

Mosc B 71/54

PROF. GIUSEPPE MARIANI

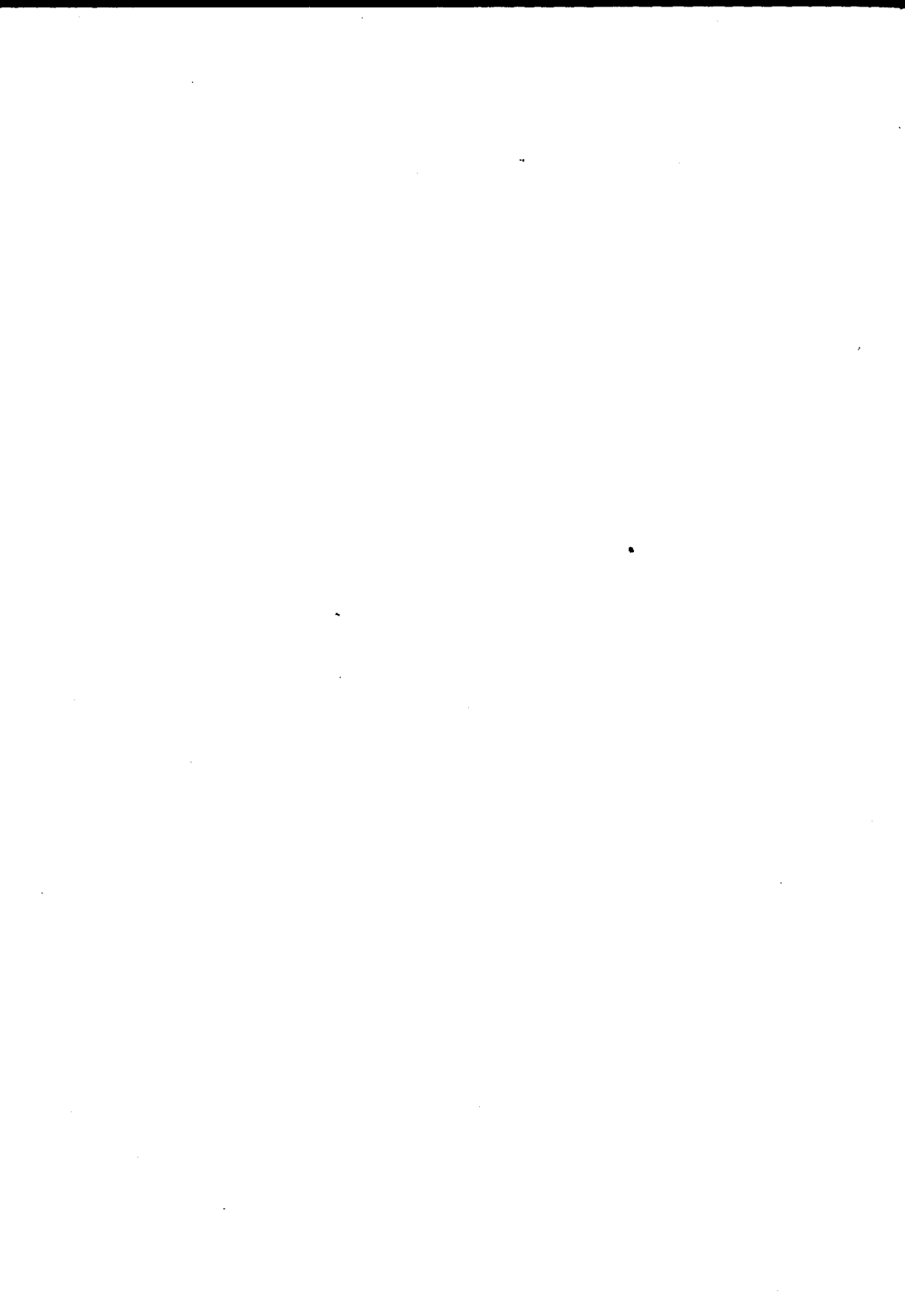
Reticuloistiocitosi cutanee

(Reticuloistiocitopatie anatomo-funzionali)



ESTRATTO DA "MEDICINA E BIOLOGIA"

Esemplare fuori commercio per
la distribuzione agli effetti di
legge.

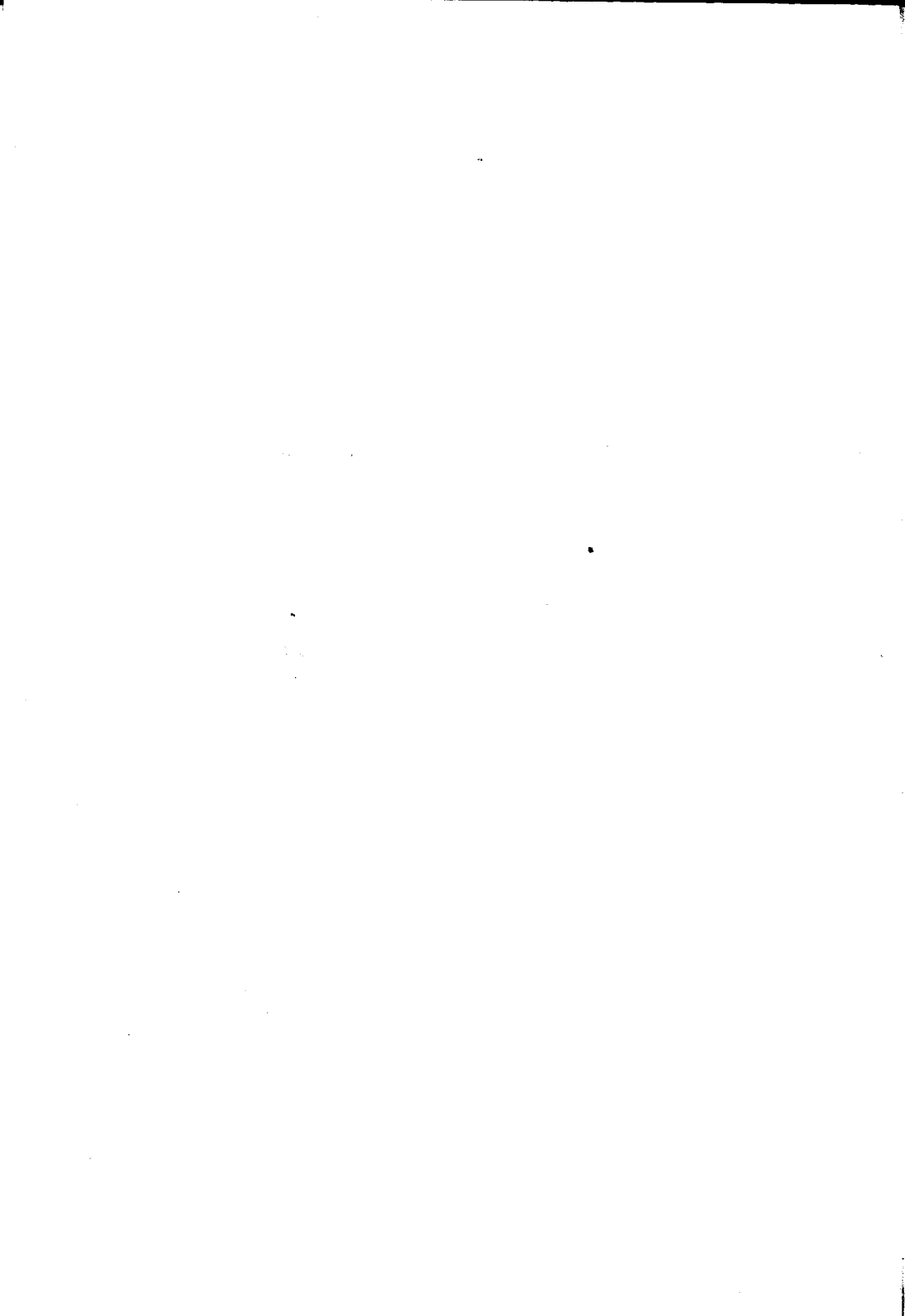


PROF. GIUSEPPE MARIANI

Reticuloistiocitosi cutanee

(Reticuloistiocitopatie anatomico-funzionali)

ESTRATTO DA "MEDICINA E BIOLOGIA" - VOL. V, 1943



GIUSEPPE MARIANI

RETICULOISTIOCITOSI CUTANEE

(RETICULOISTIOCITOPATIE ANATOMO-FUNZIONALI)

FRA le molte denominazioni proposte e che si potrebbero tutte usare, in via transitoria, in questo periodo di faticosa graduale sistemazione del complesso e difforme argomento, scegliamo quello di reticuloistiocitosi (inteso in senso lato) sia perchè, da una parte, ricorda anche la partecipazione della parte fibrillare reticulinea a questi processi, sia perchè, dall'altra, afferma la prevalenza, nel campo dermatologico, degli elementi di origine tissurale, del cosiddetto reticolo-base, in confronto di quelli originatisi in organi già differenziati in funzione emopoietica (per esempio gli elementi del reticolo dei seni), per quanto non sia più discussa la comune origine fondamentale emoistioblastica di tutte le cellule più tardi diversamente evolute e si trovino tutti gli stadi misti e di passaggio possibili fra reticulosi e istiocitosi pure, endoteliosi e reticuloendoteliosi. Volendo segnare dei limiti alle espressioni di sofferenza di questo sistema ci troviamo ancora oggi in notevoli difficoltà, potendo essere sostenute, in questo campo, delle vedute rigorosamente ristrette o delle vedute estremamente ampie, a seconda che si prendano in considerazione i diversi criteri anatomico-clinici ed eziopatogenetici che entrano in discussione: anche alcune delle classificazioni da ritenersi fra le migliori peccano di confusione nel senso di utilizzare contemporaneamente, sopra uno stesso piano, questi diversi fattori di giudizio, che dovrebbero essere usati separatamente, prendendone uno solo come criterio-base ed eventualmente utilizzando gli altri per le sottodistinzioni.

Nel riguardo del problema dei confini non è possibile attenersi a criteri troppo ristretti e rigorosi, dato soprattutto l'ignoranza o l'oscurità eziologica sopra la maggior parte delle forme in studio e la necessità di doversi attenere perciò soprattutto al criterio anatomo-patologico, che si basa sopra elementi di rilievo molto delicato e spesso discutibili e sempre di valore unilaterale; il solo criterio clinico è il meno attendibile perchè ormai si è riconosciuta (soprattutto in dermatologia) una base unica o molto affine a processi con sintomatologia diversissima e viceversa. Così non è criterio importante clinico negativo quello del tipo infiammatorio nè positivo quello del tipo non infiammatorio (displastico-neoplastico), riconoscendosi oramai come di origine reticolo-istiocitaria non solo processi infiammatori e decisamente di tipo infettivo, soprattutto granulomatosi, oramai di antica acquisizione, ma anche processi con caratteri di notevole acuzie e perfino decisamente « essudativi » in tutto il decorso od almeno in uno dei periodi del loro sviluppo. Neppure il criterio della maggiore o minore diffusione sulla superficie cutanea può avere notevole valore, ammettendosi la possibilità che oltre ad invasioni pluricentriche od a rapida universalizzazione delle lesioni, anche piccole sezioni del sistema reticolo-istiocitario possano essere colpite da processi di vario tipo, soprattutto iperplastico o displastico, con nessuna o scarsa tendenza alla moltiplicazione dei focolai (istiocitomi in senso lato).

Un altro criterio al quale si è dato e si conferisce tuttora un valore molto notevole è quello della cosiddetta sistematizzazione, cioè della contemporanea o successiva compartecipazione al processo, oltre che della cute, di alcuni o di parecchie o di tutte le stazioni riconosciute come più tipicamente rappresentative del sistema reticolo istiocitario (fegato, milza, linfoghiandole, midollo, surreni) con espressioni cliniche ed anatomiche uguali o simili a quelle cutanee, annettendosi anche un particolare valore, in assenza di tali manifestazioni, al puro reperto ematico di forme riferibili alla partecipazione, latente clinicamente, di quelle stazioni alla sindrome cutanea. Questo criterio che, in caso di piena positività ha senza dubbio un grandissimo peso, fornendoci gli elementi più completi di una diffusa riviviscenza delle possibilità genetiche latenti negli elementi emoistioblastici, quando è assente oppure presente in

grado poco spiccato e con modalità di difficile interpretazione, non basta a derimere la questione nel senso negativo, sia perchè nulla vieta che solamente l'apparato reticolo istiocitario cutaneo sia colpito in modo preferenziale o addirittura elettivo dal processo in questione (così come accade di osservare delle localizzazioni esclusive o di gran lunga prevalenti a carico dell'una o dell'altra delle stazioni interne del S. R. I. colla integrità delle altre) sia perchè il problema si complica con quello della possibilità di sceverare le « reazioni » generali o parcellari del sistema secondarie ad una localizzazione primitiva essenziale cutanea dalle vere e proprie localizzazioni pluricentriche dello stesso processo nelle sedi centrali.

In mancanza di sicuri elementi discriminativi eziologici la differenziazione tra espressione essenziale ed espressione reattiva, sia nel campo delle forme cutanee con riferimento a sindromi sistematizzate, sia nel campo dei rilievi a carico soprattutto delle linfoghiandole, del midollo o del sangue circolante con riferimento a sindromi cutanee, risulta in molti casi di grande delicatezza e difficoltà, basandosi esclusivamente sovra criteri di minuta morfologia citologica che sono indubbiamente un prezioso contributo per un indirizzo generale di impostazione dei vari quadri morbosi, ma spesso insufficienti dal punto di vista interpretativo. Basti accennare qui allo sconcertante polimorfismo cutaneo nelle linfomielo-adenie sistematizzate, ai reperti di delicata interpretazione di reazione degli endoteli dei seni linfoghiandolari in molte dermatosi diffuse di tipo per esempio eritrodermico, ai reperti midollari ed ematici che possono riscontrarsi nel decorso della malattia angiodisplastica del Kaposi. Rimane come fulcro della questione il criterio genetico-morfologico-evolutivo dei diversi elementi reticolari, che si presenta ricco di promesse e ci fornisce dati molto interessanti, nel complesso, anzi, finora, i più essenziali, soprattutto se non disgiunto dalla loro valutazione funzionale, ma che pure lascia ancora molti punti oscuri o controversi. Il sistema reticolo istiocitario, inteso nel senso più ampio di un complesso di strutture fibrillari e di elementi di tipo emoistioblastico forniti in parte o in toto degli attributi loro riconosciuti, sistema distribuito essenzialmente nelle zone pericapillari (ed in generale in relazione con la rete vasale minore) è estremamente diffuso nella cute, ricchissima di reti vascolari, soprattutto in corrispondenza

di quelli che si possono definire i focolai in equilibrio instabile ed in perenne attività funzionale, quali le papille, la rete sottopapillare e i distretti di tessuto reticolare lasso periannessiali (perifollicolari, perisebacei, perisudorali); tutto il mantello cutaneo si può considerare come un tessuto estremamente sensibile agli stimoli di qualsiasi genere e pronto a reagire intensamente mettendo in movimento tutte le sue capacità difensive e modificatrici in genere, sotto forma di rimessa in attività di elementi in riposo dotati di varie capacità funzionali e morfogenetiche evolutive (dalle microreazioni para-fisiologiche allergizzanti ai quadri più complessi di neoproduzioni iperplastico-blastomatoidi).

Lasciando da parte la discussione sul valore da attribuire a questo sistema diffuso cutaneo nei confronti delle stazioni del sistema reticolo-endoteliale accentrato in organi più particolarmente devoluti a speciali funzioni produttive, metaboliche o difensive, e tralasciando pure la questione della possibilità da parte degli endoteli dei vasi cutanei e dei fibroblasti cutanei di riacquistare proprietà emoistioblastiche (pare oggi di non poter dubitare che gli endoteli dei capillari possano comportarsi da emoistioblasti), rimane il fatto che nei vari distretti dermici accennati si compiono su larghissima scala, in seguito a stimoli idonei, processi molteplici di riviviscenza e metamorfosi emoistioblastiche in tutte le direzioni che la patologia contempla come caratteristiche delle istiocitomatosi; anche la connessa produzione fibrillare reticulinea, in diverse misure e con varie modalità, vi è particolarmente attivissima; tanto che si può affermare perfino che, data la facilità delle osservazioni microscopiche minute e nelle più svariate fasi dei processi in parola, in nessuna sede come in quella cutanea si sono raccolti dati così ricchi e preziosi sui quadri morfologici polimorfi ai quali si può pervenire partendo dalle cellule emoistioblastiche in riposo.

Non bisogna dimenticare che fa parte del sistema reticolo istiocitario cutaneo un'altra serie di elementi che conservano diverse ma non meno interessanti proprietà di riviviscenza e reversibilità, quelli cioè che costituiscono la sezione adipo-collettrice ed in parte certamente anche adipogena del derma nella quale si osservano aspetti progressivi e regressivi con espressioni speciali di notevole importanza anche dal punto di vista dottrinale. Non vi ha dubbio

che nella cute prevalgano i fenomeni istioblastici su quelli emoblastici, ma neppure questi sono assenti; per la serie emoistio-mono-citica, si può affermare una netta e ricca capacità intrinseca dermica, fino ad un certo punto anche indipendente dalla attività precedente o contemporanea svolta in stazioni emoblastiche specifiche; più delicato è il problema delle capacità neoproduttive intrinseche emoistioblastiche della serie mieloide e linfoide, sebbene sia oggi lecito affermare che tipici elementi linfoidi a carattere istioide e granulociti (acidofili) si possono produrre, in alcune circostanze anche largamente, per attività fissurale dermica, come espressione di un processo primario autoctono.

Riconosciute queste larghe possibilità morfogenetiche bisogna domandarsi quali siano i confini da assegnarsi alla espressione clinico-anatomiche che ne derivano nel campo delle istiocitomatosi. È evidente che non si potrà parlare di istioreticulocitosi in occasione di ogni « reazione » con movimento emoistioblastico, fugace comparsa nell'evoluzione circoscritta ad una fase di attività, rapidamente sfociante nella produzione di elementi irreversibili che hanno perduto ogni caratteristica istioide. Ma appena affrontiamo quadri più complessi e più duraturi i dubbi si moltiplicano col moltiplicarsi delle possibilità morfologiche ed evolutive; a prescindere da ogni espressione extra-cutanea (che considereremo a parte) gli elementi che entrano in giudizio sono: caratteristiche cellulari e loro evoluzione singola; struttura e funzione del complesso morfologico-clinico che ne risulta; origine o eziopatogenesi del processo.

Per quello che si riferisce alla caratteristiche cellulari è necessario premettere che gli esami istologici di sezioni di pezzi inclusi, anche se preparate e colorate con ogni miglior accorgimento tecnico, se possono fornirci un criterio generale dell'architettura delle lesioni, non possono invece fornirci che idee approssimative sulle minute particolarità citologiche, proprio quelle che realmente servono alla precisa identificazione dei diversi tipi costitutivi di una neoproduzione; solo coll'esame di preparati ottenuti per apposizione diretta o per striscio di materiale freschissimo, opportunamente fissati e colorati, siamo in grado di stabilire le fini differenze strutturali protoplasmatiche e nucleo-nucleolari delle cellule e precisarne i nessi genetici e le fasi evolutive. Perciò molto

del materiale studiato dagli osservatori in tempi non recentissimi riesce di un valore scarso o dubbio ai fini che qui ci proponiamo. Per lo studio di tutte le forme emoistioblastiche, oltre alla forma ed ampiezza assoluta e relativa del protoplasma e dei nuclei, è necessario precisare i dettagli morfologici e tintoriali dei contorni cellulari (sottigliezza, sfrangiature, escavazioni) e dello stroma citoplasmatico (omogeneo, spongioso, a zolle; maggiore o minore basofilia), la eventuale presenza di vacuoli o di granulazioni o di inclusioni, i contorni nucleari, le caratteristiche morfo-cromatiche nucleari e nucleolari; un dato interessante, là dove si può raccogliarlo, è quello della capacità cromofila, saggiata con colorazioni vitali. I rapporti delle varie cellule tra di loro e colle pareti vasali e collo stroma fibrillare argentofilo ci possono esser dati da esami per sezioni, sulle quali ci serviranno di indispensabile orientamento i dati raccolti cogli esami surriferiti su gli elementi liberi. Ricerche speciali (studio della metacromasia, delle inclusioni o imbibizioni lipoidee e pigmentarie, di particolari granulazioni) condotte colle tecniche più opportune e rigorose completeranno le nostre conoscenze sulle serie numerosissime degli elementi che rappresentano le tappe successive, in diverse direzioni, dei processi reticoloistiotomatosi. Nei quali ci sembra opportuno anzitutto scindere quelli con carattere di prevalente citomonorfismo da quelli con caratteri di tipico citopolimorfismo; nell'uno e nell'altro caso si possono ritrovare presenti delle cellule geneticamente e morfofunzionalmente più vicine o più lontane dall'originario emoistiblastico, ma nel primo gruppo prevalgono in complesso i processi iperplastico-displastico-neoplastiformi, di tipo più fisso, sistematizzato ed anche localizzato, in generale ben definiti e specifici, sia morfologicamente che funzionalmente, mentre nel secondo gruppo prevalgono i processi neoproduttivi granulomatoidi, di tipo più mobile e molto spesso diffusi e facili a sconfinare verso espressioni reattive evolutivo-involutive ed anche funzionalmente meno specifici. Insistiamo su questo *duplice concetto morfologico e funzionale* che deve esser tenuto presente nel giudizio sulle istiotomatosi perchè tende ad inquadrarle anche clinicamente nel loro significato singolo e nei reciproci innegabili rapporti dei vari processi tra di loro e con altri nei quali a poco a poco essi sconfinano, basati tutti

sulla instabilità e pluricapacità evolutiva del sistema reticoloistiocitario. Alle diverse funzioni reticolo-istiocitarie (ricambio; granulopessia; fagocitosi; allergia-immunità; emopoiesi; istiofibropoiesi) colle loro esaltazioni e deviazioni corrispondono altrettanti aspetti morfologici tissurali caratterizzati dalla presenza di elementi citologici più o meno sdifferenziati dall'elemento originario e con diversi significati nella economia locale e generale (cellule reticolari cariche di diversi prodotti del ricambio, istiomonociti reticolari con tendenza invasiva-blastomatoide, elementi istioidi svariatiissimi, endotel-linfomonocitoidi ed epitelioidi, in connessione con precetti di difesa, cellule irreversibili come espressioni di fasi neoproduttive a focolaio oppure di fasi regressive nel quadro di reazioni diffuse allergico immunitarie).

