellule endoteliali e in vario modo trasformati per un processo necrobiotico.

Non mi trattengo a descrivere minutamente tutte le forme di alterazione nucleare dei leucociti che si possono incontrare, perchè lo studio metodico di queste alterazioni nel fegato dei leucemici si sta ora facendo da altri nel nostro laboratorio. Noterò solo, che si vedono anche qua e là cellule giganti con molti nuclei o con nucleo apparentemente gemmante dentro i capillari, senza corpicciuoli inclusi.

È anche degno d'interesse il fatto, che alterazioni regressive simili alle descritte si vedono molto scarse nelle infiltrazioni linfomatose degli spazi triangolari, dove si trova un discreto numero di forme più o meno evidenti di cariocinesi; mentre sono così abbondanti, come ho detto, dentro i vasi.

In altri fegati leucemici che ho esaminato (cinque casi in tutto) la presenza di fagociti, verosimilmente di origine endoteliale, e delle forme degenerative dei leucociti è più o meno rara, o anche molto rara. Sono rari, ad esempio, nel corso di linfemia, sebbene non vi manchino del tutto.

È noto che, in alcune condizioni, i leucociti del sangue leucemico possono diminuire rapidamente di numero, fino al punto da ritornar quasi in modo passeggero alle proporzioni normali. E recentemente il FRÄNKEL, nel lavoro più volte citato, ha descritto questa enorme diminuzione, a cui si congiunge una enorme eliminazione di acido urico per le urine, durante il decorso di malattie infettive nei leucemici: ed ha sostenuto, con valide ragioni, che questa diminuzione dipende da una esagerata leucolisi, e non semplicemente da una turbata attività degli organi ematopoietici. Le mie osservazioni, dando la prova di fatto di tale leucolisi, porterebbero a concludere che la sede, non certo esclusiva, ma più importante, di essa sarebbe nel fegato, i cui endoteli trasformerebbero, includendoli, i nuclei necrotici dei leucociti. Il fatto che la leucolisi è molto più grave dentro i capillari e negli endoteli di questi, che nei focolai linfomatosi del fegato, indica che la leucolisi colpisce principalmente i leucociti adulti circolanti; e può spiegare la nota osservazione, che, terminando di agire la causa determinatrice della leucolisi — ad es. l'infezione — il sangue non tarda a riprendere le qualità leucemiche, che aveva avanti. Si potrebbe anche vedere un certo rapporto tra l'accumulo nel fegato dei prodotti nucleari dei leucociti necrotici e la formazione dell'acido urico.

* *

Una delle questioni più ardue, che ci offre lo studio della leucemia, è la ricerca del perchè gli elementi cellulari neoformati negli organi ematopoietici si

accumulino in così gran massa nel sangue, mentre in neoplasie del tutto simili, cioè nei linfomi aleucemici, questo non avviene. BENDA nella sua già citata comunicazione all'ultimo Congresso di medicina interna, manifesta l'opinione, simile a quella di TROJE, che l'infiltrazione cellulare dei setti, i quali limitano normalmente nelle ghiandole linfatiche i follicoli (*heimplager*), sia un fatto sufficiente a render possibile l'ingresso dei linfociti, e in special modo di quelle forme che egli chiama *Lymphogonien*, nelle vie linfatiche e nel sangue.

Ma in seguito, ritrovando lo stesso aspetto nei processi aleucemici, è stato costretto a recedere da quella supposizione: ed espone una nuova ipotesi, che egli basa sullo studio dei rapporti delle neoformazioni leucemiche colle pareti venose. Egli richiama l'attenzione sul fatto, non ancora, egli crede, debitamente apprezzato, che così nelle leucemie acute come nelle croniche, e non solo nei linfomi primari ma anche nei metastatici, le pareti delle vene si trovano completamente infiltrate dalla neoformazione, tanto che spesso tutti gli strati elastici e l'intima stessa fino all'endotelio è gremita di elementi cellulari: nelle grandi vene si trovano anche dei piccoli linfomi isolati dell'intima, che sono ricoperti, verso il lume vasale, soltanto dagli endoteli. Ora l'A. suppone che questa *infezione* delle pareti venose abbia nella leucemia un'importanza molto più grande di quella che WEIGERT ha assegnata ad un processo simile per la propagazione della tubercolosi, e altri autori per la propagazione del cancro, ecc.; infatti nella tubercolosi, nel cancro ed in altri processi morbosi, alla infezione delle pareti venose segue di solito la trombosi, che impedisce spesso la diffusione nel sangue dell'agente infettante; la quale trombosi invece non suole avvenire nella leucemia, come dimostra l'esame istologico delle vene, le cui pareti sono invase dalle cellule linfomatose. Per il versarsi di questi elementi nel lume vasale spiega l'A. la qualità leucemica del sangue.