Naturalmente come queste funzioni e questi tipi citologici si ricollegano e si intricano tra di loro variamente così accanto a quadri morbosi puri si osservano molto spesso quadri complessi e misti o di passaggio con prevalenza piuttosto di un tipo, che di un altro e da ciò conseguono difficoltà notevoli di sistematizzazione. La classificazione, che ha evidentemente, data la grande oscurità eziologica, un valore solo relativo e provvisorio, si può tentare tanto su base citologica che su base funzionale, due criteri che, in linea generale, collimano integrandosi a vicenda; in base alle sole espressioni cliniche non si possono invece creare dei quadri corrispondenti determinati e costanti, potendo esse variare notevolmente in relazione con meccanismi funzionali e tipi morfocitologici molto affini e vicerversa. Affrontando la trattazione dei due gruppi di forme già accennati, cioè quello con prevalente citomonorfismo e quello con prevalente citopolimorfismo, noi troviamo raggruppate: nel primo un grande numero di manifestazioni rispondenti essenzialmente ad espressioni iperplastiche pure, iperplastico-displastiche e displastico-blastomatose che ritrovano la loro origine in deviazioni dalle funzioni metaboliche, delle funzioni pessiche e delle funzioni istio-fibropoietiche ed istioemopoietiche; nel secondo gruppo un grande numero di manifestazioni, la più parte di origine infettiva, espressioni infiammatorie acute o croniche neoproduttive-granulomatoidi, che ritrovano le loro origini nei diversi atteggiamenti delle funzioni allergico-immunitarie.

CLASSIFICAZIONE MORFOLOGICO-FUNZIONALE DELLE SINDROMI RETICULOISTIOCITARIE

I GRUPPO

RETICULOISTIOCITOSI A STRUTTURA PREVALENTEMENTE CITOMONOMORFA
(di tipo iperplastico-displastico-blastomatoso)

1° In relazione con deviazioni metaboliche generali e tissurali (ricambio lipidico, cromoprotidico, melanotico) ed in relazione colla funzione granulopessico-fagocitaria.

2° Neoproduzioni istiofibropoietiche
(Mastocitomi - Plasmocitomi - Eosinofilomi - Linfocitomi - Istiocitomi).

3° Neoproduzioni istio-emopoietiche.

Reticuloistiocitosi sistemiche leucemiche-aleucemiche (reticulomonocitosi). Iperplasie neoplastiformi.

Sindromi dermo-granulomatose di tipo prevalentemente monomorfo iperplastico-blastomatoide.

II GRUPPO

RETICULOISTIOCITOSI A STRUTTURA PREVALENTEMENTE CITOPOLIMORFA
(neoproduzioni di tipo infiammatorio granulomatoide,
espressioni di funzioni difensivo-allergico-immunitarie)

1° *Forme essenziali* (persistenza dominante di elementi a carattere emoistioblastico)

a) Granuloma « micosico » polimorfo - Linfogranuloma maligno;
b) Linfogranulomatosi « benigne » tipo Nicolas-Favre e tipo Schau-
mann;

c) Sindromi infettive con tipiche espressioni citologiche iperpessico-fagocitarie specifiche.

2° *Sindromi reattive* (con grande polimorfismo evolutivo verso elementi molto differenziati, irreversibili).

Quadri polimorfi delle granulomatosi infettive allergizzanti. Grandi dermatosi tossi-infettive iperergiche.

RETICULOISTIOCITOSI A STRUTTURA PREVALENTEMENTE CITOMONOMORFA

I diversi aspetti citologici sono legati ad una particolare spinta neoformativa, a punto di partenza fisiologica, esagerata o deviata in una sola od in più direzioni, volta a volta, in rapporto colle particolari funzioni messe in attività nei diversi settori del sistema. Una divisione netta e precisa tra i diversi sottogruppi non è sempre possibile, come appare chiaro dagli stretti rapporti che collegano le funzioni metaboliche del sistema R. I. a quella granulopessico-fagocitaria e dai rapporti pure molto intimi tra le funzioni metabolico-granulopessiche e le funzioni istiofibropoietiche (ed anche istioemopoietiche); sono ovvie poi le ampie correlazioni tra funzioni istiofibropoietiche e funzioni istioemopoietiche. Infine il tipo infiammatorio, a sfondo infettivo, che caratterizza alcune forme di queste ultime le ricollega con le forme più tipicamente derivanti da espressioni di difesa e di immunità e costituisce perciò una zona di passaggio tra il primo grande gruppo citomonomorfo ed il secondo grande gruppo citopolimorfo.

Dividiamo questo primo gruppo in due grandi capitoli con criteri di avvicinamento e di separazione necessariamente non rigorosi, ma che sono rispondenti ad elementi naturali ed in parte artificiali di valore non disconoscibile, sia teorico che pratico: in un primo capitolo raccogliamo le reticuloistiocitosi di origine metabolica e quelle di origine granulopessico-fagocitaria; nel secondo capitolo raccogliamo le reticuloistiocitosi di origine istiofibropoietica e quelle di origine istioemopoietica.

A) *Reticuloistiocitosi di origine metabolica
e granulopessicofagocitaria.*

L'avvicinamento di queste numerose e svariatissime espressioni diffuse o localizzate è dovuto alla quasi impossibilità, allo stato attuale delle conoscenze, di separare nettamente i processi primitivi, essenziali di partecipazione del S. R. I. ai diversi metabolismi dai processi di immagazzinamento e inglobamento e secon-

darie azioni fermentative sui prodotti del metabolismo (intesi nel senso più lato), che si iniziano o si compiono all'infuori del sistema stesso. In realtà è spesso molto difficile determinare, di fronte ad una iperplasia di cellule reticolari (ordinariamente accompagnata da più o meno vivaci reazioni della parte fibrillare), con accumulo di materiali metabolici dentro alle cellule stesse o negli spazi intercellulari, quale sia la sede e fase iniziale del processo e quando e sotto quale forma sia penetrata o sia stata inglobata od elaborata dal citoplasma cellulare la sostanza che caratterizza, dal punto di vista chimico-fisico, lo stato particolare della sindrome reticolare; vi è tutta una serie di gradazioni dalle più banali, e per così dire, occasionali inclusioni di corpuscoli, cellule degenerate, reliquati diversi di processi di natura molto varia (da riportarsi a fagocitosi difensive-eliminative) alle reazioni diffuse, con caratteri costanti, che sono espressioni fisiopatologiche di metabolismi accompagnati da distruzione di vecchi elementi ed elaborazioni cicliche di nuovi elementi omologhi, fino alle iperplasie vere e proprie legate ad accumuli anabolici di sostanze chimicamente normali od anormali con neoproduzioni eminentemente patologiche diffuse o localizzate, talora con tipi neoplastiformi. Una divisione sistematica è oggi ancora impossibile e conviene farne una elencazione con quei commenti che più sono utili al tentativo ad una discriminazione critica.

1.^o - *Reticuloistiocitosi in rapporto con deviazioni
del ricambio lipidico.*

Escludiamo naturalmente tutti quei casi nei quali un reperto lipidico più o meno abbondante e variabile si verifica in seno a tessuti colpiti da processi a eziologia nota, diversa nei diversi casi, e nei quali il deposito secondario dei grassi è semplicemente un epifenomeno transitorio, spesso terminale, secondario a fenomeni regressivi e necrobiotici. Accenneremo anche a parte, in altro capitolo, alla presenza di lipidi in seno a neoproduzioni reticuloistiocitarie nelle quali la lipidosi è uno degli elementi costitutivi forse importanti, certo non unico nè preminente. Qui ci rife-

riamo solo a quel gruppo, già molto numeroso e largamente studiato, di casi nei quali la lipidosi è parte integrale ed essenziale del quadro anatomico e costituisce il carattere differenziale più importante, anche se molte oscurità persistono sulla primitività o meno delle alterazioni del reticolo e sul meccanismo intimo del processo. Già in questo gruppo si affiancano forme molto diverse sia per gli aspetti clinici che per quelli istologici, sia per la genesi ed i rapporti con deviazioni di altri metabolismi (protidico, minerale). Si possono stabilire classificazioni a seconda di vari criteri: a seconda che si tratti di forme tipicamente costituzionali, anche familiari-ereditarie o di forme acquisite tardive; a seconda che si tratti di deviazioni del normale ricambio lipidico oppure di un processo *sui generis* completamente patologico; a seconda che si abbia invasione molto diffusa e addirittura generalizzata del processo a tutte le stazioni del sistema con quadri lipidemici corrispondenti oppure si abbia localizzazione in una sola di esse, unicamente o prevalentemente, colla eventuale più rara partecipazione di qualche altra stazione e con scarsa o assente dislipidemia; a secondo che si tratti di questo o di quello dei vari lipidi, e di uno solo o di più normali o anormali contemplati nel metabolismo lipidico umano; a seconda che si tratti di una espressione primitiva, idiopatica del S. R. I. oppure di una espressione sintomatica di altra primitiva alterazione (metabolismo protidico-glucidico); a seconda che il solo metabolismo lipidico sia compromesso oppure altre deviazioni metaboliche accompagnino la lipidosi; a seconda che la lipidosi sia a sede intracellulare oppure a sede interstiziale; a seconda che il processo sia a tipo iperplastico puro ovvero granulomatoso.

Questi accenni bastano a dare un'idea della complessità del problema, anche senza accennare alla dibattuta questione fondamentale sui rapporti tra i vari lipidi, sui processi di scissione e di sintesi prospettati nella loro genesi e tralasciando le difficoltà tecniche che si incontrano nello stabilire esattamente, volta per volta, la natura dei diversi lipici presenti nei tessuti. Uno dei caratteri più salienti delle forme più tipiche ed importanti è quello di apparire collegata con anomalie costituzionali metaboliche, spesso tipicamente congenite ed associate con disembrioplasie o meio-pragie funzionali di vario tipo (specialmente nel campo delle lipoi-

dosi fosfatidiche e cerebrosidiche, tra loro molto affini anche metabolicamente). Un'altra osservazione generale, per quel che riguarda il nostro speciale argomento, è che le localizzazioni cutanee vere e proprie, e soprattutto quella a sede intracellulare, si osservano più frequentemente in relazione coll'alterato metabolismo colesterinico che in relazione con quello fosfatidico, per quanto non sempre si tratti di forme pure e spesso si abbiano associazioni o forme miste.

Ancora è fondamentale l'osservazione che le sindromi iperplastiche più importanti dal punto di vista delle compartecipazioni diffuse od universali delle principali stazioni del S. R. I. (fegato, milza, midollo, ghiandole, surreni, timo) non sono accompagnate da localizzazioni cutanee, almeno da tipiche manifestazioni a carico del reticolo con presenza degli elementi specifici, mentre possono esser presenti sintomi indiretti o secondari non specifici. Così nel morbo di Gaucher, tipica lipidosi cerebrosidica intracellulare, spesso familiare, eminentemente cronica, ad invasione più o meno totalitaria reticolare con duplice deviazione metabolica protidolipoidica ed emosiderotica, si osserva a carico della cute solamente uno speciale colorito giallo-ocra-bronzino per presenza di cerasina e di un pigmento non ferruginoso di origine ematica (granulopessia secondaria emocromatosica). Così nel morbo di Niemann-Pick, altra tipica lipidosi intracellulare spiccatamente congenito-familiare a decorso rapido e maligno, con o senza idiozia amaurotica (Tay-Sachs), affine chimicamente al morbo di Gaucher (poichè si tratta nel morbo di Niemann-Pick di un accumulo di combinazioni di ceramidi con acido colinfosforico, senza tener conto della sostanza x nella forma di Tay-Sachs, mentre si ha nel Gaucher accumulo di ceramidi con galattosio) e pure a tendenza invasiva generalizzata, si hanno rarissime partecipazioni del sistema cutaneo, all'infuori di una tinta giallobruno-grigiopallida nelle zone scoperte (per deposizione di fosfatidi e di pigmento ematico non ferruginoso). Invece è molto ricco il materiale di osservazione a carico del S. R. I. cutaneo con accumulo di sostanze colesteriniche, sia a sede intra- che a sede extracellulare; (in grado molto minore, come dicemmo, si hanno pure accumuli cutanei tipici di sostanze fosfatidiche essenzialmente a sede extracellulare); molto variabile

invece ma in generale poco intensa e parziale o poco manifesta è qui la partecipazione del S. R. I. delle principali stazioni interne del reticolo, anche se la diffusione delle lesioni cutanee-mucose è molto grande e anche se sono presenti deviazioni notevoli della lipidemia. Questa specie di dissociazione e quasi di antagonismo tra localizzazioni cutanee e localizzazioni non cutanee, interne, potrebbe far pensare ad elettività quasi specifiche tissurali nel metabolismo lipoideo in relazione coi diversi prodotti di esso e con la loro origine ed in relazione con determinati regimi circolatori, colla reazione attuale regionale od almeno con peculiari attività di attrazione e di immagazzinamento ed elaborazione di prodotti convogliati del plasma. Si è anche attribuito un valore diverso alle forme generalizzate, cosiddette sistematizzate, in confronto colle forme localizzate, le prime più squisitamente reticoloistiocitarie primitive, idiopatiche, le seconde piuttosto secondarie, da accumulo, da riassorbimento.

In realtà una distinzione precisa non siamo in grado di stabilire in questo senso nè crediamo sia giustificato, da un punto di vista dottrinale, anche se, dal punto di vista clinico, il significato ed il valore delle varie sindromi può essere molto diverso. Un criterio che ci pare conservi sempre una grande importanza, anche nei riguardi della più sicura attribuzione di un processo alle reticuloistiocitosi, è quello della sede prevalentemente intracellulare in opposizione a quella prevalentemente extracellulare (interstiziale) delle raccolte o deposizioni o imbibizioni lipoidee; vi sono però anche forme miste che costituiscono un passaggio tra i tipi estremi. Nel primo caso abbiamo indubbiamente una struttura citomorfica caratterizzata dalla presenza di elementi di sicura origine emostioblastica, con fissazione in un tipo di cellula probabilmente elaborativa e sicuramente di deposito del materiale lipoideo, cellula progressivo-regressiva, che ricorda le tipiche formazioni delle grandi lipoidosi sistemiche del Gaucher e del Pick; nel secondo caso si hanno stati reattivi variabili del S. R. I. con accumulo di materiali negli interstizi tra cellule e cellule e tra le fibre del reticolo o del tessuto di sostegno più adulto, talora senza segni di degradazione del tessuto dal quale la sostanza lipoidea potrebbe originarsi, tal'altra invece con espressioni degenerative

collageno-elastiche che potrebbero essere il punto di partenza dell'accumulo lipoideo o potrebbero rappresentare, insieme cogli elementi cellulari non specifici costituenti la neoproduzione, una reazione alla presenza delle sostanze anormali. Il primo gruppo si riallaccia perciò più direttamente alle grandi e genuine lipoidosi reticuloistiocitarie, il secondo si riallaccia per gradi diversi alle sindromi metaboliche regressive non sicuramente reticuloistiocitarie, quali le amiloidosi e la mucinosi interstiziali, ed ai quadri di deviazioni funzionali secondarie, da deposito accidentale o da reazioni indirette a stimoli svariati (per esempio in relazione con iperglicemia diabetica o nel quadro generale di granulomatosi o blastomatosi sistematizzate).

1° Tra le sindromi intracellulari (pure o prevalentemente) quelle caratterizzate da accumulo di fosfatidi (lecitine, sfingomielina) sono, dal punto di vista dermatologico, pochissimo note ed in generale si possono considerare rarissime e mal documentate evenienze nel decorso di forme di deviazioni di tipo congenito, a comparsa precoce o infantile o giovanile, talvolta anche tardive, nel quadro generale di disembrionplasie ectodermiche, prevalentemente nervose.

Quelle invece caratterizzate da accumulo di sostanze colesteroliche (colesterina e suoi esteri) sono dermatologicamente le più numerose e le meglio conosciute e sono anche quelle più tipicamente intracellulari. Si usa distinguere fra di esse, dal punto di vista topografico, delle manifestazioni diffuse e delle manifestazioni circoscritte e, dal punto di vista genetico, delle forme primitive o vere neoproduzioni e delle forme secondarie, da semplici depositi; tali divisioni sono imperfette e di difficile demarcazione. Più importante è la differenziazione in base alla struttura anatomica del processo: il quale clinicamente è rappresentato sempre da forme papulo-nodulari, di volume molto vario, ma tutte riaccostabili fra di loro attraverso numerosi tipi di passaggio; la intima struttura però è diversa nel senso che mentre nella più parte dei casi si tratta di una iperplasia monomorfa senza caratteri infiammatori in altri invece ci troviamo in presenza di un quadro granulomatoide. A questa fondamentale differenza corrisponde anche un modo

diverso di comportamenti dei lipoidi, che appaiono precocemente (apparentemente almeno in modo primitivo) nei primi casi, mentre appaiono tardivamente, certo secondariamente, nei secondi. Un'altra caratteristica differenziale è che nei primi casi la partecipazione degli organi interni al processo cutaneo è poco appariscente e forse può mancare del tutto, mentre negli altri si tratta di sindromi più generalizzate, con lesioni talora tipicamente localizzate in determinati tessuti ed organi extracutanei; in tutti i casi però sono presenti cellule lipidifere più o meno numerose e sviluppate ed il loro contenuto lipoideo (a parte eventuali piccole quantità di fosfatidi e grassi centri) è rappresentato in grandissima prevalenza da esteri di colesterina, in minor quantità da colesterina libera. Nel primo gruppo entrano tutte le xantomatosi cutanee propriamente dette, nel secondo si devono raccogliere le forme del tipo Hand-Schüller-Christian.

a) *Le xantomatosi cutanee* non sono affatto omogenee, comprendendo forme localizzate e forme disseminate, forme idiopatiche o primitive e forme sintomatiche o secondarie (xanteloidi); già accennammo alle difficoltà o meglio alle impossibilità di definire esattamente le une e le altre, poichè si possono riconoscere, accanto a tipi estremi, vari tipi di passaggio ed espressioni di dubbia interpretazione. Dal punto di vista dei rapporti intercorrenti tra espressioni cutanee e ricambio lipidico generale si osserva in alcuni casi un parallelismo tra variazioni della lipidemia e lipoidosi tessurale, in altri una variazione lipidemica non parallela alla lipoidosi cutanea, in altri infine non appaiono affatto variazioni della lipidemia, cioè si hanno reperti normali ematici o reperti anormali ma non nel campo del ricambio lipidico, mentre si ha una tipica pierplasia reticuloistiocitaria con carica caratteristica cellulare colesterinica. Si può perciò pensare che la cute rappresenti in certi casi una sede di deposito o di elaborazione secondaria di materiale proveniente da alterato metabolismo protidico o lipidico o glucidico; e invece in altri casi vi sarebbero primitive, idiopatiche deviazioni metaboliche tessurali limitate a speciali zone cutanee. Le variazioni della lipidemia possono essere talora notevoli, arrivando da due a sei volte superiore alla media la colesterolemia

con prevalenza per lo più della colesterina combinata in confronto di quella libera (da 1:5 e più); si può anche avere un rapporto inverso come si possono avere pure reperti di fosfatidemia molto più alta nei confronti della media con un reperto di colesterolemia normale o quasi. Le forme di *xantoma idiopatico* hanno naturalmente un significato speciale dal punto di vista della patologia reticoloistiocitaria cutanea, in quanto presentano caratteri neoplastiformi e costituiscono uno stretto legame tra il gruppo metabolico delle reticoloistiocitosi ed il gruppo istiocitomatoso propriamente detto. Le forme localizzate e soprattutto quelle disseminate, primitive, accompagnate da maggiori o minori espressioni ematiche e tissurali extracutanee, hanno prevalentemente un significato di deviazione costituzionale metabolica ed hanno un inizio essenziale nei primi periodi della vita, anche se poi si sviluppano in un lungo periodo o se possono perfino comparire in età matura (*sindromi nevroidi di metaboliche precoci o tardive*). Le forme sintomatiche sono le meno importanti, dal punto di vista cutaneo, perchè esprimono non necessarie localizzazioni di epatopatie varie ed anche di disturbi della glicoregolazione. I cosiddetti tofi lipoidei, espressioni cutanee della cosiddetta gotta lipoidea, segnano una forma di transizione tra questi due ultimi gruppi.

Le xantelasmatosi piano-papulose localizzate alle palpebre, al collo, al volto, alle orecchie, al tronco, ai genitali, spesso in piccolo numero ed in un'unica sede negli adulti, possono accompagnarsi anche alle forme disseminate di tipo eruttivo nei soggetti più giovani; le forme tuberose-tumorali, più spesso simmetriche, classiche delle zone estensorie degli arti, soprattutto ai gomiti, ai ginocchi, alle spalle, possono ritrovarsi isolatamente tanto nelle sindromi congenite o infantili come nelle forme tardive, e, nei casi di disseminazione progressiva, possono associarsi alle manifestazioni papulose, piane, a placca più o meno estesa, che nei casi di tipo cosiddetto universale infantile occupano zone estesissime del corpo, tronco, mani, piedi, volto. Il substrato anatomico è sempre unico, cioè uno stato iperplastico citomonomorfo del reticolo, caratterizzato dalla presenza in grandissime masse delle cellule lipodifere xantomatose (Chambard-Touton); la genesi delle quali è facilmente osservabile nei diversi stati di sviluppo, con origine eviden-

tissima dagli elementi emoistioblastici perivasali attraverso forme dapprima fusate, semilunari, poi ovoidali poi tondeggianti, man mano che si allontanano dalle pareti vasali e si riempiono di materiale lipidico per arrivare al voluminoso elemento globoso-ovoide o poliedrico e a pallone, col piccolo nucleo basofilo intensamente colorabile, talora picnotico, e citoplasma spugnoso, a trama reticolare acidofila che delimita cavità vacuolari, se il preparato fu sottoposto ad azione liposolvente, mentre a fresco, o con fissazione cromica appare inzeppato di goccioline, bastoncini, cristalli di una sostanza fortemente birifrangente a luce polarizzata, assumente col Sudan III colore rosso-arancione; si tratta prevalentemente di esteri di colesterina, in parte anche di colesterina libera; non mancano piccole quantità di grassi neutri e di fosfatidi; col l'acido osmico si ha uno scarso annerimento.

I nuclei cellulari possono essere anche due o più, mancando sempre cariocinesi: la costituzione di cellule gigantesche, di forme svariate, con molti nuclei a disposizione irregolare e di volume diverso, è una espressione talora imponentissima, tardiva, del processo, per lipofagocitosi di materiale fuoruscito dagli elementi che l'hanno primitivamente immagazzinato (reazioni del tipo da corpo straniero) (aspetto pseudogranulomatoso con cellule tipo Touton). Nel complesso la genesi evolutiva degli elementi xantomatosi (che hanno in certo qual modo il loro equivalente « infiammatorio » secondario regressivo in cellule caratteristiche di certi granulomi, come per esempio nelle cellule leprose) è uno dei più tipici esempi di sviluppo degli istiociti avventiziali strettamente collegato ad una dislipidiosi nella quale non è facile scindere il fattore « assunzione elettiva di materiale preformato circolante » dal fattore « elaborazione endocitoplasmatica da materiale elementare ».

Il processo si svolge eminentemente a freddo, senza compartecipazione di altri prodotti citologici, sia pure di origine istiocitaria; l'accumulo intradermico è costituito puramente da iperplasia cellulare specifica accompagnata da neoproduzione di reticulina a maglie piuttosto grossolane e secondarie fibrosi fascicolata molto variabile, aspecifica, non cicatriziale. La prevalenza di lipidosi intracellulare non esclude la presenza di piccole quantità di materiale lipidico anche interstiziale, come fenomeno secondario. La

partecipazione dell'epidermide al processo intradermico perivasale è discussa, soprattutto da un punto di vista dottrinale, in relazione col sistema trofico perivasale-istiocitario-dendritico-intraepiteliale; è molto probabile che avvenga un passaggio di lipidi in senso ascendente con saturazione epidermica (è nota la preponderanza colesterinica nel ricambio lipidico epidermico) ed anche uno discendente seguendo la catena di elementi vettori-elaboratori descritta a proposito del pigmento e di granuli e goccioline di varia natura; in ogni modo non può che rappresentare un fenomeno secondario collaterale, senza diretta importanza nel quadro istiocitario-reticolare colesterinico, anche il colorito giallognolo speciale della xantomatosi, legato in parte a presenza di lipofuscina, in parte connesso al ricambio dei carotinoidi (che si svolge con qualche parallelismo, ma non obbligatorio nè costante, con quello lipidico), può avere qualche valore nei riguardi dei rapporti dermoepidermici, data l'importanza della vitamina A nella biologia epiteliale; vi è, negli stati xantomatosi, una xantocromia cutanea che richiama quella che si verifica in relazione con stati disfunzionali epatici anche senza xantomatosi (xantosis diabetica).

È bene fissare l'attenzione, per chiudere questo argomento, sul fatto che la cellula « colesterinica » rappresenta un elemento tipico nel gruppo delle deviazioni funzionali dell'emoistioblasto, una espressione terminale però solo nel senso del particolare ricambio che la interessa, ma non da iscriversi senz'altro nel numero delle forme irreversibili quali vediamo comparire nei processi blastomatosi o granulomatosi di origine emoistioblastica; si potrebbe, per le forme di vera xantomatosi, avvicinarla, colle dovute riserve, alla cellula adiposa del tessuto grasso, con acquisizioni di proprietà speciali che possono anche, in certi limiti, essere poi perdute con regressione verso stadi meno differenziati; nelle forme di vero e proprio xantoma la reversione è pressochè impossibile, così come è impossibile nel caso delle « forme xantoloidi », nelle quali la assunzione (fagocitaria) di colesterina e di altri lipidi è un fenomeno collaterale, degenerativo, primo stadio della necrosi cellulare.

b) *La sindrome di Hand-Schüller-Christian* merita un posto a parte nelle reticuloistiocitosi lipoidiche intracellulari, anzitutto perchè,

accanto a manifestazioni cutanee, presenta più o meno tipicamente un quadro complesso generale e poi per la struttura intima delle neoproduzioni. La sindrome più completa è rappresentata da lesioni ossee, esoftalmo e diabete insipido, queste due ultime essendo espressioni alla loro volta di particolari localizzazioni ossee; quando sono colpite da processo xantomatoide neoproduttivo-infiltrante e parzialmente distruente le vertebre, le costole, le ossa del bacino manca il quadro esoftalmo-diabete insipido, che compare invece quando la lesione è a carico delle ossa dell'orbita e del cranio, più specialmente della sella turcica. Le alterazioni cutanee non differiscono clinicamente, in modo sostanziale da quelle delle tipiche xantomatosi disseminate; ma tanto esse quanto le neoproduzioni a carico delle ossa presentano note particolare istologiche nel senso che in un primo tempo il processo si svolge senza la comparsa di sostanza lipoidee, le quali si riscontrano solamente negli stadi avanzati nel processo stesso, e neppure costantemente in tutte le neoproduzioni, potendosi aver nello stesso caso, noduli lipidici e noduli vasolipidici. Inoltre mentre il lipoidi (essenzialmente esteri di colesterina oltre a fosfatidi e a grassi neutri) si raccolgono entro elementi istiocitari più o meno assimilabili alla cellula spugnosa della xantomatosi ed alle cellule tipo Gaucher o Nienman Pick (anche qui si osserva pigmento ematico, ferruginoso o no), la massa neoformativa è costituita in grandissima parte, anche prima dello stadio lipidico, da svariati elementi linfomonocitici, plasmocitici, oltre a polinucleati neutrofili ed a cellule a granuli acidofili, in gran parte di origine istiocitaria. Si tratta dunque di un processo a larghe capacità invasive con tessuti diversi, con spiccati caratteri citopolimorfici granulomatoidi in un primo stadio, anche se in un secondo stadio la deposizione di lipoidi rappresenta uno degli aspetti più tipici e fino ad un certo punto obbligato nella evoluzione anatomofunzionale. Non è precisata la partecipazione delle stazioni interne più importanti del S. R. I. e del ricambio lipidico generale: abbastanza attendibile una eziologia infettiva; e tutto ciò tende a trasportare queste sindromi verso il secondo grande gruppo della reticuloistocitosi granulomatoze.

Data la comparsa secondaria dei depositi lipoidei ci si può domandare se non si tratti di colesterinosi secondaria, da elabora-

zione o riassorbimento di materiale lipidico accumulatosi *in situ* come risultato di fenomeni regressivi intratissurali; si tratterebbe piuttosto perciò di processi di xantelasmizzazione sovrapposta ad altre lesioni primitive e non di una xantelasma primitiva essenziale (qualunque sia il tipo dei lipidi accumulati); le cellule lipoidifere in questo caso rappresenterebbero piuttosto una espressione istiocitaria macrofagica reattiva alla presenza di materiale lipidico (iperpessia lipidica da riassorbimento) che non una espressione di movimento iniziale lipoidogeno o lipofissatore. Il problema è molto delicato e si riconnette colla questione generale delle lipidosi secondarie episodiche, che complicano un quadro primitivo non lipoidosico: parleremo di ciò ancora a proposito di forme cutanee di tipo istiocitomatoso con lipidizzazione secondaria (colesterinica o no, intra- ed extracellulare), forme di passaggio tra istiocitomi puri e lipidosi pure. Ma già fin d'ora dobbiamo affermare l'esistenza di dermatosi, a eziologia oscura, di tipo papulo-nodulare circoscritto, con una struttura istiocitaria granulomatoide simile a quella delle manifestazioni dell'H.S.C., a grossi elementi basofili plasmocitoidi e abbondante eosinofilia, nelle quali si hanno anche, probabilmente in un secondo tempo, raccolte lipoidosiche (colèsteriniche) intracellulari, in seno a cellule di tipo macrofagico, cioè grossi elementi epitelioidi istiocitarii con protoplasma finemente schiumoso; spesso si ha anche associazione di iperpessia emosiderinica o ferruginosa con ferro non dimostrabile. (*Sindromi H. S. C. cutanee idiopatiche*).

2° *Le lipidosi prevalentemente extracellulari, interstiziali (o miste extra-intracellulari)* comprendono quadri molto interessanti, sia a substrato colesterinico che a substrato fosfatidico. Si tratta di sindromi molto diverse ed è tuttora molto discutibile la loro attribuzione globale al gruppo delle vere reticuloistiocitosi.

Tra le lipidosi extracellulari colesteriniche alcune presentano, oltre alle localizzazioni cutanee, una nota spiccata disseminazione in tessuti di varia natura, altre sono più tipicamente cutanee, pur mostrando una partecipazione, sempre parziale, di stazioni anche extracutanee del S. R. I. La prima forma è rappresentata dalla

lipoidosi diffusa colesterinica tipo Bogaert-Scherer-Epstein, nella quale si ha una « deposizione » o infiltrazione interstiziale colesterinica (in quasi totalità si tratta di colesterina libera) oltre che negli strati profondi del derma e nella compagine dei tendini, anche, e anzi soprattutto, nel sistema nervoso centrale (« forma cerebrale interstiziale della colesterinosi generalizzata »). La seconda forma è quella presentata da Kerl e Urbach come lipoidosi colesterinica extra-cellulare prevalentemente cutanea, ma con un interessamento splenico costante (tumor di milza notevole, duro).

La « dermatosi Kerl-Urbach » è caratterizzata da manifestazioni multiple, a sede cutanea (volto, arti superiori, soprattutto dorso mani e avambracci, arti inferiori, tronco) e, meno spesso mucosa (naso e palato molle), di tipo eruttivo piuttosto acuto, simili ad un eritema essudativo multiforme, costituite da elementi papulo-nodulari a superficie tesa, tondeggianti, dapprima isolati, poi con tendenza a confluire in placche più o meno imperfettamente figurate. All'inizio si hanno segni evidenti di essudazione, con formazioni anche di vescicole-bolle centrali, poi appaiono segni spiccati di stravasi sanguigni con passaggio da una tinta rosso-vinoso ad un colorito violaceo poi brunorossastro; spesso si ha una disposizione anulare, con centro normale, depresso in confronto del rilievo circostante, più o meno regolare, a sfumatura giallognola periferica; la confluenza degli elementi determina delle depressioni pluricentriche giallognole con desquamazione lamellare, delimitate da margini sollevati bruno-violacei, il tutto sopra lo sfondo di una cute violacea. Le forme più superficiali possono regredire anche spontaneamente; le forme più sviluppate durano molto a lungo e sono nettamente influenzate dalle applicazioni Roentgenterapiche.

L'istologia mette in evidenza una grande quantità di vasi dilatati con gravi e diffuse alterazioni delle pareti; coi metodi per lo studio dei lipoidi si osserva una raccolta interstiziale, a sede perivasale, di colesterina libera in prevalenza e di esteri di colesterina in piccole quantità, dapprima in piccoli focolai perivasali, poi a manicotto ampio ed in accumuli sparsi sempre negli spazi interstiziali, con assenza completa di cellule schiumose (xantomatose) lipoidifere e di cellule giganti tipo Touton. Non solo in corrispon-

denza dei noduli si ha grandissima prevalenza di colesterina libera su colesterina combinata contrariamente a quanto si verifica nella xantomatosi), ma anche nella cute apparentemente sana si mantiene tale rapporto, sebbene in proporzioni meno imponenti. Nel sangue si ha di solito ipocolesterinemia. Nell'evoluzione del processo le lesioni iniziali sono a carico degli endoteli dei vasi e poi si diffondono attorno alle pareti dei capillari e delle arteriole alterate e si costituiscono spazi e cavità interstiziali che si riempiono di colesterina libera, mentre si istituiscono lesioni dell'elastico; si tratta di una infiltrazione colesterinica, non di elaborazione cellulare. La mancanza di partecipazione attiva delle cellule emoistioblastiche ci rende dubbiosi sui caratteri reticuloistiocitarii del processo, a meno che non si voglia riferire la infiltrazione ad un attivo intervento degli endoteli nella genesi del processo con deviazioni funzionali delle proprietà regolatrici da essi normalmente esercitate in confronto della permeabilità ai lipoidi circolanti (*dislipidiosi interstiziale da sofferenza endoteliale*).

Anche tra le *lipidiosi fosfatidiche prevalentemente extracellulari* (od anche *miste*) troviamo sindromi con maggiore o minore partecipazione al processo da parte delle stazioni extracutanee del S.R.I.: nel tipo Urbach-Wiethe abbiamo una netta prevalenza delle localizzazioni cutaneo-mucose; nel tipo Bürger-Grutz si nota, oltre a forme ectodermiche, una sindrome epatosplenomegalica. Vi è anche una differenza nella natura chimica nella sostanza infiltrante, che nel primo caso ha una particolare struttura lipoprotidica, mentre nel secondo caso si tratta essenzialmente di fosfatidi. La rara sindrome di Bürger-Grutz (infantile) è rappresentata, dermatologicamente, dalla presenza di numerosi noduli giallognoli consistenti, diffusi al volto, agli arti alle natiche, in parte isolati in parte raggruppati, circondati da alone rossobruno e intercalati, nei tratti di cute sana, con produzioni striate di tipo cicatriziale cheloideo; anche le mucose (labbra) possono essere colpite da produzioni nodulari, che, abrase, lasciano trapelare un liquido sieroso lattescente. L'esame istologico dimostra una struttura un poco affine a quella xantomatosa, essendo i noduli costituiti da ammassi tondeggianti di elementi di forma fusato-

poligonale, con nucleo pallido e protoplasma, almeno in parte, di aspetto vagamente schiumoso, nettamente acidofilo; gli esami per i lipidi dimostrarono che gli endoteli dei vasi e le cellule immediatamente addossate alle pareti vasali contengono granuli e zolle di una sostanza sudanofila, che si accumula poi a manicotti più o meno voluminosi, senza formare blocchi o grandi zolle, in seno al tessuto iperplastico; vi è invece, a distanza dei vasi, negli spazi interfascicolari e intercellulari, una notevole quantità di granuli e goccioline di sostanza lipoidea, che si ritrova anche in finissima punteggiatura dentro ad alcuni fibroblasti, mentre manca nell'interno delle cellule suaccennate di tipo vagamente spugnoso. I diversi esami concorrono a precisare la natura chimicofisica della sostanza lipoidea come essenzialmente fosfatidica, mentre è scarsissima la partecipazione delle colesterine. Gli esami generali dimostrano la presenza di iperlipidemia con aumento prevalente dei fosfatidi, e, con valori variabili, anche con aumento della colesterina.

Come si vede la rara sindrome Bürger-Grütz assume una grande importanza soprattutto da un punto di vista dottrinale perchè costituisce un ponte di unione da una parte tra le forme sistematizzate generali e quelle localizzate e dall'altra parte tra le forme tipicamente extracellulari e quelle intracellulari, presentando lipoidosi anche a carico di alcuni elementi istiocitari endoteliali e interstiziali e fornendo l'osservazione di cellule che arieggiano morfologicamente ai classici elementi spugnosi delle xantomatosi e più specialmente affini alle cellule lipoidifere del Pick, ma che, biologicamente, hanno già perduto, nel corso della loro evoluzione, le proprietà lipoidifage (o lipoidogene?).

Molto meno rara, e meglio conosciuta è la sindrome cutaneo-mucosa lipoidoproteinosica Urbach-Wiethe, largamente descritta e analizzata. Si tratta di una forma indubbiamente costituzionale, che interessa diversi sistemi, notandosi compromissioni del ricambio glucidico e lipidico e della emopoiesi, con inizio per lo più infantile, ad andamento cronico, interessamento dell'ectoderma anche con espressioni distrofiche oltre alle tipiche neoproduzioni cutaneo-mucose. La prima sintomatologia è quasi sempre a carico della mucosa laringo-faringea-nasale con espressioni talora così

gravi da necessitare l'intervento tracheotomico; più tardi appaiono le lesioni cutanee con localizzazioni multiple al capo, al volto ed agli arti, alle mucose della bocca, alla lingua, raramente ai genitali e contorni anali. I due tipi cutanei descritti come forme distinte e caratteristiche si possono osservare anche insieme, variamente intricati. Una prima forma, nodulare, rispetta di solito mani, piedi e orecchie, e presenta manifestazioni variabili dal piccolo elemento milio-simile, giallo-camoscio, in gruppi o striscie sulle palpebre, alle papule, placche e nodi giallognoli, isolati o ravvicinati e confluenti e a disposizione lineare con un aspetto d'insieme di masse tuberose o bernoccolute, (quasi leontiasiche al volto) o verrucoidi-papillomatose, che possono regredire lasciando cicatrici depresse, varioliformi e possono anche associarsi a formazioni bollose (hydroavacciniformi simili, in parte secondarie a stimolazioni luminose) mentre le labbra, la lingua le pieghe areoepiglottiche e le corde vocali appaiono ispessite, indurite *in toto*, tese, o tempestate di piccoli elementi nodulari rilevati bianco-giallognolo. Una seconda forma, ipercheratosica, si presenta con lesioni papulonodulari e bollose (non traumatiche) al volto, alle dita e ai gomiti, di breve durata, seguite poi da manifestazioni ipercheratosiche diffuse e anche generalizzate, con tendenza alla papillomatosità e verrucosità nelle zone estensorie ed anche palmo-plantari, accompagnate quivi da iperidrosi, arrivando a simulare talvolta ed in certi periodi, nell'insieme, un quadro atipico di ipercheratosi ittiosiforme o di epidermolisi bollosa distrofica. L'evoluzione è lenta, con periodi di silenzio relativo e periodi di accensione del processo; segni di stato diabetico potenziale, anemia più o meno spiccata, linfomonocitosi e iperlipidemia generale con aumento più spiccato dei fosfatidi e talora lieve splenomegalia; in certi casi presenza di anomalie o deviazioni dello sviluppo somatico, senza disturbi psichici (ipotrofia genitale, ipoplasia genitale), condizioni generali abbastanza ben conservate. L'istologia, a parte le alterazioni ipercheratosiche, dimostra un accumulo interstiziale dermico da parte di lipoidi costituiti essenzialmente da fosfatidi e da speciali composti protidofosfatidici (insolubili in acetone ed alcool a caldo); mancano colesteroli e derivati; mancano cellule tipo xantomatoso o tipo Touton; i lipoidi

sono raccolti a manicotto attorno ai vasi oppure ammassati in blocchi anche voluminosi, che appaiono come incapsulati. Infiltrazioni della stessa sostanza si sono osservate anche a carico dell'aorta, del fegato, di alcune zone del sistema nervoso centrale. Si deve osservare a questo proposito che sono descritti casi di passaggio tra la sindrome Urbach-Wiethe e altre sindromi già descritte, quali la Hand-Schüller-Christian e la Bürger-Grütz, così come anche casi nei quali alla malattia del Gaucher si associano fenomeni propri della malattia Urbach-Wiethe. Nè ciò può meravigliarci trattandosi per tutte queste affezioni di forme costituzionali di tipo sistematizzato più o meno manifesto, essenzialmente basate su disturbi congeniti del metabolismo dei lipoidi.

Per quello che riguarda le forme di Urbach-Wiethe, mentre la sede preferenziale a manicotto perivasale dei depositi lipoprotidici e la localizzazione diffusa possono appoggiare la tesi di una natura generale reticuloistiocitaria del processo, l'essenza di iperplasia cellulare di origine emoistioblastica e la infiltrazione squisitamente interstiziale del materiale possono mettere in dubbio tale concezione, a meno di limitarla ad un criterio di *deviazione funzionale a carico soprattutto degli endoteli (alterata permeabilità verso i fosfatidi) accompagnata forse da una speciale anomalia del metabolismo del collagene* (per la componente protidica del processo). Siamo in ogni modo ai limiti estremi concessi al campo delle reticuloistiocitosi.

Questa compartecipazione del tessuto di sostegno nel determinismo di accumuli lipoidici negli interstizi del derma ci porta ad accennare qui a speciali osservazioni di imbibizione da parte di lipoidi (non ancora esattamente definiti, ma essenzialmente del gruppo dei fosfatidi) delle fibre elastiche in occasione di alterazioni o stati patologici più o meno diffusi della cute (quale la cute precocemente senile e variamente deviata nel campo della cheratomelanogenesi e della circolazione, propria dei marinai e contadini). Urbach e Kreibich escludono si tratti di una degenerazione lipoidea delle fibre elastiche, ed ammettono invece che queste ultime, modificate nelle loro strutture e affinità finiscono elettivamente i lipoidi circolanti negli interstizi tissurali. Urbach e Hill hanno poi osservato anche dei casi di comparsa di piccole neoproduzioni nodulari non infiam-

matorie, nelle quali si avrebbero fenomeni regressivi a carico delle fibre collagene le quali acquisterebbero la proprietà speciale di imbibirsi di lipoidi (*imbibitio lipoidica collageni degenerati cutis*).

Siamo qui naturalmente fuori del tutto del campo delle reticulostiocitosi ed invece in quello di semplici epifenomeni nel decorso di deviazioni metaboliche tessurali di varia origine.

Un processo più complicato (ma sempre essenzialmente secondario per quel che riguarda l'impegno del S.R.I.) è quello noto sotto il nome di *necrobiosis lipoidica diabetorum* (Oppenheim-Urbach). Si tratta di soggetti diabetici con costanti e spesso notevoli deviazioni della lipidemia (nel senso di iperlipidemia totale con aumenti variabili relativi della fosfatidemia e della colesterolemia), nei quali insorge una sindrome cutanea localizzata prevalentemente, ma non esclusivamente agli arti inferiori, (che ricorda in parte quella del tipo Kerl-Urbach), caratterizzata da molteplici elementi di un colore dal rosso vivo al bluastrò, papulo-nodulari od a placca, più o meno rilevati e infiltrati, irregolarmente tondeggianti o frastagliati, a sviluppo estensivo eccentrico con parziale tendenza alla confluenza, nei quali si può osservare la formazione evolutiva di un centro depresso, indurito, giallo sulfureo, con inclusione di piccoli chiazze teleangectasiche ed emorragiche, mentre alla periferia si ha un margine regolare violaceo di due-tre millimetri di ampiezza; col tempo le forme si fanno, sempre iniziando dal centro, pallide, piatte, desquamanti, atrofiche. Il processo (nettamente arrestato e portato alla risoluzione dalle cure generali e dalle applicazioni locali di insulina) è, dal punto di vista istologico, a sede nettamente vasale e perivasale, con gravi alterazioni parietali (endoperivascolari trombozzanti) e ulteriore progressiva invasione con fenomeni degenerativi omogeneizzanti del tessuto circostante, a carico del collagene e dell'elastico, i quali portano a lesioni di dilatazione e rottura di piccoli vasi e sono accompagnati passo passo da emosiderosi diffusa e da una imbibizione di materiale lipoidico (fosfatidi in prevalenza, ma anche grassi neutri) del tessuto degenerato e più tardi anche da calcificazione. Alla periferia del focolaio necrotico-lipoidico perivasale si ha una reazione istiocitaria-fibroblastica (linfomonocitaria-plasmocitica) con assunzione di lipoidi anche dentro ad alcuni degli elementi

istiocitari (tipo cellule lipoidifere Pick, macrofagi e anche cellule giganti da corpo straniero). Evidentemente i fatti primitivi sono quelli tossici-irritativi e degenerativi a carico degli endoteli e del tessuto di sostegno parietale; da essi derivano i fenomeni regressivi a diffusione eccentrica e la imbibizione di questo terreno, profondamente alterato, da parte dei lipoidi che sono convogliati in grande quantità dal circolo; si ha infine un alone reattivo periferico nel quale entra in giuoco la funzione secondaria fagocitaria reticolo-istiocitaria.

È interessante qui richiamare l'attenzione sopra l'*affinità clinica ed istologica di questa sindrome col cosiddetto « granuloma anulare »* di così discussa interpretazione. La natura del processo è anche qui essenzialmente di tipo regressivo, come fase principale e caratteristica nella evoluzione di una vascularite e mesodermopatia secondaria involutiva nella quale la omogeneizzazione del collagene, le necrobiosi parcellari e le lipidosi ai margini delle zone omogeneizzate costituiscono reperti variamente combinati e, nel loro complesso, caratteristici, ma non specifici per una determinata eziologia. L'inquadramento del « granuloma anulare » in questo senso ci appare come molto suggestivo.

A proposito ancora dei rapporti tra ricambio lipidico e sistema reticuloistiocitario viene fatto di domandarci fino a qual punto sia permesso di prospettare una tale questione nei riguardi di *dermatosi diffuse o localizzate nelle quali è impegnato fortemente il tessuto adiposo*, di origine tipicamente emoistioblastica, o nelle quali si ha evidente compromissione del ricambio lipidico cutaneo, in dipendenza o no con stati dislipidosisi generali (stati seborroici, psoriasi).