Per le mie osservazioni, fatte non solo nel caso che ho riferito sopra, ma anche in organi appartenenti a casi di leucemia splenomidollare, io dovrei confermare le vedute di BENDA. È ovvio infatti trovare nei visceri di leucemici queste infiltrazioni linfomatose delle pareti venose descritte da BENDA: e riesce in alcuni miei casi particolarmente istruttivo l'esame del fegato, nel quale esistono numerosi linfomi leucemici secondari negli spazi triangolari. In questi si vede il connettivo della capsula di Glisson completamente infiltrato di cellule bianche, le quali, mentre in generale rispettano le pareti delle arterie perilobulari e quelle dei vasi biliari, che restano nettamente riconoscibili, invadono invece le pareti delle vene portali in modo completo, tanto da mascherarne spesso del tutto la struttura: avviene per ciò, che qualche volta riesce non facile distinguere la parete venosa dal contenuto vasale leucemico. È notevole che negli stessi casi le pareti delle vene centrali dei lobuli e delle sopraepatiche in generale sono, se non sempre, quasi sempre immuni da ogni invasione. Se non che debbo subito aggiungere, che un esame comparativo eseguito

in casi di linfoma o linfadenia aleucemica mi ha condotto a riconoscere, anche in questi, le stesse alterazioni. Mi sono servito a questo scopo di preparati di alcuni casi di linfomatosi diffusa del midollo osseo, da me descritti altrove, dei quali ho specialmente esaminato, da questo punto di vista, i nodi metastatici nel fegato, e di un caso di pseudoleucemia linfatica e splenica, nel quale i nodi linfomatosi nel fegato sono numerosi e diffusi. Ora in questi focolai non è raro vedere i rami delle vene portali completamente infiltrati dalla neoformazione linfomatosa come nella leucemia.

Ciò non induce naturalmente ad escludere l'ipotesi che attraverso le pareti venose gli elementi dei linfomi leucemici si versino nel sangue, opinione che anche a me, per l'esame dei miei preparati, pare più che probabile: ma evidentemente non si può considerare questa *infezione* delle pareti venose come un fatto, il quale possa spiegarci il perchè, date delle neoformazioni apparentemente simili, in un caso il sangue divenga leucemico e in un altro conservi, fino a un certo punto, la proporzione normale dei suoi elementi. Nello stesso modo come l'esame delle ghiandole linfatiche non risolve il problema, così neppure lo studio dei rapporti della neoplasia con le pareti venose ci porta un po' di luce. Se dovessi ricercare le differenze principali che esistono tra un nodo linfomatoso secondario, per esempio, nel fegato, in un caso di leucemia linfatica ed in uno di pseudoleucemia linfatica, dovrei dire che in quest'ultimo caso la neoformazione, tutta extravascolare, si diffonde comprimendo e sostituendo in gran parte il tessuto epatico, i cui elementi soggiacciono ad una atrofia e ad una necrosi rapida, per cui in molta parte scompaiono: si vedono nei preparati i cordoni delle cellule epatiche circondati come da un mantello di cellule linfatiche, le quali si diffondono percorrendo gli spazi nutritivi perivasali, onde la rete capillare ne viene ristretta: le cellule epatiche vengono in seguito sostituite dagli elementi della neoformazione. Invece, come è noto, intorno ed in seno al linfoma leucemico gli elementi propri del fegato persistono spesso a lungo, non presentando alterazioni gravi, anche in casi in cui l'infiltrazione leucemica è molto avanzata.

Il linfoma aleucemico si comporta più nel suo modo di diffondersi, e nei suoi rapporti col tessuto in cui si svolge, come un ordinario tumore, per es., un sarcoma: mentre il linfoma leucemico tiene un posto tutto speciale. Queste poche considerazioni conducono, se io non erro, allo stesso risultato a cui io giunsi in un altro lavoro: l'esame istologico di una neoformazione linfomatosa leucemica paragonata ad una neoformazione simile aleucemica, non ci dà alcuna ragione del fatto che la qualità leucemica del sangue esiste in un caso e manca nell'altro: non si è capaci di trovare, coi nostri mezzi di tecnica, differenze morfologiche costanti. E neppure si può pensare, allo stato delle nostre conoscenze, a speciali rapporti delle neoformazioni coi vasi linfatici o sanguigni, per cui entrino in azione meccanismi, che facilitino in un caso, ostacolino nell'altro l'in-

gresso dei leucociti nel sangue. Se queste premesse sono esatte, ne viene di conseguenza, che nei due casi, malgrado la somiglianza morfologica, il processo deve esser considerato come sostanzialmente differente: e però noi dovremmo cercare in differenze più intime, nelle attitudini funzionali, mi sia permessa la espressione, degli elementi neoformati la ragione del fatto per cui gli uni entrano in gran massa in circolo e non gli altri. In altre parole tutta la discussione fatta sopra sarebbe conseguenza unicamente dell'abitudine invalsa di riunire in un solo capitolo di patologia e quasi sotto lo stesso titolo, due processi morbosi del tutto diversi — la leucemia e la così detta pseudoleucemia.



57134