2° *Reticuloistiocitosi in relazione con deviazioni del ricambio protidico (cromoprotidico; melanotico; glicoprotidico).*

Sebbene sia innegabile una partecipazione del S.R.I. ad alcune delle deviazioni del ricambio dei cromoprotidi, dei glicoprotidi e delle melanine, è estremamente difficile stabilire il grado ed il tipo di questa partecipazione e soprattutto fin dove si possa parlare di una attività primitiva, idiopatica del sistema e fin dove

invece si tratti semplicemente di una funzione secondaria ad altri processi che si svolgono fuori del sistema, stimolando questo ultimo nelle sue proprietà pessiche ed anche eventualmente metabolizzanti. Nel primo caso si può parlare di vere reticuloistiocitosi, mentre nel secondo caso si deve appena segnalare uno stato reattivo più o meno spiccato e solo parzialmente specifico. Già abbiamo notato a più riprese la presenza di pigmenti di origine ematica, ferruginosi o no, nell'interno delle cellule istiocitarie caratteristiche delle iperplasie dislipidiche.

a) *Ricambio cromoprotidico.*

Molto più interessante dal punto di vista delle reticuloendoteliosi diffuse è il capitolo che si riferisce ai rapporti tra S.R.I. e ricambio dell'emoglobina nelle sindromi iperemolitiche per alterata funzione emocateretica. Qualunque sia la causa della iperemolisi si verifica sempre una assunzione più o meno ricca dei prodotti della dissoluzione delle emazie da parte delle cellule del reticolo di tutte le stazioni dell'organismo, con predominio delle principali (milza e fegato) e solo secondaria partecipazione degli elementi istiocitari delle stazioni minori, per esempio della cute; nell'interno di questi elementi si possono riscontrare sia della emosiderina sia un pigmento non ferruginoso (fuscina?). In questo grande gruppo di forme iperemolitiche ve ne sono di significato tanto diverso da non poterle trattare e discutere in blocco; ma, tralasciando quelle nelle quali il S.R.I. è chiamato evidentemente ad esercitare una semplice funzione di eritrofagocitosi, spesso episodica e transitoria, se pure intensa ed utile ai fini della conservazione del ferro agli scopi della nuova emopoiesi, interessa piuttosto accennare alle grandi sindromi emolitiche essenziali nelle quali, anche non volendo attribuire a tutto il sistema una primitiva funzione di esagerata emocateresi quale causa unica ed iniziale del grave processo emolitico, si deve riconoscere, specialmente alla milza, una importanza di primo piano nella caduta della resistenza globulare od almeno nella preparazione alla labilità delle emazie o nella esagerazione di uno stato di pree-

sistente minorata resistenza delle emazie stesse. Tanto è vero che, per quanto non siano nè costanti nè spiccati i segni citologici di una vera iperplasia emoistioblastica, si ha certo una deviazione funzionale così importante da risaltarne i più brillanti risultati terapeutici in seguito alla splenectomia, che, se non abolisce del tutto, certamente modifica profondamente l'andamento della iperemolisi. (Accenniamo qui per incidenza che espressioni emosiderotiche intense ma di tutt'altra origine, senza note iperemolitiche, si osservano nella cosiddetta splenogranulomatosi siderotica (Gamna), dove il fenomeno di iperpessia emosiderinica è secondario a processi granulomatoso-fibrosclerotici di tipo Bantiano con diffuse emorragie interstiziali nel perenchima splenico).

La cute in ogni modo in queste gravi sindromi ittero-emolitiche (con diversi quadri epatosplenomegalici) non interviene che in via affatto secondaria (sebbene di un notevole interesse dal lato diagnostico) e la modificazione del suo colore è legata doppiamente ai prodotti della emolisi, dovendosi in parte (minore) all'accumulo di preparati ferruginosi, in parte (maggiore) alla bilirubina circolante in eccesso per alterata bilinogenesi, pure secondaria all'azione metabolizzante reticuloistiocitaria sui derivati non ferruginosi della emoglobina. Quel che più importa è che la « imbibizione » cutanea da parte di tali sostanze è essenzialmente interstiziale nè si accompagna a particolari segni di iperplasia reattiva degli elementi emoistioblastici; solo piccoli granuli di pigmento si rinvencono nell'interno degli endoteli e dei fibroblasti o, accanto ai granuli di melanina, dentro ai cromatoforesi e dentro alle cellule melanoblastiche epidermiche, alcuni anche dentro alle cellule delle ghiandole sudorifere. Ciò dipende, in parte, dalla esiguità del materiale che viene « elettivamente » fissato nel derma, in questo caso, come anche per esempio in altre sindromi eritrolitiche (anemia perniosa, malaria); mentre sono invece molto manifeste le partecipazioni, sia pure di carattere secondario, del S.R.I. cutaneo alle emocromatosi, in occasione di una forte carica di materiale ematico, come avviene in alcune sindromi generali, ma soprattutto in molte sindromi cutanee, sia che si tratti di pigmento con ferro libero, facilmente dimostrabile, sia che questo sia mescolato a pigmenti con ferro combinato, difficilmente dimostrabile (emosiderina ed

emofuscina, pigmento ocra e bruno, probabilmente sale ferrico e sale ferroso). A parte i problemi complessi e tuttora imperfettamente risolti sulla origine della emosiderina ed emofuscina dal gruppo prostetico ferruginoso dell'emoglobina in relazione colla sua messa in libertà dagli eritrociti, rimane fermo il criterio che *è necessario l'intervento attivo specifico di elementi tissurali per arrivare alla emosiderosi*, che si verifica solo in alcuni casi di eritrolisi, sia generale che locale. Per la cute il problema delle siderosi si complica incrociandosi con quello della melanosì; poichè, anche a non voler ammettere stretti rapporti genetici tra pigmenti ematici e melanina, si osservano talora affiancate e variamente combinate sideroderma e iperproduzione melanotica, così come spesso si osservano stati di dissociazione e di apparente antagonismo tra l'una e l'altra. Inoltre il sistema cellulare endotelio-periteliale-cromatoforico-melanoblastico (sincizio trofico Borrel; rete trofica Masson-Pautrier) appare più o meno chiaramente la sede di origine e di sviluppo della siderosi e della melanosì, se pure con modalità, significato e finalità diverse; essendo, tra l'altro, la melanogenesi cutanea una attività di normale biochimismo specifico, espressione dei rapporti tra organismo e cute e, nella cute, tra derma ed epidermide, mentre la « siderogenesi » cutanea (intesa nel senso più lato della parola) si deve considerare essenzialmente un fenomeno patologico, sempre secondario ad abnorme apporto alla cute di emosiderina preformata o di emoglobina originata da ipereritrolisi generale o locale. Questo ultimo meccanismo è evidentemente il più frequente a verificarsi in seguito a versamenti emorragici in seno alla cute, qualunque ne sia l'origine e mette in giuoco particolari attività istiocitarie con eritromacrofagocitosi ed anche elaborazione di emosiderina, quando concorrono determinati fattori biologici, a noi imperfettamente noti; è in realtà difficile ottenere sperimentalmente delle emosiderosi con caratteri paragonabili a quelle che si osservano spontaneamente in certi stati morbosi cronici e, mentre si riesce a dimostrare, con iniezioni intradermiche di sangue, o di emoglobina, combinate con altre stimolazioni, una chiara reazione reticuloistiocitaria perivasale con inclusione di granuli emosiderotici, il fenomeno si esaurisce però rapidamente senza lasciare traccia di pigmentazione. .

Un capitolo molto interessante per il dermatologo è rappresentato, come già accennammo, da una complessa partecipazione pigmentaria cutanea alla cosiddetta « emocromatosi » una sindrome tuttora oscura, a limiti mal definiti, caratterizzata, tra l'altro, da un profondo disturbo del ricambio del ferro e nella quale si deve riconoscere un pressochè universale interessamento del R.S.I., rimanendone però dubbia la natura e l'importanza primitiva o secondaria (deviata primitiva attività di elaborazione del ferro da parte del reticolo o reazione secondaria ad avvenuto accumulo di esso o più complessa alterazione del metabolismo protidico-ematico?). Sotto questo nome, intorno ad un nucleo centrale di casi colla tipica triade della polisclerosi viscerale (soprattutto epatica), della glicosuria e della iperpigmentazione cutanea, si sono raggruppati casi incompleti, atipici, probabilmente anche spuri. Nei confronti colle sindromi ittero-emolitiche e anemicosplenomegaliche, nelle quali l'alterata emocateresi domina il quadro morboso, qui, se pur si riscontra una certa labilità delle emazie e si deve ammettere un certo grado di iperemolisi, però non si può parlare di esagerata funzione emocateretica come fenomeno di primo piano, mancando uno stato anemico spiccato nè essendo presenti i segni di un aumentata funzione riproduttiva emopoietica. D'altra parte è certamente impegnato il S.R.I., nel modo più diffuso, in seguito ad una impregnazione totalitaria (fegato, milza, linfoghiandole, surreni, pancreas) delle cellule del reticolo da parte di pigmento, in parte di tipo emosiderotico (rubiginico) in parte non ferruginoso (fuscina, lipofuscina, anche melanina, a seconda delle diverse indagini). Domina il quadro una sclerosi poliviscerale (epaticopancreatica ed anche splenica e surrenale) con mescolanza di note degenerative cellulari e la risultante sindrome diabetica per lo più di grado imponente; la colorazione grigio-azzurro-nerastra o bruno-ardesiaca (bronzina), metallica della cute (omogenea, ma più intensa nelle parti scoperte, nelle zone già normalmente iperpigmentate ed anche in corrispondenza di zone traumatizzate o sede di stasi o di zone cicatriziali, talora diffusa anche alle mucose) completa il quadro clinico ed è dovuta anche essa ad una « infiltrazione » pigmentaria, comune a tutti gli altri tessuti dell'organismo. La discussione verte tuttora sulla sede anatomica di tale iperpigmen-

tazione cutanea e sulla natura delle sostanze pigmentarie, come anche sulle alterazioni constatabili in seno alla cute oltre alla presenza dei pigmenti; le ricerche esatte, ben controllate ed eseguite da tecnici, nel campo dermatologico, sono scarse e piuttosto contraddittorie. Secondo alcuni si avrebbe qui, quasi in opposizione alla emosiderosi prevalente negli organi interni, un grande accumulo di melanina, localizzata specialmente negli strati profondi dell'epidermide; secondo altri invece la melanina epidermica potrebbe essere normale od anche in quantità minore della norma, mentre si avrebbero notevoli accumuli di granuli e zolle emosideriniche nel derma, in parte a carico delle ghiandole sudorifere, in grande maggioranza però dentro alle cellule endoteliali e soprattutto dentro a quelle istiocitarie perivasali fusiformi, stellate, dendritiche, cioè con forte impegno del sistema reticolare cutaneo; potrebbe essere presente anche un altro pigmento ematico con ferro mascherato, oltre a bilirubina. Naturalmente secondo il primo modo di vedere potremmo trovarci di fronte ad una metamorfosi subita dal pigmento ematico in corrispondenza della cute e sarebbe così rimessa in discussione la vecchia questione dell'origine emoglobinica (pirrolica) della melanina; nel secondo caso invece la sezione cutanea del S.R.I. si comporterebbe alla stregua delle più importanti sezioni extracutanee immagazzinando ed eventualmente elaborando il pigmento ferruginoso. Bisogna naturalmente escludere dalle osservazioni attendibili tutte quelle che non si verificano in concomitanza con una sindrome tipica completa generale e soprattutto quelle nelle quali la cute esaminata era stata sede di processi infiammatori con alterazioni vasali più o meno gravi (stravasi sanguigni ecc.) perchè in simili circostanze la emosiderosi, pur rappresentando una peculiare tendenza tissutale verso la elaborazione endocellulare della emoglobina, sarebbe da riportarsi a fenomeni locali, indipendenti, più o meno completamente, dalle espressioni reticulo-endoteliali generali.

Allo stato attuale delle conoscenze ci sembra impossibile negare che almeno in una notevole percentuale di casi la « cirrosi diabetica » sia accompagnata anche da siderosi a carico del S.R.I. cutaneo. Completamente a parte da questa « emocromatosi cutanea secondaria a sclerosi con diabete » pare si debba collocare la

« emocromatosi essenziale melanotica della malaria cronica epato-megalica », per quanto anche qui sembri comprovata la presenza, accanto alla melanina, di pigmento ferruginoso e di altro pigmento mal noto (del tipo lipofuscina?).

I rapporti tra metabolismo generale del ferro e sistema reticolo istiocitario, molto evidenti, se pure imperfettamente definibili, nelle grandi sindromi generalizzate finora accennate, nelle quali la cute entra in giuoco sempre in secondo piano, ritornano in discussione, sotto un angolo visivo più limitato, a proposito delle emosiderosi che si sviluppano esclusivamente nella cute, in relazione con lesioni tipicamente interessanti il sistema vasale-perivasale. Le corrispondenti espressioni cliniche possono essere di tipo teleangectasico - purpuricopigmentario ed hanno allora una costante componente infiammatoria più o meno evidente, che agisce sopra un terreno di meiotragia circolatoria costituzionale o di vasculopatia acquisita generale o regionale; oppure possono essere di tipo neoproduttivo, a carico di elementi endo-perivasali. Queste ultime forme vanno trattate nel capitolo delle reticulosi di origine istiofibropoietica, perchè la emosiderosi passa in seconda linea in confronto della iperplasia e displasia cellulare specifica: nelle prime invece la proprietà di elaborare o di fissare emosiderina da parte del tessuto dermico appare una caratteristica essenziale e se vi sono segni di iperplasia reattiva reticuloistiocitaria, questa non presenta aspetti particolari e non porta alla produzione di elementi comunque specifici.

Questo gruppo di *emosiderosi circoscritte cutanee cosiddette essenziali* non è affatto omogeneo, presentando caratteri obbiettivi e subbiettivi e andamenti evolutivi notevolmente diversi; ma vi sono fattori in comune costituiti dalla alterata permeabilità delle pareti vasali alle emazie integre od all'emoglobina di emazie già disintegrate e dalla capacità di fissazione ed elaborazione intracellulare del gruppo prostetico ferruginoso con accumulo più o meno imponente, ma sempre duraturo, di emosiderina. Clinicamente variano: il grado e il tipo delle alterazioni cutanee preesistenti e dei fenomeni infiammatori concomitanti; la relativa frequenza ed imponenza delle ectasie vasali; il tipo delle lesioni parietali; la presenza o assenza di emorragie visibili; i postumi puramente

pigmentarii od anche sclero-atrofici. Istologicamente il fattore comune è uno stato di riviviscenza emoistioblastica nel senso di un movimento istiocitario perivasale con accumuli di elementi fusati-stellati-endoteliodi, talora anche di tipo gigantesco, con funzione pessica molto vivace nei confronti di granuli con prevalente reazione ferrica positiva. La istiocitosi, completata da una neoproduzione più o meno vivace e diffusa di reticulina, può essere limitata alle zone più strettamente periavventiziali colla formazione di manicotti di vario spessore; ma, soprattutto nelle classiche sedi del tessuto collageneo di tipo lasso-reticolare, quali il derma papillare e gli spazi periannessiali, si può osservare un vero intreccio di cellule con prolungamenti anastomotici colla formazione di una rete nella quale sono sospesi elementi istiocitari di vario tipo e che sembrano costituire la sede elaborativa del materiale di origine ematica e di trasporto dei prodotti di tale metabolismo interno dalle pareti dei vasi (anche gli endoteli possono caricarsi di pigmento ferruginoso) a distanza notevole ed anche, in determinati casi, verso l'epidermide di rivestimento, invasa ed attraversata dal basso all'alto da una corrente « eliminatoria » di granuli ferruginosi. Tra le *sindromi raccolte in questo gruppo di angiopatie* (prevalentemente a sede arteriolare e capillare, ma spesso anche venulare) spiccano per alcune loro caratteristiche la dermatite Schamberg-Kingery e la purpura anularis teleangectodes Majocchi; limiti meno netti si possono attribuire alla dermatite purpurico-pigmentaria di Favre-Chaix ed alla forma lichenoides purpurico-pigmentaria Gourgerot-Blum; ai margini stanno altre espressioni sintomatologiche di angiopatie senili (tipo racemoso-reticolare Sellei) o epifenomeni di dermatiti di vario tipo, più o meno purpurico-emosiderotiche, in determinate sedi o fasi dello sviluppo. La forma del Majocchi è quella che presenta meno intense reazioni reticuloistiocitarie: caratterizzata inizialmente da angectasie e da evidenti emorragie, si basa sopra alterazioni parietali dei piccoli vasi arterovenosi (di tipo endoperivascularosico), parzialmente oblitteranti, con scarsa produzione istiocitaria e talora eosinofilia locale; che potrebbe deporre, con altri dati, per una espressione allergica verso antigeni da determinarsi (tubercolari?). La forma dello Schanberg è la più ricca di produzioni reticolo

istiocitarie (fu osservata anche in relazione con emopatie sistematizzate) che si costituiscono intorno a vasi variamente colpiti da processi di tipo infiammatorio, con quadri istologici svariati (fino ad un tipo vagamente epitelioido-tubercoloide); le emorragie sono molto minute, spesso difficilmente rilevabili, con predominio della formazione pigmentario-siderotica inglobata in macrofagi ed elementi istiocitari polimorfi. La forma di Favre-Chaix, collegata molto spesso (a differenza delle precedenti), ma non necessariamente, ad un complesso varicoso di vario grado e di vario tipo è di interpretazione molto complessa in quanto che, a fianco di tipiche intense alterazioni vascolari superficiali quasi angiomatoidi con reazioni istiocitarie di tipo « granuloma emorragico e pigmentario emosiderotico con esisto sclerotico », si hanno anche espressioni di vario grado e tipo di cellulite profonda diffusa compatta, infiammatoria e idraulica, con possibilità evolutive verso forme diverse che nulla hanno a che vedere col quadro emosiderotico superficiale, il quale dovrebbe essere separato con demarcazione più netta dalle svariate anomalie acrocircolatorie che ne favoriscono la comparsa, ma non ne sono affatto la premessa indispensabile.

In appendice alle deviazioni del ricambio emoglobinico accenniamo appena a quelle in relazione col *ricambio delle porfirine*, nel quale non si è finora dimostrato che intervenga in maniera particolare il S. R. I., sebbene sia lecito pensare, anche in rapporto col reperto positivo tissurale porfirinico, che esso si trovi vivamente impegnato in alcune dermatiti di carattere allergico (come nell'Hydroa vaccini-forme), nelle quali si assiste allo scatenamento di reazioni perivasali con ritorno ad atteggiamenti istiocitari e reticolari di tipo primordiale.

b) *Ricambio melanotico.*

Indipendentemente dalle sindromi già citate, nelle quali una melanodermia cutanea può comparire come associazione di stati emosiderotici di diverso significato, si osservano stati dismelanotici cutanei circoscritti o diffusi, talvolta addirittura generalizzati, nei quali viene in discussione l'intervento del S. R. I. come fattore essenziale o collaboratore indiretto della genesi o della distribu-

zione irregolare della melanina. Il problema, già per se stesso complicato, delle variazioni parallele o dissociate o antagonistiche della melanina in seno al derma, nei cromatofori, ed in seno all'epidermide basale, nei melanoblasti, (problema che si accentra intorno al riconoscimento del sistema trofomelanico ed al valore da attribuirgli in condizioni fisiologiche e patologiche), è reso anche più difficile a risolvere dalla fondamentale incertezza sulla genesi della melanina. Se se ne ammette l'origine pirrolica il ricambio melanotico si riallaccia più strettamente a quello emoglobिनico, se invece se ne ammette una origine ossifenolica (tipo tirosinico o dopa-adrenalinico) il ricambio melanotico si riallaccia più ampiamente al ricambio protidico ed alle varie modalità di dissociazione polipeptidico-aminoacida e si comprende allora quale ripercussione abbia sulla melanogenesi ogni deviazione del metabolismo azotato sia generale sia tissurale cutaneo in rapporto coll'alterato rifornimento all'epidermide dalla sostanza madre della melanina, a parità di tutte le altre condizioni locali (reazione attuale, ossidasi ecc.).

Il problema si deve riconoscere oggi chiarito nettamente nel senso che nella cute umana, almeno dopo la nascita, la capacità di produrre melanina è riserbata alle cellule melanoblastiche intraepidermiche che si debbono ritenere di origine ectodermica. Perciò, nei riguardi del sistema reticoloistiocitario, al quale invece si possono riallacciare i cromatofori originari dermici e gli eventuali altri istiociti melanofori, la questione viene delimitata, per l'argomento che qui ci interessa, soprattutto nel senso di precisare l'importanza che esso assume nel regolare il deflusso e la distribuzione della melanina elaborata dai melanoblasti epidermici *in senso discendente* da questi ai cromatofori ed in generale in seno al derma, pure ammettendo che rimane ancora di grandissimo interesse dottrinale il problema inverso, cioè quello del probabile intervento del reticolo nella somministrazione dei materiali melanogeni alla epidermide attraverso la prospettata capacità permeabile elettiva dagli endotelii ed anche la elaborazione preliminare o fissazione di tali materiali da parte dei clasmotociti, con irregolarità o eccesso o ritardo o deficienza o impedimento dell'afflusso di essi *in senso ascendente* dal derma verso l'epidermide.

Questa via di deflusso della melanina epidermica è importante perchè vediamo frequenti fenomeni di accumulo melaninico nei seni e nelle cellule reticolari delle ghiandole linfatiche in seguito a processi diffusi cronici della cute, non solo in casi nei quali si ha una evidente melanodermia, ma anche in assenza di questa, così come vediamo mancare tale deposito melanotico nel reticolo linfoghiandolare in casi di notevole evidente iperproduzione di melanina intradermica. Debbono esistere perciò, accanto a variazioni nella capacità di produrre melanina da parte dei melanoblasti epidermici, anche variazioni molto notevoli sia nella capacità di fissarsi o accumularsi della melanina nell'interno delle cellule stesse produttrici e delle cellule epiteliali alle quali viene da queste fornita, sia nella tendenza dell'epidermide a cederla alle cellule dermiche melanofore (maggior o minore incontinenza pigmentaria), sia infine nel circolo intradermico melaninico, derivandone i più *svariati quadri nella distribuzione della melanina rispettivamente nell'epidermide e nelle strutture reticolari dermiche*. Ricordiamo a questo proposito come i due metodi principali di dimostrazione dello sviluppo delle melanogenesi, cioè quello della dopa-reazione e quello delle impregnazioni argentiche, ci permettano di differenziare gli elementi dotati di capacità melanogenetica da quelli più o meno ricchi di melanina, ma privi di tale attività, avendosi solo nei primi una reazione dopapositiva, che nei secondi manca, mentre in tutti e due i casi si hanno precipitazioni argentiche (non strettamente specifiche), che ci dimostrano la presenza di finissimi depositi granulari di pigmento definitivamente costituito. Istiociti melanofori polimorfi e cellule ramificate melanoblastiche dimostrano coll'argento le loro più delicate e complesse figure colle relative anastomosi ed espansioni di attacco verso altre cellule epiteliali (non melanoblastiche, ma in parte pare depositarie di melanina) e connettivali (parietali), mentre colla dopareazione solo una parte della struttura dei soli elementi melanoblastici viene messa in evidenza, quella ricca di «ossidasi», non quella già occupata da melanina. Con questi metodi perciò e con altri atti a rilevare le particolarità dei S.R.I. (Krall, Jolly, Masson, Hudelo, de Rio Hortega, Bielchowski) si riesce, caso per caso, a precisare lo stato della cosiddetta catena trofomelanica dermoepidemica ed a valutare lo

stato di partecipazione clasmatotitaria ai processi di spostamento e di accumulo della melanina.

Tralasciando tutte le dermatosi nelle quali, per un meccanismo di origine generale o locale, si ha una vera e propria iperproduzione, fissazione ed eliminazione esterna della melanina dentro all'epidermide senza melanosi dermica (vedremo che in alcuni casi ciò si accompagna, come nell'urticaria pigmentosa, ad un processo iperplastico reticoloistiocitario caratteristico, senza passaggio della melanina nel derma), accenneremo ad alcuni aspetti di *esaltata melanofovia dermica* nella quale si può riconoscere una partecipazione anatomofunzionale del S. R. I. nel senso di *iperperissia granulomelanotica*. In alcuni casi si ha un parallelismo tra ipermelanogenesi epidermica e abbondanza di accumulo melanotico dermico, in altri casi si ha una netta dissociazione con prevalenza assoluta della fissazione melanotica istiocitaria; e ciò può avvenire sia in presenza e apparentemente in conseguenza di fenomeni di più o meno intensa reazione diffusa reticolare dermica oppure in assenza o quasi di tali reazioni. Quando sono presenti questi impegni del S. R. I. si possono avere talora sindromi diffuse e generalizzate cutanee, accompagnate anche da alterazioni a carico di stazioni importanti viscerali del sistema (casi di *vere reticuloendoteliosi cutanee con melanoderma*, che rientrano in altro capitolo, quello delle *iperplasie sistematizzate istiofibrocitarie*); oppure si possono osservare processi più circoscritti e di carattere meno specifico, così da rientrare nell'ambito di reazioni reticolari croniche regionali, il che è il caso più frequente.

La cellula tipica risultante dal processo di stimolazione melanofagica è il cromatoforo o melanocita, che deriva direttamente dall'emoistioblasta avventiziale o forse anche indirettamente attraverso il fibroblasto, funzionalmente fissato in questa direzione: è una cellula che ha conservato solo entro limiti modesti la proprietà pirrolofila e che, morfologicamente, ha una tipica struttura ovale - arboriforme, con un nucleo ovale piuttosto voluminoso, con evidenti nucleoli ed una zona protoplasmatica perinucleare povera o del tutto priva di contenuto melanotico, mentre le parti del protoplasma più lontane dal nucleo e soprattutto i prolungamenti irregolarmente ramificati, angolosi, talvolta molto lunghi, sono

più o meno inzeppati di granuli, zolle, bastoncini, piccoli filamenti di una sostanza che dà tutte le reazioni della melanina e che si rivela egregiamente, se non specificamente, colla impregnazione argentina, mentre è dopanegativa.

La sede di tali elementi è tale, nelle zone papillari, da costituire una trama reticolare irregolare tesa tra basale epidermica e pareti capillari; nella zona sottopapillare e nel derma medio è nettamente perivasale, talvolta fasciando questi elementi in modo quasi continuo e per lunghi tratti i vasi di piccolo o medio calibro, mentre poi nel caso di notevole loro iperplasia essi si ritrovano in accumuli e striscie irregolari anche a distanza dai vasi; in ogni modo è però evidentissimo sempre un rapporto di continuità genetica e topografica tra clasmotociti e melanofori.

Dal punto di vista morfologico genetico e topografico il più tipico cromatoforoma è rappresentato dal *nevo blu* (ed anche dalle macchie mongoliche) *non però funzionalmente* in confronto col normale cromatoforo, perchè in questi residui evolutivi filogenetici delle stazioni pigmentoformatrici mesenchimali di animali inferiori si conserva ancora nell'uomo adulto, più o meno sviluppata, una capacità potenziale melanogenetica, come è rivelata da una diffusa o parziale positività della dopareazione. Questa stessa reazione permette di attribuire ad una gran parte delle cellule costitutive dei nevi cellulari pigmentati una attività melanoblastica, deponendo, secondo un criterio ora predominante, per la origine ectodermica di tali elementi; è certo però che, pur ammettendo esatto tale modo di vedere, si deve riconoscere che il problema non è del tutto risolto nel senso di escludere una partecipazione del reticolo alla struttura complessa dei nevi pigmentati, sia perchè in seno ad essi vi sono sicuramente anche degli istiociti melanofori, facenti parte di una rete diffusa di trasporto della melanina attraverso il sistema dermo-epidermico, sia perchè si osservano spesso delle teche a canestro o tubolari costituite da elementi stellati-dendri-formi ricchi di pigmento, racchiudenti cordoni di cellule nevice non pigmentate, elementi che per la loro morfologia e per il modo di reagire alla dopa, soprattutto in pieno derma, si dovrebbero attribuire al gruppo dei melanofori e non al gruppo dei melanoblasti. D'altra parte lo stesso argomento della positività della

dopareazione nelle cellule del nevo blu, in alcune cellule dei nevi pigmentati e nei melanoblasti intrabasali potrebbe essere addotto a sostegno della origine unica mesodermica di tutti questi elementi con ulteriore dissociazione e antagonismo funzionale secondo la sede e la evoluzione biologica ulteriore. Probabilmente iperplasia-iperperessia melanica reticoloistiocitaria e ipermelanogenesi ectodermica si mescolano in vario grado nella complessa costituzione sia dei nevi melanotici sia dei blastomi che ad essi si riconnettono (dai cromatoforomi ai melanomi ecto-mesodermici).

Una probabile anomalia funzionale congenita nel ricambio e nel trasporto delle melanina entra in giuoco nel meccanismo della *distopia melanotica* che si verifica in alcune forme tra loro affini, ma non sovrapponibili, note coi nomi di melanosi degenerativa dermica (Siemens) e di incontinentia pigmenti (Sulzberger-Bloch), familiarien Chromatophorennævus (Naegeli), Melanoblastosi cutis systematizata (Carol-Bour) sindromi miste dermoepidermiche displastico-regressive, nelle quali la melanina abbandona più o meno completamente la sede di origine epidemica per « cadere » nel derma dove è caratteristica la presenza di una grande quantità di melanoforesi in gruppetti od accumuli o striscie a sede perivascolare. Distopie svariate melanotiche con evidente stato di iperperessia melanica da parte di elementi del reticolo si osservano in relazione con stati tossico-irritativi per stimolazioni complesse fisico-chimiche diverse: ricorderemo il gruppo delle cosiddette melanosi da guerra (tipo Riehl; tipo lichenoides Hoffmann-Habermann) (da oli minerali, composti benzoilici su terreno disvitaminosico) nelle quali, in contrapposizione con scarso o addirittura deficiente accumulo di melanina negli strati profondi dell'epidermide, si ha una grande ricchezza di cellule ramosse dermiche isolate ed a gruppi anche notevoli, per lo più a sede perivasale, cariche di granuli ed anche zolle melaniniche; il fenomeno si accompagna a processi di tipo infiammatorio-degenerativo (aumento parallelo dei mastociti) e si ritrovano granuli melanici anche negli endoteli. Molto affini sono i reperti classici dalla melanosi arsenicale (professionale, tossica accidentale, medicamentosa) nella quale è caratteristico l'accumulo di forti quantità di « un pigmento del gruppo della melanina » dentro a voluminosi istiociti riccamente

ramificati isolati o raccolti in gruppi, nelle zone papillari o sottopapillari, secondo una distribuzione che segue da vicino quella delle corrispondenti reti vasali; il pigmento, in fini granuli, si riscontra anche sempre, in piccole quantità, nell'interno delle cellule endoteliali dei vasi dilatati e spesso colpiti da processi proliferativi e regressivi; granuli melaninici sono stati osservati anche nell'interno dei mastociti perivasali, più o meno numerosi. Il meccanismo di queste « *dismelanosi* » che interessano tutto il sistema reticolare dermico è certo complesso, entrando in giuoco l'azione stimolante diretta o indiretta (catabolica, fotosensibilizzante?) delle sostanze tossiche sia sulla melanogenesi stessa intraepidermica, sia sulla iperattività fissatrice e forse elaboratrice della melanina o delle sostanze promelanotiche da parte degli endoteli e delle cellule avventiziali, sia sulla funzione convogliatrice di esse dall'epidermide al sistema reticolare (e viceversa?).

Probabilmente i fenomeni degenerativi che intervengono in questi casi a carico dei tessuti colpiti possono entrare per la loro parte nella genesi del processo, fornendo una quantità notevolissima di prodotti di scissione utili alla ricostruzione della molecola melaninica; però questo non può spiegare che un lato della questione, essendovi distruzione di tessuti molto più gravi e diffuse senza esito in melanodermia. Nello stesso modo vediamo verificarsi profonde differenze nel metabolismo melanotico di fronte ai diversi stimoli tossici di natura infettiva; le tossine sifilitiche sono molto spesso in causa nel determinismo di *dismelanosi* con partecipazione diffusa ed intensa del sistema reticolare, che è d'altra parte sede elettiva delle reazioni istiocitarie polimorfe *treponemiche*; ricchezza di cromatoforesi disposti a manicotto intorno ai vasi si osserva tipicamente nel decorso e negli esiti di processi luetici, talora con parallelismo, talora con apparente dissociazione nei confronti della melanogenesi epidermica. Si deve pensare che la deviazione nel ricambio melaninico sia qui essenzialmente tissurale locale, mentre in altri casi il meccanismo è più complesso ed in rapporto con fenomeni generali; esempio tipico si ha nella malaria, che, nelle forme croniche e con grave interessamento epatosplenico, fornisce un quadro classico di melanodermia dermica con sovrapposizione di siderosi e melanosi vera e di una deposizione endotelio-avventiziale di un

pigmento *sui generis*, forse lipoideò, forse contenente ferro molto mascherato.

Altri esempi di distopie melaniniche con evidente iper-fissazione granulopessica da parte di numerosi e molto sviluppati melanofori si osservano in dermatosi reattivo-iperplastiche miste dermo-epidermiche di discussa natura infettiva, quali il lichen ruber ed il pemfigo vegetante. Nel lichen si ha una ipermelanogenesi epidermica che fa parte integrale del processo iperplastico ectodermico ed una precoce intensa e duratura impregnazione istiocitaria dermica da parte di melanina che inzeppa fittamente grossi melanofori dendriformi distribuiti intorno alla rete vasale, colpita da vivaci processi reattivi con note iperplastico-degenerative; può darsi che il sistema periferico sensitivo-trofoneurotico abbia una parte notevole nel determinismo di questo quadro « *dismelanotico funzionale* » che si sviluppa parallelamente alla sindrome « *infiammatoria* » e si distribuisce lungo tutta la catena degli elementi di saldatura biotrofica dermoepidermica. Nel pemfigo vegetante si hanno note non dissimili nel senso che anche qui i processi iperplastici ectodermici e quelli reattivi reticolari (cosiddetta infiammazione perivasale) sono accompagnati da esagerazione della produzione della melanina e da iperpeppia melanofora dermica imponenti e molto durature (« *bloccaggio melanoidico del reticolo papillare-sottopapillare* »).

Rimangono oscuri i rapporti tra sintomatologia dismelanotica cutanea e alterazioni del sistema reticolo-istiocitario extracutaneo, che potrebbe intervenire primitivamente o secondariamente con speciali deviazioni dei ricambi ricollegantisi con quello protidico-melanogenetico. Vedremo una « caduta » tipica intradermica della melanina anche in corrispondenza dei focolai amiloidosici.

In appendice al ricambio melanotico accennano alla « *ocronosi cutanea* », imbibizione dei tessuti mesenchimali, perivasali, più o meno in preda a ialinizzazione (senza speciali localizzazioni intracellulari?), da parte di un pigmento *sui generis*, con probabile affinità colla melanina e colla lipofusina, e derivante (per stati alcaptonurici del gruppo delle diatesi aminoacide) dall'azione di speciali enzimi sull'acido omogentisico (da avvicinarsi all'azione fermentativa tirosinasi che determina il passaggio dalla promelanina alla melanina).

I rapporti tra sindromi amiloidosiche e sistema reticuloistiocitario sono molto discussi, anche prendendo in considerazione la « amiloidosi », come sindrome generalizzata, grave affezione regressiva con predilezione per determinati organi (milza, fegato, surrene, rene, intestino) in relazione per lo più a processi diffusi cronici suppurativi; si afferma che una ancora maggior ragione vi è per escludere tali rapporti nel caso di amiloidosi localizzate primitivamente alla cute. Crediamo non si possa stabilire una demarcazione assoluta tra forme generalizzate e forme localizzate, dato che anche la cute può partecipare al processo diffuso, dato che vi sono forme di passaggio con localizzazioni cutanee e parziali localizzazioni in sedi generalmente risparmiate nelle forme generalizzate e dato che non è ben chiarito fin dove si debba parlare di infiltrazione o di degenerazione come causa della deposizione intratissurale delle sostanze amiloidosiche.

Piuttosto sarebbe interessante stabilire se l'amiloidosi cutanea accompagnata da manifestazioni cliniche caratteristiche sia l'effetto o la causa delle espressioni dermoepidermiche o se tanto queste quanto l'amiloidosi ritrovino la loro causa comune in fattori generali finora non chiariti. Nella amiloidosi generalizzata tipica con reperto anche di amiloidosi cutanea (Königstein) si può avere tale reperto in cute apparentemente normale oppure in corrispondenza di formazioni micronodulari lisce traslucide talora lichenoidi molto numerose e diffuse; pure formazioni nodulari isolate o agminate o stati sclerodermoidi si osservano nelle forme atipiche sistematiche (Lubarsch) con sedi extracutanee soprattutto muscolari; le manifestazioni poi più caratteristiche e molto ben conosciute della *amiloidosi cutanea* (*apparentemente primitiva*) e *isolata* (Guttmann) si presentano essenzialmente col tipo della « lichenificazione » papulo-nodulare e col tipo prurigo-simile, accompagnate quasi sempre da intenso prurito (lichen amyloidosicus). Vi è poi un gruppo di diffuse o localizzate espressioni amiloidosiche a carico della cute senile o in relazione di processi eminentemente senili (per esempio cheratosi senile). Il quadro clinico, pur non essendo sempre uniforme, è essenzialmente di tipo papuloide neurodermitico; le reazioni cromatiche

che contraddistinguono le sostanze amiloidosiche non sono sempre tutte positive (sovrattutto inconstanti le reazioni iodiche); riesce ordinariamente negativa la prova di Bennhold per via generale mentre sulle sezioni si hanno spesso colorazioni positive col rosso Congo; sono costanti il reperto « amiloidosico » a carico dei fasci collageni (zolle, blocchi, striscie), la scomparsa dell'elastico, la presenza di stati reattivi istiocitari perivasali nelle zone colpite dal processo amiloidosico; è frequente la presenza precoce di amiloide nella parete dei piccoli vasi regionali. È frequentissimo il reperto di una ipopigmentazione basale epidermica e la presenza invece di abbondanti cromatofori dermici carichi di melanina in corrispondenza delle zone di maggiore accumulo di amiloide, mentre una ipermelanogenesi vivace si osserva nelle zone liminari; altro referto tipico in relazione col processo amiloidosico è una raccolta molto cospicua di mastociti (reticolo mastocitico periamiloidosico). Si tratta perciò di un complesso insieme di espressioni anatomo-funzionali dermoepidermiche (delle quali è finora difficile stabilire la evoluzione cronologica) che occupano le zone più attive del ricambio nel metabolismo cutaneo (papille e strato sottopapillare) con necessaria partecipazione della rete vasale, di tipo reattivo-regressivo, senza però note di iperplasia specifica istiocitaria. Tralasciando ogni discussione sulla presenza o meno dell'acido condroitinsolforico nel gruppo prostetico delle amiloidi cutanee, è certo che tale gruppo è molto saldamente unito alla proteina-base in questi glicoproteidi mucoidi che hanno una notevole importanza nel ricambio delle sostanze costitutive dei mesenchimi ed è particolarmente interessante che questi protidi rappresentino entità biologiche ben definite, capaci di provocare come tali fenomeni di ipersensibilità specifica. Quando ricordiamo che le *manifestazioni tipiche cutanee sono di tipo allergico* (liche-nificazione, prurigo) vien fatto di pensare che si tratti di espressioni a focolaio in relazione colla azione preparante e scatenante di queste proteine eterologhe, provenienti forse da focolai lontani di produzione e fissatesi poi in sede di « scoppio » iperergico recidivante subacuto o cronico; il sistema reticolare reagirebbe qui come nei casi di disfunzione passiva di fronte a colloidali eterogenei e sarebbe poi travolto insieme col mesenchima di sostegno

dalla invasione del materiale precipitante. È da ricordare una fine reazione fibrillare argentofila che costituisce una trama complessa in seno ai focolai amiloidosici.

RETICULO-
ISTIOCITOSI
CUTANEE.

B) *Reticuloistioticosi di origine istiofibro poietica istiofibropoietica ed istioemopoietica.*

È il gruppo più importante tra le vere e proprie reticolo-istioticosi, ricco di forme genuine e di forme miste, sempre con prevalenza netta di un tipo morfologico cellulare; le espressioni cliniche, in focolai unici o molteplici, presentano caratteri ora iperplastici puri, ora displastico-blastomatoide e hanno tendenza o ad una unica o prevalente fissazione in determinate stazioni del reticolo (per esempio anche alla cute) oppure alla invasione sistematica di molte o di tutte le stazioni, con più o meno manifeste ripercussioni sulla formula ematica. Si tratta perciò di un insieme di forme molto diverse per significato anatomoclinico, con passaggio graduale da tipi tra loro molto affini fino ad arrivare a zone estreme fra loro molto distanti, dal nodulo circoscritto e benigno alle sindromi universali maligne; ogni classificazione è necessariamente imperfetta o artificiosa, mancando sicuri criteri eziopatogenetici. Crediamo che, specialmente dal punto di vista dermatologico, la distinzione nei due sottogruppi di forme istiofibropoietiche e istioemopoietiche possa avere un notevole valore perchè richiama nettamente il criterio differenziale tra processi localizzati alla stazione reticoloistiotocitaria del mesenchima cutaneo o reticolobase periferico, e processi nei quali tale stazione non è che una delle molte colpite in vario ordine di tempo, con caratteristiche di sindrome sistematica emopoietica. Vi sono naturalmente fra l'uno e l'altro sottogruppo delle forme di passaggio, così come ve ne sono tra le espressioni istioemopoietiche di tipo cito-mono-morfo, e le espressioni del grande gruppo del tipo citopolimorfo. Nel primo sottogruppo è più manifesto il tipo clinico neoproduttivo mentre nel secondo, pur essendo la neoformazione cellulare alla base di ogni processo, il tipo « tumorale » può apparire meno manifesto per la grande diffusione in superficie delle alterazioni istiotocitarie; è sempre poi

estremamente difficile segnare una netta demarcazione tra processi idiopatici essenziali primitivi e processi reattivi reticolari a stimoli diversi.

1° *Reticuloistiocitosi di tipo istiofibroipoietico.*

Si tratta essenzialmente di neoformazioni circoscritte, a tipo di papula-placca-nodulo-nodo, talora uniche, per lo più multiple, spesso numerosissime, costituite da accumuli più o meno puri ed omogenei di elementi che, originatisi dall'emoistioblasto, assumono, aspetti e funzioni diverse, in alcuni casi conservando caratteristiche più o meno spiccate proprie dalla cellula-madre, in altri casi invece differenziandosi, in modo da acquistare aspetti ed attitudini definitive irreversibili, cioè senza possibilità di ulteriore evoluzione né di ritorni a stadi più giovanili. Nel caso nel quale gli elementi rappresentano differenziazioni degli emoistioblasti per inclusioni od elaborazione di materiale vario ci troviamo di fronte a processi che si avvicinano, entro certi limiti, a quelli studiati come dipendenti da alterazioni metaboliche, che qui sono per lo più locali, regionali e indipendenti, almeno apparentemente, da deviazioni generali del ricambio: negli altri casi si hanno aspetti più strettamente neoproduttivi con possibilità evolutiva anche verso veri blastomi.

Tra le forme a tipo cellulare fisso, irreversibile, comprendiamo i mastocitomi, i plasmocitomi, gli eosinofiliomi ed in parte anche i linfocitomi; tra le forme con tipi cellulari che conservano evidenti caratteri istiocitari funzionali ed evolutivi comprendiamo gli « istiocitomi » propriamente detti, con passaggio da una parte verso le ipergranulopessie lipoidosiche o siderosiche e dall'altra verso fibrocitomi fibrosarcomi, fibroendotelioomi circoscritti disseminati; quest'ultimo tipo, quando assume il carattere di sindrome diffusa extracutanea, si ricollega direttamente col gruppo delle reticuloendoteliosi sistemiche.

a) *Mastocitomi.* — L'esempio più classico ci è dato dalla struttura omogenea degli elementi della malattia di Nettleship (o urticaria pigmentosa o mastocitoma pigmentario urticariante o urticaria

papulosa xanthelasmaidea); si tratta qui di accumuli più o meno compatti, che occupano, con un disegno a striscie reticolari, tutto il derma papillare, sottopapillare e medio, costituiti in prevalenza grandissima da cellule istiocitarie cariche di granuli basofili metacromatici. Questo è il fatto saliente; sia che ci troviamo di fronte alla forma purissima di Unna, sia che, come nel tipo Rona-Jadasohn, vi sia una certa mescolanza di altri elementi istiocitari, insieme coi mastociti; sia che si tratti delle forme infantili, precocissime o precoci oppure si tratti di quelle a comparsa più o meno tardiva. Ora, sia che le cellule cariche di granuli metacromatici abbiano una forma nettamente cubico-polygonale, nevico-epitelioidea-endotelioide, a contorni netti con nucleo piuttosto voluminoso, centrale, tondo, molto basofilo in seno ad un protoplasma spugnoso (tipo cellula lipidifera) oppure che tali cellule abbiano una forma fusata, a contorni irregolari sfrangiati, o ramosa, bizzarra, con nucleo piuttosto piccolo, ovoidale, allungato in seno ad un protoplasma grossolanamente granuloso, a zolle, la derivazione di questi diversi elementi a granuli metacromatici è sempre chiarissimamente emoistioblastica e se ne può seguire passo passo la evoluzione dall'avventizia fino a notevole distanza da questa per apposizione di striscie e cordoni cellulari affiancati, sinuosi e talora ravvolti a spirale, tanto più ammassati e accollati quanto più si allontanano dai vasi, costituenti allora accumuli pieni con scarsissimo tessuto fibrillare reticolato. La metacromasia dei granuli inclusi può essere intensa e facilmente dimostrabile in tutti gli elementi, ma può essere anche limitata ad una parte solo del materiale incluso o ad una aliquota più o meno alta delle cellule degli accumuli papuloso-nodulari; vi sono anche forme evolutive e degenerative dei mastociti che possono far variare da caso a caso il reperto in singoli periodi di sviluppo od in singoli settori della neoproduzione; ma queste variazioni nulla tolgono alla tipicità del processo nel suo insieme. In molti di questi elementi, accanto ai granuli metacromatici, si osservano frequentemente granuli e goccioline di sostanze grasse, e di lipoidi diversi, come anche di composti lipo-proteinici; tale reperto si può avere anche negli interstizi tra le cellule ed il tessuto di sostegno e si possono mettere in evidenza goccioline lipoidee nelle pareti dei vasi (endoteli, clasma-

tociti) e nelle cellule ramificate dello strato basale epidermico. Data la nostra incerta conoscenza sulla origine e sulla natura dei granuli metacromatici (affinità colla eparina ?) non è possibile attribuire un significato particolare alla loro presenza in grandi ammassi in una sindrome clinica caratterizzata da una particolare reattività cutanea di tipo urticariante; si pensa ad uno stato iperergico, ricollegato con deviazioni metaboliche nelle quali le funzioni epatiche siano particolarmente compromesse; si tratta certamente di una *espressione di natura costituzionale chemioneurotica (nevoide funzionale)* da avvicinarsi forse a quella che sta alla base delle dislipidosi.

Vi sono d'altra parte qui anche manifestazioni di turbato metabolismo protidico (tissurale ?) come lo dimostra la ipermelanogenesi basale epidermica; vi sono ancora, come già accennammo, accanto a sindromi mastocitiche pure, sia espressioni di lipoidosi extracellulari o intracellulari, che fiancheggiano, forse come alterazione secondaria, la formazione degli ammassi granulo-metacromatici, sia espressioni reattive istiocitarie polimorfe, con prevalenza di accumuli di elementi eosinofili, che potrebbero rientrare nel quadro di un processo allergico (pomfi e bolle nelle forme infantili).

I dati finora raccolti nei riguardi di alterazioni sistemiche omologhe diffuse in stazioni importanti reticolari extracutanee (milza e fegato) sono molto limitati, incerti e di dubbia interpretazione; il quadro ematologico con linfocitosi o con presenza di elementi indicanti stati reattivi mieloidi (a parte le profonde differenze che dividono i mastociti dai mastgranulociti e loro antenati) così come le iperplasie linfo-ghiandolari sono pure reperti troppo scarsi e contraddittori per poter appoggiare sicuramente una concezione sistematica «ematodermica» dell'affezione, che rimane per ora nell'ambito di una specifica *istiocitosi granulo-metacromatica a carico del sistema reticolare cutaneo, sullo sfondo costituzionale iperergico.*

b) *Plasmocitomi.* — Neoformazioni per lo più ben circoscritte, uniche o molteplici, di tipo nodulare o infiltrativo diffuso, costituite da ammassi compatti e pressochè puri di cellule aventi i tipici e completi caratteri protoplasmatici (iperbasofilia, agranulia, spazio chiaro perinucleare a cappuccio) e nucleari (cromatina in

pochi grossi massi disposti a ruota) dei plasmociti sono state descritte con discreta frequenza a carico delle cute e delle mucose adiacenti (congiuntivali, genitali, oro-faringo-laringee) ed anche a carico dei genitali interni femminili, delle tonsille, della pleura. Mentre in alcuni casi si è autorizzati a parlare di forme infiammatorie croniche di varia natura più o meno accertata, in altri casi il quadro rimane di più difficile interpretazione; pur mantenendo come molto probabile il criterio generale di espressioni reattive, si deve ammettere una *modalità speciale di iperplasia istiocitaria* diretta verso un tipo unico evolutivo cellulare che si mantiene durante tutto lo sviluppo delle manifestazioni cliniche. La struttura addensata, fitta, a cordoni e fascie, strettamente addossate alle pareti capillari ed in diretta derivazione dalle cellule avventiziali ci obbliga a definire queste neoformazioni come focolai emoistoblastici realmente (o solo apparentemente) localizzate nella zona colpita, *espressioni di riviviscenza in direzione plasmocitaria di strutture avventiziali a potenzialità evolutiva molteplice*. Questi focolai, si riallacciano da una parte alle piccole stazioni plasmocitarie perivasali che si rinvengono nei mesenchimi normali, dall'altra parte alle formazioni nettamente patologiche a struttura plasmocitaria, con tendenza alle disseminazioni nel midollo osseo (cosiddetti mielomi plasmocellulari) nelle ghiandole linfatiche, nelle tonsille nella milza, nel tubo gastroenterico, descritte in numerosi casi come espressioni unicentriche o pluricentriche iperplastico-displastico-blastomatoso (fibroplasmocitomi, plasmosarcomi), talora anche come schietta sindrome leucemica plasmocellulare. I reperti cutaneo-mucosi più facilmente osservabili clinicamente e più precisamente controllabili istologicamente lasciano adito a pensare che in realtà anche in organi o tessuti profondi si verifichi, molto più spesso di quello che si creda, la formazione di plasmocitomi a prevalente origine emoistoblastica; focolai più o meno circoscritti di iperplasia reticoloistiocitaria con direzione unica irreversibile.

c) *Eosinofili*. — La sicura origine istiocitaria di elementi col protoplasma carico di granulazioni acidofile si accorda bene col frequente reperto di tali cellule in relazione con stati reattivo-iperplastici del reticolo; in alcuni processi di tipo citopolimorfo,

a struttura reticuloistiocitaria granulomatoide, tale reperto entra in scena con maggiore o minore intensità (granuloma maligno, granuloma « fungoide ») ma sempre come elemento secondario, espressione di uno dei diversi aspetti del processo anatomico; anche in certe fasi evolutive di reticulo istiocitosi da alterato metabolismo lipidico, tipo H. S. C., la reazione comprende anche questo tipo citologico. Vi è poi una sindrome di origine istiocitaria, che, per quanto non rigidamente monomorfa, si distingue nettamente per una prevalenza assoluta di cellule granulo-acidofile, in gran parte sicuramente istiocitarie, in seno al tessuto neoformato, che si deve ritenere di non dubbia struttura reticolare; è il cosiddetto *granuloma eosinofilo*, ormai di sicura conoscenza clinica ed istologica seppure mal precisabile nei suoi rapporti con altre sindromi della patologia umana (granulomatosi maligne o benigne) od animali (cosiddetto sifiloide del gatto). Alle caratteristiche anatomiche esteriori (forme nodulari, a placca, neoplastiformi, a sede cutaneo-mucosa con predilezione per le zone peri-orifizi, ma senza esclusione di altra topografia, con caratteri iperproduttivo-vegetante-ulcerativi, talora, in corrispondenza dei contorni anogenitali, con aspetti elefantiasiformi, a lenta evoluzione e nel complesso piuttosto benigno, senza accompagnamento di prurito) non corrispondono segni generali importanti tipici e costanti; talora assenza di febbre, tal'altra rialzi termici senza caratteri peculiari, non adeno-epato-splenomegalia o di grado leggero o senza note specifiche; non reperti ematologici importanti nè costanti, essendo estremamente variabile anche la eosinofilia; notevole solo la grande frequenza di una spiccata iperergia verso antigeni tubercolari di ceppo umano e bovino. L'istologia dimostra la presenza di un denso accumulo di elementi in una trama reticolare che prende stretti rapporti con le pareti vasali; note evidenti di iperplasia reticolare con tendenza alla produzione di svariati tipi cellulari: plasmociti, linfo-monociti istiodi, talora cellule epitelioidi con qualche cellula gigante, senza caratteri specifici, e soprattutto intensa produzione di eosinofili che in parte almeno mantengono chiare note di genesi istiocitaria. La etiologia, probabilmente infettiva, è del tutto oscura; gli avvicinamenti, volta a volta, al linfogranuloma maligno, al granuloma fungoide, al granuloma proa-

denitico inguinale, si basano puramente sopra una certa comunanza di alcuni caratteri, ma non permettono alcuna classazione all'in fuori di quella generica citologica di reticuloistiocitosi con prevalenza eosinofila.

Ricordiamo qui che anche in alcuni grandi dermatosi di tipo produttivo con evidente partecipazione reticuloistiocitaria, quale il pemfigo vegetante, si ha un tipico predominio degli eosinofili in parte istiodi, nel quadro, citologico dermico.

d) *Linfocitomi*. — Sotto questo nome sono state descritte particolari formazioni cutanee nodulari solide, per lo più a superficie integra, quasi sempre di piccolo volume, uniche od in scarso numero, ad andamento lento ed in complesso benigno, non accompagnate da adenopatie, nè da risentimenti ematologici caratteristici, costituite, salvo differenze non essenziali da caso a caso, da accumuli intradermici di cellule prevalentemente di tipo « linfocitoide » o « monocitoide », distribuiti nella trama di un reticolo più o meno delicato, con vasi ben conservati, a parete in stato reattivo-iperplastico, che sembrano costituire i centri genetici del processo neoproduttivo; spesso si hanno abbondanti elementi di tipo istioide-endotelioidi; altre volte sono descritte formazioni a tipo di centro germinativo linfoblastoide. Purtroppo mancano studi accurati e definitivi sulla fine struttura degli elementi descritti piuttosto genericamente come « linfocitoidi o monocitoidi »; solo una ricerca metodica e molto delicata potrebbe confermare un'origine istioide di queste cellule, facendo allora accettare senz'altro il processo come di origine endoteliare-reticolare, come alcuni vorrebbero, mentre altri parlano della reviviscenza di focolai embrionali, linfoidi, analoghi a quelli ghiandolari.

Si tratterebbe in ogni modo di espressioni a focolaio tessurale ed essendo oggi pacificamente ammessa la possibilità di derivazione degli elementi di tipo linfocitico anche direttamente dagli emoistioblasti, senza passare attraverso la trafila emocitoblasto linfoide-linfoblasto, il processo s'inquadrerebbe perfettamente in una *emoistioblastosi ad evoluzione monomorfa linfocitoide*. La forma, clinicamente di rilievo modesto e notevole soprattutto per la spiccata sensibilità verso le cure arsenicali, acquista invece, come ben

si comprende, un valore dottrinale di primo piano nel quadro generale delle istiocitosi essenziali o reattive circoscritte.

e) *Istiocitomi*. — Questa denominazione che ha avuto fortuna, ma che si presta a molte obiezioni e discussioni, è stata attribuita ad un gruppo di varie espressioni cutanee neo-produttive, essenzialmente nodulari, benigne o relativamente maligne, di vario significato, riunite da alcuni caratteri citologici comuni, cioè dall'essere costituite da accumuli di elementi mesenchimali che più o meno chiaramente nella loro morfologia, nella loro disposizione, nelle loro funzioni ricordano la genesi clasmaticotica, pur variando notevolmente nel tipo morfologico e biologico e nelle capacità evolutive. Vi è in tutti i casi una trama connettivale fibrillare poco o mediocrementemente sviluppata, e vi è assenza di fibre elastiche, mentre predominano cellule di forma e grossezza variabile, fusiformi o stellate od ovalari o globose, di tipo perciò fibroblastico o istioide macrofagico, con presenza di inclusioni di diversa natura (lipoidica, siderosica). Le cellule allungate e stellate sono disposte per lo più in fasci ora compatti ora lassi, talvolta ad andamento vorticoso, divisi da scarse fibrille collagene o da spazi cavitari; le cellule tondeggianti o irregolari, talora con netti caratteri istioidi protoplasmatici e nucleari, tal'altra vacuolizzate ed anche con più nuclei, sono disposte prevalentemente in ammassi o focolai raccolti attorno ai vasi, i quali spesso dimostrano nei loro endoteli e nelle cellule avventiziali stadi evolutivi verso le cellule stesse. È fondamentale l'osservazione che si possono ritrovare tutte le possibili gradazioni fra diversi tipi morfologici e varie modalità strutturali: ora si hanno cellule molto giovanili, con ricco protoplasma e grosso nucleo tondo ed ovale a rete cromatica evidente, nettamente nucleolato; ora si hanno elementi più allungati, con fini prolungamenti, con scarso protoplasma, nucleo affusato, a piccoli blocchi cromatinici; ora le cellule sono poliedriche di tipo epitelioido, con protoplasma omogeneo o spongioide, vivacemente acidofilo, con o senza inclusioni, e nucleo centrale voluminoso, compatto o nucleo spostato alla periferia, piccolo, talora semilunare; ora ci troviamo di fronte ad elementi voluminosi con scarso protoplasma, di forma irregolare, nucleo bernoccolato, a grossi blocchi cromatinici, quasi

sarcomatoidi; non mancano neppure cellule molto voluminose gigantoidi, con più nuclei addossati; molto incostante è il reperto di plasmociti, eosinofili, linfocitoidi.

La struttura può ricordare talora, per la sua omogeneità e per il tipo cellulare predominante, un fibroma od un fibroendotelioma od un fibro-sarcoma, oppure vi possono essere svariate combinazioni di quadri « da inclusione » per il numero più o meno grande di cellule istiocitarie macrofagiche, con presenza di lipoidi o di granuli siderotici o melaninici.

Si va perciò, per transizioni numerose, da una parte dal cosiddetto istiocitoma puro, verso quello xantelasmatizzato fino allo xantelasma (o meglio xanteloide), dall'altra parte verso forme miste fibromatosarcomatose-endotelioidi, caratterizzate dalla povertà di inclusioni lipoidee (spesso solo interstiziali) o dalla assenza completa di esse, forme piuttosto maligne, con tendenza alla recidiva in posto dopo asportazione; uno dei più tipici esempi di questo ultimo gruppo è il dermato-fibroma progressivo o recidivante o fibroma-pastiglia (Darier-Ferrand).

Quanto più ricca e evidente è la carica lipidica od emosiderinica (sempre di carattere secondario) tanto più ci troviamo vicini al tipo reticuloistiocitario da iperperessia o macropolifagia, mentre sempre più ce ne allontaniamo col prevalere del quadro neoplastiforme a cellule fusate con caratteri fibromatosi, endotelioidi, sarcomatoidi. Si ricollegano cogli *istiocitomi lipidizzati* quelle manifestazioni cutanee di tipo granulomatoide circoscritto nelle quali la presenza di cellule lipoidifere istiocitarie (macrofagiche) viene a complicare il quadro cellulare già polimorfo per varia combinazione di plasmociti, mastociti, eosinofili, cellule epitelioidi, forme che si avvicinano, sotto un certo aspetto, al quadro (qui non generalizzato, non sistemico) della malattia di Hand-Schüller-Christian, nella quale si ha una ricchezza e costanza molto maggiore di tipiche voluminose cellule lipoidifere, sulla natura e funzione primitiva o secondaria delle quali è più difficile affermarsi. Si ricollegano invece ai *quadri neoplastiformi*, di origine reticuloendotelioidi, certe manifestazioni circoscritte o più spesso diffuse, pluricentriche (fino a raggiungere un certo grado di vera sistematizzazione) che si sviluppano a carico delle pareti vasali

(endo-peritelio-avventizia) acquistando poi caratteri tipici per il particolare aspetto assunto da determinati elementi, per la loro disposizione e per la tendenza a verificarsi nel loro ambito di fenomeni di iperperesia siderotica (malattia di Kaposi). È importante ricordare che a tutti questi processi di « inclusioni » istiocitarie di vario materiale (anche se si debbano ritenere come fenomeni di assorbimento) si deve però riconoscere una *attività elaboratrice o passiva in qualche modo specifica* che conferma il persistere di proprietà inerenti al ceppo reticolare dal quale derivano gli elementi che divengono sede dei processi stessi, proprietà che vanno perdute in elementi geneticamente affini ma oramai tanto sdifferenziati da non conservare più alcun carattere funzionale emoistioblastico.

2° *Reticuloistiocitosi di origine istioemopoietico.*

Vi sono comprese le sindromi più tipicamente e puramente riferibili ad iperplasia, displasia e neoproduzione blastomatosa sistematizzata nelle più importanti stazioni del S. R. I., e diffuse anche all'infuori di queste, con e senza penetrazione in circolo di elementi caratteristici. Queste sindromi possono essere accompagnate o no da espressioni cutanee specifiche, le quali talora sembrano prevalere, nel tempo e nella portata, su tutte le altre localizzazioni, tanto da potersi stabilire, dal punto di vista dermatologico, tutta una gradazione di forme, da quelle nelle quali la cute partecipa in grado moderato e poco evidente a gravi e sistematiche alterazioni generali del S. R. I. ed emopoietico fino a quelle nelle quali imponenti e complesse lesioni cutanee sono accompagnate da minime o moderate e tardive compromissioni sistemiche reticolari ed ematologiche. Vengono qui in discussione un grande numero di dermatosi messe direttamente o indirettamente in rapporto con emopatie in genere e soprattutto col vasto gruppo delle sindromi leucemiche ed aleucemiche e neoplastiformi su base-reticolo-istiocitaria (endoteliosi, reticulosi, reticuloendoteliosi aleucemiche, reticulosi o emoistioblastosi monocitiche con reperti ematici corrispondenti, iperplasie istiocitomatose, cosiddette sarcomatosi, reticulo-endotelsarcomatosi, reticuloistiolinfosarcomatosi ecc.). Una

classificazione esatta e completa di tutte queste forme morbose (anche da un punto di vista generale) è tuttora impossibile, data la mancanza di ogni criterio eziologico e la necessità di servirsi di elementi svariati, per lo più eminentemente morfologici ed in parte anche clinici ed evolutivi; è necessario anche avvertire che solo studi sistematici completi sotto ogni punto di vista, caso per caso, possono portare dei contributi utili ed aggiornati alla complessa questione, mentre un gran numero di osservazioni sono così poco complete da lasciare adito a giustificatissimi dubbi sulla loro assegnazione a questo od a quel gruppo. Talvolta solamente il completo e minuto esame autoptico può rivelare partecipazioni limitate ma di carattere innegabilmente specifico di stazioni del S. R. I., che clinicamente avevano dato poca e nessuna possibilità di rilievo; così la penetrazione in circolo di cellule caratteristiche può essere talora svelata solo con ripetuti e metodici e fini esami ematologici, corroborati da indagini molto accurate sul materiale midollare; così ancora l'osservazione istologica di neoformazioni cutanee o viscerali sopra sezioni dei pezzi fissati non è in grado di fornirci dati sicuri sulla fine struttura e perciò sulla reale natura degli elementi costitutivi della neoproduzione, quali solo l'esame a fresco per apposizione e striscio possono invece farci acquisire.

Anche i limiti da assegnarsi a questo vasto gruppo di sindromi possono oscillare a seconda dell'ampiezza che si attribuisce alle possibilità genetiche ed evolutive dell'emoistioblasto, soprattutto nel senso di ammettere più o meno largamente la possibilità dell'origine diretta di cellule linfoidi e monocitoidi dagli emoistioblasti senza passare attraverso le forme generatrici emocitoblastiche della serie linfoblastica o della serie monoblastica.

Un criterio generale morfologico al quale si può riconoscere una certa uniformità di giudizio è dato dalla presenza nei tessuti, ed eventualmente anche nel sangue circolante, di cellule aventi le note caratteristiche dell'emoistioblasto e dei suoi discendenti diretti endoteliodi e monocitoidi con tutti i requisiti protoplasmatici e nucleo-nucleolari loro assegnati, per quanto in alcuni particolari di dettaglio vi siano anche qui vedute non del tutto concordi. Indubbiamente questi tre tipi di elementi sono stretta-

mente collegati tra di loro geneticamente e morfologicamente tanto che non è possibile neppure segnare tra di loro dei limiti di demarcazione netta; quando invece ce se ne allontana anche di poco, come nel caso delle forme giovanili monotitiche (monoblastiche) e delle forme istiodi dei linfociti e dei monociti o di forme di passaggio tra emoistioblasti ed emocitoblasti mieloidi, la identificazione può riuscire ardua ed anche impossibile, quando non si eseguiscano esami accuratissimi nelle migliori condizioni, in diverse circostanze di tempo e di sede. In realtà una grande parte delle forme oggi conosciute come leucemie monocitiche furono interpretate fino ad un tempo relativamente molto recente come leucemie mieloidi, anche perchè, dal punto di vista clinico, le due sindromi, leucemica mieloide acuta e leucemica monocitica, si sovrappongono si può dire completamente ed anche perchè si pensava (e si pensa ancora da alcuni) che la forma monocitica fosse una fase transitoria della mieloide (emocitoblastica), mentre oggi si ammette che anche in via normale i monociti possono derivare direttamente dagli emoistioblasti, che si trovano anche tipicamente liberi nel circolo nel decorso di tali sindromi.

Mantenendo quale fenomeno basilare la iperplasia emoistioblastica nelle principali stazioni del reticolo con iperproduzione in una direzione unica di elementi che possono, volta a volta, assumere tanto il tipo endotelioide quanto quello monociloide, ed essendo carattere di secondaria importanza la penetrazione più o meno numerosa in circolo di tali cellule, ne deriva che la distinzione delle sindromi che ne derivano in leucemia monocitica e reticolo-endoteliosi leucemica o istoleucemia da una parte ed iperplasie reticolari aleucemiche (con reperto monocitoide-endotelioide in seno ai tessuti) dall'altra, ha un valore molto relativo, rientrando tutte nel gruppo delle emoistioblastosi iperplastiche sistemiche essenziali più o meno generalizzate, caratterizzate dall'origine cellulare da un unico ceppo e dalla evoluzione verso un gruppo di cellule-figlie così strettamente tra loro imparentate da potersi considerare tutte queste sindromi, dal punto di vista citologico, come prevalentemente monomorfe. Anche la sintomatologia clinica sia diffusa che localizzata e l'evoluzione acuta e subacuta ad esito letale, con un tipo che richiama eminente-

mente i quadri delle forme infettive, tendono ad avvicinare queste varie sindromi. Invece una certa demarcazione, ma forse più di grado che di intima essenza, si deve stabilire tra questo primo gruppo ed un secondo gruppo delle reticulosi sistemiche monomorfe, quelle cioè con carattere nettamente neoplastiforme, a prevalente struttura endoteliomatosa o sarcomatosa o variamente mista e di passaggio, ora con inizio nelle stazioni mieloidi del S. R. I., ora con inizio nelle stazioni linfatiche, ora unicentriche ora pluricentriche, con varia malignità (si va dal tipo iperplastico a quello blastomatoso vero).

Gli elementi costitutivi di queste neoformazioni possono conservare a lungo od anche indefinitamente le proprietà caratteristiche delle cellule originarie o possono perderle, sia per passaggio a vari elementi blastomatosi o per evoluzione ematogena o istiogena di vario tipo. Si tratta perciò anche qui di un insieme poco omogeneo e che si presta a ricollegamenti sia cogli altri gruppi della emoistioblastosi, sia colle vere blastomatosi, sia con alcune sindromi granulomatoidi.

In realtà tutto il gruppo delle emoistioblastosi iperplastiche essenziali si può, per il prevalente monomorfismo genetico-funzionale-evolutivo, differenziare abbastanza nettamente, almeno sotto un certo punto di vista, dalle forme nelle quali, accanto agli elementi istiocitomatosi più direttamente imparentati coll'emoistioblasto e conservanti, almeno fino ad un certo stadio, le attività proprie delle cellule reticolari (come quella pessica e quella reticulinformatrice), compaiono o addirittura vengono a prevalere molteplici altri elementi istiocitici di tipo irreversibile, che hanno perduto tali proprietà e che si trovano nei tessuti variamente mescolati e disposti in modo da dare quadri essenzialmente polimorfi e abbastanza tipici, caso per caso. Si tratta di sindromi eminentemente croniche, a lungo andare tutte più o meno maligne, se pure talora con apparenze benigne (tendenza alla fibrosi), spesso diffuse con una certa sistematizzazione, per lo più senza reperti ematologici caratteristici. Esistono senza dubbio zone oscure e mal delimitabili tra l'uno e l'altro dei vari gruppi accennati, zone che costituiscono, per ora, in mancanza di sicuri dati eziologici, delle fasi di passaggio o di transizione, ma che finiranno per cadere di fronte alle

future indagini, rimanendo le attuali sistemazioni come ricordi di un periodo eminentemente morfologico-funzionale.

Un tentativo di catalogare e classificare le manifestazioni cutanee in relazione coi vari gruppi delle istioemoblastosi generalizzate iperplastico-neoplastiformi riesce molto difficile perchè il materiale fornitoci dagli ematologi in proposito è piuttosto scarso, molto eterogeneo e insufficientemente documentato, mentre sono stati costituiti dai dermatologi dei quadri clinici oramai largamente noti, con nomenclature consacrate e che hanno da una parte fondatissime ragioni di sussistere in dermatologia per le loro caratteristiche morfologiche ed evolutive, ma d'altra parte tendono ad essere smembrati dalle più minute indagini istologiche e soprattutto ematologiche, nello sforzo di ricercare l'origine in deviazioni della emopoiesi, con particolare riguardo alla funzione reticuloistiocitaria. La mancanza di parallelismo che spesso si osserva tra sistematizzazione in stazioni centrali e periferiche del S. R. I. e la difficoltà di precisare, coi criteri finora vigenti, il significato primitivo o secondario da attribuire alle sindromi cutanee di tipo reticuloistiocitario, là dove sono assenti o scarsissime o tardive le localizzazioni viscerali ed ematiche, rendono incerto l'inquadramento sicuro di molte sindromi dermatologiche nel piano generale reticulo-istio-emopoietico.

Una prima osservazione si deve fare nei riguardi dei rapporti spesso inversi o dissociati tra diffusione e imponenza della localizzazione tissurale rispettivamente nelle stazioni viscerali più importanti del S. R. I. e nella cute: le sindromi meglio conosciute e più gravi dal punto di vista generale o non sono accompagnate affatto da manifestazioni cutanee oppure in esse la cute appare per lo più colpita da sintomi lievi o poco specifici; invece le più imponenti e diffuse dermatosi che si ha ragione di classificare per la loro struttura come di tipo reticolare sono accompagnate più spesso da moderate e non costanti localizzazioni epato-spleniche-ghiandolari-midollari. Il ponte di unione tra le espressioni esterne ed interne reticuloistiocitarie, cioè il reperto ematico di forme citologiche comuni ai due sistemi, è spesso molto esiguo, incostante e talora tanto variabile, a parità di espressione clinica, o tanto uniforme, di fronte al variare delle manifestazioni cutanee, da

renderci molto difficile una sistematica esterno-interna che accordi le mutevoli e discordanti apparenze.

RETICULO-
ISTIOCITOSI
CUTANEE.

1. Considerando prima di tutto il gruppo di casi raccolti sotto la denominazione di « leucemia monocitica » (oramai molto numerosi dal 1913, prima osservazione di Reschad-Schilling, ad oggi) con reperti ematici contrassegnati da un aumento assoluto di leucociti sempre moderato (di rado oltre ai 50.000) e da una percentuale varia (dal 40 al 70 e più per cento) di elementi « monocitici » (variamente distribuiti tra emoistioblasti, monociti giovani e immaturi, forme di passaggio, forme dubbie mieloblastiche, cellule di Rieder) vediamo che le manifestazioni cutanee nel decorso di tale casistica sono estremamente rare (escludendo in pieno quelle eventualmente accompagnate da semplice « monocitosi » reattiva) ed in complesso poco caratteristiche: forme emorragiche, forme pomfoidi-urticate, forme eritematopapulose e talora anche forme nodulari con tendenza all'ulcerazione (Mercer). Già dicemmo che qualche caso di dermatosi descritto come in relazione con leucemia mieloide e specialmente con mielomatosi subleucemiche si deve certamente riferire a leucemia monocitica, soprattutto quando la descrizione riferita a « grossi mononucleati » ed a « grossi elementi a carattere giovanile » tende piuttosto a portarci verso la serie emoistioblastica-monocitica che verso quella emocitoblastica-mieloblastica. Riferendomi all'esperienza personale, ricordo che nel 1924 ebbi a pubblicare un caso di sindrome subacuta ad esito letale, molto interessante dal punto di vista dermatologico ed ematologico, caratterizzata da una dermatosi recidivante riccamente polimorfa con aspetti varianti, in primo tempo, tra pemfigoide polimorfo e pemfigovegetante, poi con la comparsa di svariati tipi di papuloplacche e nodosità a tendenza ulcerativo-gangrenosa, andamento generale di malattia infettiva febbrile, anemia progressiva notevole, epatospleno-megalia moderata, polilinfo-adenia, reperto ematico subleucemico con una percentuale mutevole di elementi monocitoidi giovanili e forme ancora più immature, in parte di tipo emoistioblastico, in parte emocitoblastico-mieloide e forme di passaggio tipo Rieder, in parte anche di tipo megaloplastico basofilo. Tutti questi elementi si ritrovavano in accumuli più o meno compatti,

od in striscie e manicotti perivasali, in strettissimo rapporto cogli endoteli capillari, e colle cellule avventiziali, sia in tutte le stazioni del S. R. I. e soprattutto nei surreni, sia in tutti i focolai cutanei a costituire la parte preponderante delle neoproduzioni, di qualunque tipo clinico si trattasse; in queste ultime un certo numero di elementi appariva quasi gigantesco, con nucleo vagamente Sternberg-simile; inoltre molti elementi fra i più voluminosi, presentava una vivace attività cariocinetica disordinata; in generale spiccava una tendenza infiltrativo-distruttiva piuttosto che invasiva. Il quadro non comune, ma con un predominio di forme molto immature istiodi e tipi di passaggio prevalenti verso la serie monocitica, mi fecero propendere per una sindrome di leucemia monocitica, per quanto oggi sarei disposto a interpretarla più largamente come una reticuloistiocitosi subleucemica sistematizzata con note parzialmente neoplastiformi.

2. Le forme di reticulosi subleucemiche (istoleucemiche) ed aleucemiche sono in realtà quelle che predominano come base di sindromi più o meno sistemiche a compromissione cutanee (evenienza sempre però rara). Mentre vedemmo lo scarsissimo numero di dermatosi nelle vere leucemie monocitiche, mentre notiamo l'assenza di alterazioni cutanee in relazione con le endoteliosi pure (tipo Goldschmidt-Isaac, o vere « endoteliosi » iperplastiche aleucemiche) o colle cosiddette « reticulosi » (tipo Bykova), troviamo alcuni casi di espressioni cutanee per lo più con note non specifiche di tipo purpurico, o di dubbia specificità, di tipo infiltrativo più o meno diffuso (come nei casi di Wallgren) nel decorso di alcune sindromi di reticuloendoteliosi speciali, a decorso acuto, con un tipo schiettamente infettivo (più frequenti nei bambini e nei giovani) quali sono state descritte da Letterer e Akyba, Guizzetti, Terplan, Ugonow, Krahn, Uohlinger, nelle quali si ha un comportamento ematico vario (raramente una monocitosi alta, come nel caso « leucemico » di Ugrimow) ed una diffusione sistemica molto variabile, talora universale, a carico delle diverse stazioni del S. R. I.

Una sindrome cutanea, osservata da Gwalowski in donna giovane, a tipo clinico di placche infiltrate simmetriche alle pieghe inguinali, senza accompagnamento di alcuna localizzazione visce-

rale nè deviazione ematologica, a base istologica di iperplasia neoplastiforme istiocitaria suggerisce, non si comprende bene su quali basi, all'A. l'idea di creare un nuovo tipo di *Reticulosis cutis chronica symmetrica benigna*, da contrapporsi alle forme gravi di reticulosi aleucemica tipo Letterer. Ci sembra piuttosto di voler pensare a « reazioni » locali istiocitomatose.

In questo campo crediamo si possano sistemare per affinità del complesso sintomatologico, non per identità di reperti, i casi del Sannicandro e del Lisi.

Nel caso osservato dal Sannicandro (nella mia Clinica), si ebbe un decorso molto acuto, con aspetti clinici che ricordavano in qualche modo una agranulocitosi settica ed un reperto ematico caratterizzato dal numero normale di globuli bianchi, ma con un'alta percentuale di elementi immaturi (Emocitoblasti 8, monoblasti 42, monociti 15, cellule Rieder 5, cellule endotelioidi 6); un reperto affatto simile, cioè di tipo nettamente reticolo-istiocitario, si osservava in seno alla cute, colpita da diffusi processi infiltrativi papulosi complicati da petecchie ed ecchimosi.

Nel caso del Lisi si osservò pure un andamento acuto con esito letale ed una sindrome cutanea eritemato-papulonodulare, comparsa in seguito ad irradiazione röntgenologica di linfadenopatie; epatosplenomegalia; nulla a carico della formula ematica, tranne anemia secondaria; reperto tissurale di proliferazione diffusa citostromatica a carico del S. R. I. cutaneo con delle caratteristiche miste tra granulomatose e neoplastiche.

3. Questa osservazione ci conduce ad un campo molto più ricco di manifestazioni dermatologiche, quali possiamo raccogliere essenzialmente, coi caratteri di forme multiple nodulo-tumorali, nel decorso (e spesso anzi come manifestazioni preminenti cliniche) di *reticuloendoteliosi croniche aleucemiche*, con aspetti che ricordano da una parte le forme iperplastiche dell'altro le neoproduzioni displastiche e blastomatose e che furono perciò descritte sotto nomi diversi che appunto ricordano il tipo prevalente citologico strutturale evolutivo.

Non è il caso di ricordare nè tanto meno di discutere qui alcuni fra i numerosi casi di *neoproduzioni multiple cutanee*, spesso genera-

lizzate, pubblicati in tempo più o meno lontani, sotto denominazioni molto varie (quali linfodermia perniciosa, leucosarcomatosi, linfoblastomatosi, linfosarcomatosi, linfocitomatosi, endo o peritel-sarcomatosi ecc.) i quali per alcuni dati topografici clinici, istologici ed ematologici potrebbero far pensare ad una genesi reticolare; (de Beurmann, Fano-Liebmman, Joseph, Köbner, Kreibich, Romberg, per citarne solo alcuni); è una letteratura troppo povera di dati essenziali citologici quali sono richiesti da una critica moderna per rendere possibile un sicuro giudizio. D'altra parte la questione è stata completamente revisionata, secondo criteri moderni, con importanti ricerche, molto complesse, ma purtroppo non definitive, sviluppatesi (da Ewing a Oberlinger, da Ciaccio a Fabris, Cracium ed Ursus, da Roulet ad Ahlström, Rossle, Pautrier ecc.) intorno alla genesi reticolare di neoplasie o di iperplasie neoplastiformi prevalentemente midollari, ghiandolari, surrenali ecc. Secondo tali indagini queste neo-produzioni sono state variamente distinte e classificate in diversi tipi, in relazione con la possibilità di differenziazione in varie direzioni dell'emoistioblasto, (endoteliale, reticolare, monocitoide o linfoide di tipo istioide). Tuttora è molto limitata l'applicazione di queste vedute al campo dermatologico poichè; se si tolgono alcuni spunti di avanguardia, non furono identificati sicuramente se non rarissimi tipici aspetti corrispondenti con sviluppo primitivo o secondario a carico del sistema reticolare cutaneo. Nel caso riportato dalla Morelli (sindrome linfoglandolare seguita da dermatosi nodulare superficiale generalizzata con monocitosi relativa ematica tardiva) si aveva, all'esame istologico, una evidente mescolanza di caratteri iperplastici e di caratteri neoplastici tanto che l'A. dichiara che mentre l'esame delle lesioni a carico delle linfoghiandole ed il reperto ematico deponevano per una reticulosi pura aleucemica tipo Bykowa, il reperto invece dermatologico deponeva per un *reticuloma neoplastiforme di origine locale autoctona* e con modalità invasiva di accrescimento di tipo omodistruttivo, pur derivando gli elementi costitutivi delle neoformazioni sempre dallo stesso ceppo reticolare e presentando sostanzialmente caratteri citomorfologici molto affini. Nel caso del Manganotti si ha pure una *reticuloistiocitosi pluricentrica con localizzazioni multiple nodulari cutanee profonde* ed interes-

samento solo secondarie dell'apparato linfoghiandolare; i caratteri istologici, molto affini a quelli del caso Morelli, parlano decisamente per una genesi iperplastico-neoplastiforme del S. R. I. e fanno prospettare all'A. l'ipotesi di una trasformazione sistemica dei diversi focolai regionali cutanei per stimolazione diffusa ed indipendente da parte di un « ens malignitatis » di natura ignota. In un caso recente del Lynch si tratta di una eruzione molto diffusa di elementi papulonecrotici emorragici, che ricordano un tipo piuttosto comune nelle sindromi mieloleucemiche, qui invece associata ad uno stato definito come di reticolo-endoteliosi aleucemica. In altri casi l'aspetto clinico richiama così da vicino alcune delle sindromi cutanee diffuse di tipo blastomatoide mesenchimale note *ab antiquo* col nome molto generico di sarcomatosi primitive o essenziali da far proporre questa terminologia per manifestazioni multiple nodulari che istologicamente si dimostravano per genesi, tipo citologico e struttura come vere istiocitomatosi; così è per il caso Pelegatti nel quale si constata l'origine degli elementi costitutivi dalle cellule avventiziali vasali, con le quali hanno grandissima affinità iniziale (clasmatocitoidi), per assumere poi in grande prevalenza un aspetto endoteliforme, senza caratteri fondamentali emoistioblastici. Ricordiamo qui anche il caso di Waison-Weidmann, di tipo clinico granulomatoide (leproide-linfogranulomatoide), attribuito, per i dati istologici, ad una reticulosi aleucemica di tipo « linfoblastomatoso ».

Una specialissima menzione in rapporto colle più moderne vedute meritano il caso di Bingham-Quarrier e soprattutto quello di Mayer-Wolfram. Nel primo di questi casi, a proposito di un'invasione metastatica cutanea diffusa e imponente secondaria ad un « blastoma linfoghiandolare », gli autori propendono piuttosto per la diagnosi di *sarcoma del reticolo* in confronto di quello di reticulosi aleucemica o di « reazione » granulomatosa maligna. Mayer e Wolfram descrivono un caso letale nel quale si ebbe sviluppo progressivo di numerosi grossi tumori, su base eritema-papulosa, diffusi su gran parte della cute e anche sulle mucose; nulla a carico del sangue; all'esame autopsico si constatò partecipazione di varie stazioni del S. R. I. con spiccata iperplasia (reattiva ?) mentre le neoproduzioni cutanee, per il tipo ed il comportamento cellulare

(infiltrazione distruttiva), si dovevano ritenere di tipo *blastomatoso primitivo*, sviluppatesi nelle *sedi preferenziali del reticolo (periannessiale)* con inizi *pluricentrici locali*. Gli autori anche in vista di una « espressione monocitica, sia generale che locale »; tendono alla diagnosi di *reticulosarcoma tipo Oberling (o retotelsarcoma maturo areticulinico di Roulet)*. Il caso ricorda, sotto certi punti di vista, anche per la mescolanza di espressioni iperplastiche e blastomatose, quelli della Morelli e del Manganotti e dimostra le difficoltà tuttora esistenti di scindere le sindromi « reattive » da quelle « neoplastiche essenziali ». La denominazione di Retotelsarcoma si vede ricomparire (1940) in una diagnosi istologica avanzata da Berggreen a proposito di grossi tumori cutanei ulcerati ad andamento cronico, apparentemente benigno, con aspetto clinico ricordante un linfosarcoma od una « micosi fungoide », non accompagnati da localizzazioni o reazioni in altra sede del S. R. I. e senza modificazioni ematologiche. Il caso ci porta verso quadri di carattere complesso [che furono e sono oggetto di controversie diagnostiche non mai sopite tra granulomatosi e blastomi reticolari.

Rapporti più o meno stretti con sindromi reticolari furono accennati anche a proposito di *casi comunicati come affini alla « sarcomatosi »* (o sarcoidi) tipo Spiegler-Poulland o sarcomatosi vere Perrin (Uggeri-Rossi: Crosti) o infine anche con punti di contatto colla cosiddetta « sarcomatosi di Kaposi », tutti con scarsi e irregolari riferimenti a diffusione sistemica generale o parziale.

4. Il problema così si va allargando e spostando nel senso che andiamo sempre più allontanandosi da sindromi sistemiche reticolari e ci portiamo verso quadri prevalentemente e, in apparenza almeno, primitivamente cutanei, cioè verso l'indagine sulla genesi di « grandi dermatosi » di tipo molto diverso, il rapporto delle quali con alterazioni del sistema emopoietico in genere ed in particolare del S. R. I. è stato ed è tuttora molto controverso a seconda del punto di vista dal quale si parte e soprattutto a seconda dei limiti più sicuri e ristretti oppure ampi e generici che si vogliono assegnare al concetto di reticuloistocitosi.

Ci troviamo ad affrontare difficili problemi nei quali bisogna partire da alcuni dati sicuri di carattere clinico per andare verso

una raccolta ed una critica di elementi eziopatogenetici su base pur troppo esclusivamente morfogenetica. Tali sindromi cliniche più interessanti e meglio note possono avere: carattere morfologico unitario progressivamente invasivo blastomatoide (tipo « sarcomatosi Kaposi »); carattere polimorfo evolutivo-involutivo granulomatoide (tipo « Micosi fungoide »); carattere diffuso od universale di interessamento del sistema vascolare - reticolare di tipo essudativo neoproduttivo (grandi eritrodermie, dermatiti pemfigoidi). Come si vede ci andiamo allontanando sempre più dai quadri iperplastico-neoplastiformi strettamente istiocitomatosi per portarci verso quadri misti polimorfi sia clinicamente che citologicamente, di dominio prevalente del secondo nostro grande gruppo essenzialmente citopolimorfo così ricco di varie espressioni reattivo-difensivo-allergosiche di carattere istiocitario.

a) Per quel che riguarda la cosiddetta « sarcomatosi Kaposi » è pacifico che si tratti di un'affezione con caratteri clinici nettissimi sintomatologici ed evolutivi e con base anatomica pure bene accertata, rimanendo dubbie le sue relazioni colle stazioni più importanti del S. R. I. e la sua patogenesi. La insorgenza pluricentrica a carico della rete vascolare alta e media del derma; l'inizio con rigonfiamento globoso degli endoteli e interessamento progressivamente eccentrico delle cellule avventiziali colla costituzione di focolai di elementi istiocitari tondeggianti ovalari, stellati, tutti più o meno voluminosi, a grande nucleo rotondo o bernoccolato, fornito di rete grossolana cromatinica ed uno o più nucleoli evidenti; più tardi la trasformazione in fascetti in continuo accrescimento e con tendenza all'intreccio ed alla vorticosità, costituiti omogeneamente da tipiche cellule fuse, talvolta allungate, talvolta stellate, con corpo protoplasmatico scarso, parzialmente fibrillare, appunto all'estremità e nucleo a salsicciotto, addensato, con reticolo cromatico piuttosto delicato e presenza incostante di nucleoli; tutto ciò è perfettamente chiaro e costituisce la base uniformemente costante del processo, il quale si arricchisce di aspetti secondari per la possibilità di neoproduzioni vasali, per la iperplasia endovasale delle cellule endotelioidi, per le espressioni necrotico-fibrosiche e di emorragia e iperperessia emosiderinica,

per le reazioni istiocitarie collaterali prevalentemente plasmocitarie. La partecipazione omologa o più o meno tardiva di organi interni, (tra i quali quelli più specificamente reticolari non appaiono clinicamente i più precocemente colpiti) e l'assenza quasi costante di notevoli o almeno tipiche modificazioni della formula ematica pure dei dati ammessi universalmente fino a questi ultimi tempi. Le ricerche rivolte a mettere in evidenza caratteristiche proprietà funzionali emoistioblastiche negli elementi specifici hanno sempre dimostrato che mentre nei primissimi periodi dello sviluppo (endotelioperiteliale di tipo giovanile) si conservano modeste e parziali attività granulo-pessiche e reticulinformatrici, queste poi scomparivano del tutto a carico dei classici elementi adulti fusati, interpretati variamente in senso displastico o blastomatoso; si osserva tipicamente nella prova di colorazione vitale con pirroli che i granuli sono avidamente fissati nelle zone più strettamente perivasali, e, a distanza, in seno a focolai reattivi « istiocitari » (tipo macrofagico), mentre mancano del tutto i granuli in corrispondenza dei fascetti di cellule allungate (endotelioidi-pseudo-sarcomatoidi). Si sarebbe perciò indotti a credere che il processo si possa ritenere genericamente di tipo reticuloistiocitario con speciale riferimento all'apparato vasale; però le cellule adulte, tappa ultima evolutiva del processo stesso, sono tanto differenziate da aver perduto i loro caratteri di partenza e da assumere una individualità nuova indipendente. I recenti reperti dal Flaren (poi del Bertaccini, Bergamasco e Bessone) di elementi speciali circolanti nel sangue (cellule mononucleate anormali linfocitoidi, monocitoidi, istiocitarie immature) da ritenersi, per le loro caratteristiche e per atteggiamenti particolari nucleari (apparenze di divisione dirette, lobulazioni, pseudogemmazioni), come di origine reticolare centrale o periferica, ed i reperti frequenti di stati anormali del midollo osseo (esame in vivo) colla presenza di abbondanti caratteristiche forme immature giovanili proprie di vivace reazione reticuloistiocitaria (forme istiodi endotelioidi megacariocitoidi) hanno posto sul tappeto la questione del valore da attribuire al quadro morfologico della malattia di Kaposi: nel senso cioè se si debba interpretarla come una reticuloistiocitosi sistemica a prevalente sede cutanea oppure come una forma vascolo-

reticolare periferica diffusa progressiva nel decorso della quale, mentre da una parte vengono messi in circolo elementi di tipo istioide, d'altra parte si determinano stati reattivi secondari (o paralleli?) midollari; due fenomeni questi non nuovi nè strani in corrispondenza di istiocitomatosi (o emoistioblastomatosi) apparentemente accantonate e solo parzialmente sistemiche e che divengono di osservazione sempre più frequente col diffondersi di tecniche e di conoscenze ematologiche più raffinate.

Le divergenze in proposito sono in fondo di carattere secondario e piuttosto cronologiche che essenziali e causali, essendo invece fondamentale la nuova concezione generale genetica del processo, come già dicemmo, sotto la visuale di una *endoteliosi iperplastica evolutiva* e non di una blastomatosi endoteliale nel senso antico della parola: naturalmente la peculiarità della sindrome consisterebbe qui in ogni modo nella preminente e iniziale localizzazione a carico del sistema reticolare cutaneo. Dato poi che nei quadri delle emoistioblastosi, come più volte vedemmo, è difficilissimo stabilire una linea di demarcazione netta tra espressioni iperplastiche pure ed espressioni neoplastiformi si comprende come la interpretazione « reticuloendoteliosa » della m. di K. viene ad accordare sopra uno stesso piano molte apparenze clinico-morfologiche di tutta la malattia, che non si riusciva a far rientrare completamente nè nel novero dei processi reattivo-granulomatoidi, nè in quello dei processi blastomatosi.

b) Per quanto riguarda la cosiddetta *micosi fungoide (granuloma fungoide o dermo-granulomatosi maligna)* la questione è molto più complessa perchè si ha a che fare con una forma *essenzialmente polimorfa* anche nelle sue forme più classiche, sia clinicamente che morfologicamente, tanto che da tempo si è tentato di crearne diversi tipi i quali (sorvolando sul dettaglio della varia terminologia) corrispondono al *criterio generale di ammettere forme prevalentemente « tumorali », forme tipicamente « granulomatose » e forme più spiccatamente « infiammatorie diffuse »*. Nell'insieme la malattia si riattaccerebbe, coi suoi aspetti blasomatoidi, al gruppo delle affezioni neoplastiformi (antiche sarcomatosi), coi suoi aspetti papulo-nodulo-gommoidi al gruppo delle affezioni iperplastico-evolutive

e coi suoi aspetti « infiammatori » al gruppo delle reazioni o stati reattivi diffusi; anche citologicamente si andrebbe da un più o meno stretto monomorfismo verso un polimorfismo sempre più complesso, apparentemente disorientante. Non vi è dubbio che tutti debbono ammettere l'esistenza di una sindrome classica, di facilissima e sicura diagnosi e senza possibilità di controversie, soprattutto se seguita per sufficiente tempo e se osservata nel suo pieno sviluppo, da un primo stadio acuto o subacuto pseudoessudativo ad un secondo stadio neoproduttivo nodulare e ad un terzo stadio pseudotumorale. Attorno a questo *nucleo clinico-morfologico-unitario*, si irradiano però molteplici aspetti di una più delicata diagnosi, che talora appare persino impossibile, trapassandosi per gradazioni innumerevoli verso sindromi affini, differenziabili solo per l'uno o per l'altro dei caratteri a carico della cute, delle altre stazioni del S. R. I. e della formula ematologica. Vi è tutta una letteratura, anche attuale, sopra *casi di cosiddette « reticulogranulomatosi inclassabili »* (come quelle esposte nel Congresso Francese del 1937 sulle emoblastosi) perchè, in assenza di conoscenze eziologiche, i soli reperti clinici ed anatomici non bastano a fissare definitivamente i caratteri dei casi in esame entro le formule note. Le forme a soli « tumori » e le forme a sole espressioni « eritrodermiche » sono tra le più difficili a diagnosticare, anche per la variabilità grandissima del modo di comportarsi delle stazioni più importanti del S. R. I. e del sangue circolante in rapporto con espressioni cliniche apparentemente uguali o estremamente affini; nei casi numerosi, per esempio, nei quali « quadri cutanei micosici » si associano a reperti ematici di tipo leucemico assoluto o relativo, ci si è sempre domandato se si trattasse di veri processi leucemici o pseudoleucemici con focolai cutanei di tipo « micosico » o di vere « micosi fungoidi » con reazioni leucemoidi oppure di localizzazioni « specifiche » sistematiche *sui generis*, pluricentriche a carico di tutto o di parte del S. R. I. Si è arrivati perciò ad affermare che la micosi fungoide è un semplice episodio cutaneo di una emopatia generalizzata, uno dei tanti modi di reagire del reticolo cutaneo ad uno o a più virus capaci di determinare i quadri delle varie leucemie; *non esisterebbe cioè la « micosi fungoide », ma esisterebbero delle « sindromi micosiche » rivelatrici di diverse affezioni sistemiche emato-*

poietiche. Questo concetto appare accennato e confermato autorevolmente nella letteratura di questi ultimi decenni ed è largamente sviluppato anche dal Flarer, che riporta, tra l'altro un caso ben documentato di sindrome cutanea «micosica» accompagnata o sostenuta da una istoleucemia (subleucemica) assolutamente classica.

Si era dapprima obiettato: che nella maggior parte dei casi di «micosi fungoide» non si possono mettere in evidenza con facilità né sicurezza tipiche deviazioni morfologico-funzionali a carico delle più importanti stazioni del R. S. I.; ed anche ammettendo che in parecchi casi la deficienza dei reperti sia dovuta alla scarsezza ed alla superficialità delle indagini, è certo che gli stessi dati positivi sono estremamente variabili anche in rapporto con sindromi cutanee molto affini. In tanta oscurità è necessario attribuire tuttora grande importanza alle osservazioni cito-istologiche, naturalmente condotte coi criteri e coi metodi moderni più indicati, in correlazione coi dati clinici ed ematologici, mielogramma compreso. Prendendo in considerazione dei gruppi di casi tipici osservati a lungo e corredati da esami autopsici si deve riconoscere anzitutto che si tratta sempre di malattia sistematicamente diffusa ad una gran parte delle stazioni del R. S. I. (oltre che alla cute) e che le lesioni fondamentali sono dovunque uguali per la natura e genesi degli elementi costitutivi e per la loro disposizione in seno ai tessuti; le differenze, tra caso e caso e, nello stesso caso, da momento a momento della evoluzione del processo, sono di carattere secondario, legato al prevalere dell'uno o dell'altro dei tipi cellulari ed a particolari sovrapposizioni o sviluppi collaterali. Se astraiamo per il momento da un certo numero di elementi istiocitari che hanno un significato speciale, complementare ma non primitivo e costante nei diversi reperti (quali i plasmociti, i mastociti, i granulociti, le cellule epitelioidi ed alcuni tipi di cellule gigantesche) rimane a costituire il nucleo essenziale citologico 'di ogni formazione, *un numero limitato di cellule raccolte in una trama di sostegno (reticolina nei focolai iniziali, più tardi anche collagene) le quali sono tutte di origine emoiotiblastica e tutte tra di loro strettamente imparentate così da concatenarsi attraverso forme di passaggio ed affini non facilmente differenziabili*. C'è in tutti questi elementi per così dire un'aria di famiglia, che fa sì che ogni osservatore, arrivato al punto di descriverli

separatamente si trova imbarazzato ad elencarli e deve riconoscere tipi di transizione tra gli uni e gli altri, con delicate differenze nei rapporti tra protoplasma e nucleo, struttura e colorabilità dell'uno e dell'altro, evidenza di nucleoli, assenza di granulazioni, presenza di inclusioni ecc. ecc. Moltissimo si è parlato di *una cellula della micosi fungoide* e se ne sono fatte cento descrizioni che tutte hanno in comune parecchie caratteristiche mentre per qualche altra si differenziano; si dovrebbe parlare meglio di un *complesso specifico emoistioblastico*, costituito, volta a volta, dalle mescolanze di varie strutture interdipendenti che vanno dal genuino emoistioblasta alle forme diverse emocitoblastiche, agli elementi endotelioidi, monocitoidi e linfoidi, tutti con carattere istioide; alcuni elementi poi di tipo degenerativo si differenziano per caratteristiche nucleari (macronucleo Sternberg-simile) o per gigantismo protoplasmatico plurinucleato; tutt'attorno infine si irradiano strutture cellulari pirrolofobe, irreversibili, che non hanno, considerate isolatamente, niente di specifico, ma acquistano un significato di *reazioni totalitarie emoistioblastiche* con la loro costante comparsa o alla periferia od in zone intercalari ai diversi centri formativi primitivi emoistioblastici od anche intimamente mescolate ai complessi specifici. La ricchezza e purezza dei « complessi specifici » e la loro varia mescolanza colle « istiocitosi granulomatoze aspecifiche » determinano il mutevole aspetto dei quadri morfologici che sembrano talora distanziarsi notevolmente l'uno dall'altro, mentre in realtà non si possono che riconoscere gradi diversi iperplastici-evolutivi di uno stesso processo, nel quale si va per gradi dal monomorfismo neoplastiforme al polimorfismo granulomatoide, processo che costituisce perciò con le sue varie forme un « ponte di unione tra il primo ed il secondo grande gruppo della reticuloistiocitosi ».

Nello stesso complesso specifico emoistioblastico si può avere una così netta prevalenza dell'una o dell'altra forma citologica da prospettarsi l'ipotesi di un tipo tissurale « sarcomatoso » e di tipi rispettivamente « linfocitico, mielocitico, istiocitico », ipotesi avvalorata dalla prevalenza nella formula ematica e nel mielogramma, volta a volta, di elementi corrispondenti emoistioblastici, emocitocitici o mielocitici, endotelioidi, linfocitici o monocitici istioidi. Il mielogramma è, sotto questo punto di vista,

anche più fedele e più importante segnalatore che non la formula ematica, la quale è più mutevole e meno ricca di espressioni citologiche immature o deviate. Una precisazione in questo senso dei diversi aspetti clinico-citologici delle apparentemente discordanti sindromi « micosiche » è di acquisizione sicura solo recente e andrà sempre più affermandosi col moltiplicarsi delle « complete » osservazioni in proposito, ma era già intravvista da tempo da chi affermava che *esiste in realtà un'unica forma essenziale con suddivisione in tipi diversi ricollegati da caratteri fondamentali centrali*.

È naturale che quanto più ci avviciniamo a quadri clinici puramente e in tutto il loro decorso monomorfi (tipo « tumorale puro », tipo « eritrodermico » puro) tanto più difficile può riuscire la identificazione del processo « micosico », che può andar confuso con « iperplasie neoplastiformi » o con « reazioni diffuse reticolari », molto simili, ma non identificabili, colla « micosi fungoide ». Più raramente le vere forme blastomatose, più spesso le sindromi sistemiche leucemiche o pseudoleucemiche e la linfogranulomatosi tipo Paltauf-Sternberg e le eritrodermie tipo Brocq-Wilson o tipo Hebra-Jadasshon possono venire qui in discussione.

Fra le sindromi sistemiche leucemiche quella istoleucemica certamente è la più vicina, dal punto di vista genetico e citologico, al nucleo centrale ed essenziale della « micosi fungoide » che, entro certi limiti, si può anche, transitoriamente, chiamare « istoleucemia cutanea »; non ci crediamo però autorizzati, per ora, ad identificare le due forme, poichè questa ultima comprende, accanto a forme istoleucemiche pressochè pure, altre forme numerose nelle quali si ha una ricchezza di espressioni granulomatose che la fa, se mai, piuttosto avvicinare alla cosiddetta linfogranulomatosi maligna P. S. Ma neppure crediamo si possano per ora senz'altro identificare queste due ultime forme, perchè le caratteristiche citologiche e l'evoluzione dei due processi, quando sono tipici, sono differenti, se pure affini, come del resto succede per una quantità di processi granulomatosi cronici reticuloistiocitari eziologicamente distinti. Ignorando la natura dei virus specifici di queste varie « malattie » ci è impossibile segnare i rispettivi limiti di demarcazione e dobbiamo ammettere per ora una grande quantità di « forme di passaggio » o « forme spurie, dubbie, miste » che trove-

ranno a loro tempo una sistemazione precisa su base eziologica. La interpretazione della « micosi fungoide » come una semplice « espressione cutanea preferenziale » dei più svariati processi sistemici reticulo-istiocitari leucemici e linfogranulomatosici, può esser suggestiva e soprattutto accolta con favore come tentativo di inquadrare questa sindrome nelle grandi linee delle classificazioni ematologiche adeguandola ad altre sindromi sistemiche essenzialmente extracutanee. Il dermatologo, che ha larga pratica della sintomatologia e della evoluzione dei tipi classici della m. f., pur riconoscendone i caratteri di « malattia generale », ritiene di dover fissare nella cute l'origine iniziale prevalentemente pluricentrica e lo sviluppo metodico di una « infezione sui generis » e tende a mantenere ferma e come a sè stante una *dermoreticulosis iperplastico-granulomatosa* con vario interessamento dell'organismo, isolabile, nelle sue grandi linee, da processi affini coi quali ha evidenti elementi in comune o di contatto per il punto di attacco e le modalità di reazione.

c) Allo stesso modo il dermatologo, pur riconoscendo quante e quali affinità si possano ritrovare tra *quadri eritrodermici nel decorso della « micosi »* e *quadri eritrodermici non accompagnati dalla tipica coorte dei caratteri clinico-morfologici « micosici »*, li mantiene distinti, riconoscendo, fino a ulteriore chiarimento eziologico, una notevole autonomia a queste « grandi dermatosi essudativo-neoprodottrive » che si vanno sempre più frequentemente rivelando come espressioni reattive reticuloistiocitarie. Il termine di *eritrodermia* non è molto felice perchè la dilatazione vasale è in realtà un fenomeno di poco conto, trattandosi sempre di *dermiti a stratificazioni più o meno superficiali o profonde che seguono l'andamento delle reti vasali*; gli endoteli e le cellule avventiziali sono il punto di partenza di processi iperplastici accompagnati da neoproduzione fibrillare reticulinea, che segue nettamente la delimitazione a fascia delle istiocitosi. Gli elementi di neoproduzione sono di tipo diverso, con conservazione abbastanza spiccata di caratteri emioistoblastici (endoteloidi, monociti, macrofagi) e molto spesso con manifeste note istioidi anche nelle forme linfocitiche; si aggiungono frequentemente altri elementi (plasmociti, mastociti, granulociti acidofili,

cellule epitelioidi, cellule giganti che producono varie azioni nel quadro generale e possono deporre per variazioni fondamentali nella natura del processo. In certi casi la « reticuloistiocitosi di tipo eritrodermico » è accompagnata da chiari segni di compartecipazione da parte delle stazioni interne del R. S. I. e dalla comparsa in circolo di elementi giovanili o immaturi di origine emoistioblastica; talora si possono avere anche segni funzionali di attività esaltata delle cellule del reticolo cutaneo, per esempio di iperperessia melaninica, seguita da passaggio per le vie linfatiche di grandi masse granulari pigmentarie che provocano corrispondente iperattività reticolare nei seni linfoghiandolari. In qualche caso si associano diffusi fenomeni di inclusione emosiderinica o lipoidea. Nella grande confusa congerie delle forme eritrodermiche l'istologia, l'evoluzione, la concomitanza di altri tipi di lesioni cutanee e di manifestazioni in altri organi e tessuti, il reperto ematico (emoistioblasti, endotelioidi, monociti e linfociti istioidi in circolo) hanno permesso di attribuirne una gran parte a genuini processi leucemici o pseudoleucemici o « micosici » o linfogranulomatosi, o « sarcoidei »; una parte è stata dimostrata intimamente connessa con cause infettive note (tubercolosi); per una gran parte infine rimane oscuro ogni riferimento a processi noti e si deve parlare di forme idiopatiche o sintomatiche, le quali vanno, a grado a grado, sfumando verso « stati reattivi mesenchimali » sempre meno identificabili come reticulo-istiocitosi vere e proprie. In altri termini si tratta essenzialmente di « sindromi » che trapassano facilmente dal primo al secondo dei nostri due grandi gruppi di reticulo-istiocitosi, con base eziologica indubbiamente variabile; non si può negare ad alcune fra di esse il carattere di primitività cutanea con ripercussioni secondarie sull'organismo; mentre per la maggior parte dei casi la cute diventa sede, sia pure obiettivamente molto importante, di processi che si svolgono contemporaneamente o primitivamente in organi interni. Spesso non si osservano alterazioni tipiche istologiche cutanee per un determinato processo reticuloistiocitario, che invece si osserva sviluppato tipicamente in alcune stazioni interne del R. S. I. In ogni modo il mesenchima perivasale così ricco di capacità di ripristino e di evoluzione polivalente rappresenta la sede principale del processo anche se epidermide o annessi sono coinvolti in

espressioni più o meno grossolane di deviazioni anatomofunzionali. Più delicato invece è il problema nei riguardi delle *grandi dermatosi di tipo pemfigoide*, per le quali si è sostenuto il concetto di una elettività primitiva di localizzazione ectodermica con accompagnamento di reazioni mesenchimali secondarie; in realtà (a prescindere da espressioni più o meno sviluppate di tipo vagamente pemfigoide riscontrate nel decorso di processi leucemici o « micosici » o linfogranulomatosisi) è certo che spesso si osserva nelle *dermatiti polimorfe dolorose essenziali* (ed anche in alcune forme di pemfigo universale, nelle fasi non bollose) un impegno veramente notevole del R. S. I. cutaneo, soprattutto nel derma alto papillare, con formazioni reticuliche molto ricche e delicate e una raccolta nelle loro trame di elementi polimorfi istiocitari, monocitoidi, endoteloidi, di grandi dimensioni, con quadri citologici molto simili a quelli comuni nella « micosi fungoide »; talora si hanno anche alterazioni linfoghiandolari e reperti ematici che fanno sospettare la presenza di sindromi sistemiche reticuloistiocitarie; il problema deve essere affrontato ex novo con criteri moderni soprattutto con metodica raccolta di mielogrammi.

II. GRUPPO

RETICULOISTIOCITOSI A STRUTTURA PREVALENTEMENTE CITOPOLIMORFA (Neoproduzioni di tipo « infiammatorio » granulomatoso).

Si ritrovano qui affiancati e variamente distribuiti, secondo criteri morfologici ed eziopatogenetici, moltissimi processi fra i più noti e diffusi, affini per alcuni loro caratteri, differenziati per altri. Talora è spiccato e costante il tipo sistemico nei riguardi delle tipiche stazioni reticuloistiocitarie; tal'altra invece si ha una generalizzazione variabile ad una parte degli organi e tessuti (e perciò anche ad alcune stazioni proprie del R. S. I.), ma senza che si possa parlare di una vera « fissazione elettiva, primitiva e successivamente invasiva a carico del sistema stesso », pur essendovi, nell'uno e nell'altro caso, una genesi citologica essenzialmente istiocitaria. Una linea di demarcazione caratteristica tra questi due sottogruppi di « reticuloistiocitosi in senso lato » potrebbe trovarsi

nel fatto che, oltre alla suddetta sistematizzazione elettiva clinicamente ed ematologicamente di comune rilievo nell'uno, poco o nulla evidente invece, e tanto meno costante, nell'altro, il *reperto citologico nei focolai morbosì*, è, nel primo caso, tale da potersi ascrivere a qualcuna delle tipiche forme emoiostoblastiche più o meno giovanili e immature, con conservazione di alcune delle note loro proprietà funzionali; nell'altro caso invece si ha un polimorfismo variabilissimo, con netta prevalenza di elementi non solo arrivati alla più spinta differenziazione di tipo irreversibile, senza conservazione delle originarie proprietà delle cellule reticolari, ma spesso anche con note degenerative terminali molto spiccate. Nel primo caso perciò ci troviamo in una zona molto prossima alle vere reticulo istiocitosi, mentre da esse si va poi degradando verso sindromi reattive « infiammatorie », che conservano solo caratteristiche generali istio-genetiche ed hanno in comune con le forme del primo gruppo il valore funzionale di espressioni difensive allergico-immunitarie.

È da notare che per lo più le forme del primo sottogruppo si devono ancora classificare tra le « malattie di tipo infettivo ad eziologia ignota », mentre quelle del secondo sottogruppo sono dovute ad agenti parassitari indiscutibilmente specifici o da ritenersi almeno molto probabili. La distinzione in base all'ignoranza o meno sulla loro eziologia non deve naturalmente avere che un valore secondario per quello che riguarda la classificazione di tutte queste forme nei riguardi del R. S. I., poichè la scoperta dell'agente patogeno non può modificare il nostro giudizio complessivo sui reperti clinici, ematologici e citologici. Qualora anche le forme classiche idiopatiche iperplastiche o neoplastiformi reticuloistiocitarie fossero dimostrate come la risposta allo stimolo di un determinato agente specifico ora ignoto (come già è avvenuto p. es. per l'istoplasmosi americana) ciò non modificherebbe il valore d'insieme del quadro evolutivo ed emo-citologico ormai consacrato nelle sue linee essenziali; così viceversa anche prima della scoperta degli agenti della lebbra, della sifilide, della tubercolosi, eravamo in possesso di elementi d'insieme tali che ci facevano ritenere le più tipiche sindromi corrispondenti come differenziabili, nel loro complesso, da quelle sistemiche iperplastiche leucemiche o pseudoleucemiche o da quelle, pure

sistemiche, di tipo infettivo, come le leishmaniosi e la istoplasmosi. Ciò deve valere però solo per i casi estremi e per la inquadratura generale del problema; poichè abbiamo già veduto come nel campo delle reticulo-istiocitosi si comprendano sindromi (soprattutto acute o subacute) che hanno tutte le caratteristiche di forme infettive e osserviamo che tutti gli Autori riservano un capitolo speciale alle « *emoistioblastosi o istiocitosi a forma infiammatoria produttiva, o granulomatose, finora ad eziologia ignota* » che hanno stretti rapporti con tipiche granulomatosi a eziologia nota. Per alcune delle prime e si è perfino sostenuto e si sostiene che l'agente patogeno possa essere uno degli agenti patogeni della seconde (natura tubercolare o sifilitica della linfogranulomatosi maligna; sospetta natura tubercolare della « granulomatosi benigna Schaumann »); i limiti di demarcazione sono qui impossibili a stabilire, come si è veduto per le « micosi fungoidi », che presenterebbero aspetti istoleucemici o aspetti tipicamente granulomatosi P. S. od affini a quelli di alcune forme di tubercolosi. Non sono perciò la dimostrazione dell'agente causale e neppure la maggiore o minore malignità di un processo che possono servirci alla identificazione e classificazione di esso, ma sono piuttosto la localizzazione e la diffusione metodica preferenziale nelle stazioni del S. R. I., i reperti strutturali e citologici dei focolai morbosi, la formula ematica e midollare delle cellule di origine reticolare, in parte la evoluzione clinica nelle sue caratteristiche generali (tipo fisso o invasivo, a tappe con caratteristiche espressioni « a fasi allergiche »). Solo in base ad una considerazione complessiva di tutti gli elementi costitutivi dei vari processi si può tentare di arrivare ad un inquadramento approssimativo di forme che hanno tanti punti di contatto e presentano addentellati clinici e morfologici variabili a seconda del punto di vista del quale si considerano; ogni classificazione esatta e definitiva è destinata a fallire poichè attorno ad alcuni punti fermi o nuclei essenziali biopatologici si irradiano infinite possibilità di intricate combinazioni su sfondi eziopatogenetici più o meno accertati o tutt'ora incerti.

1° In una prima sezione si devono collocare quelle sindromi nelle quali tutto concorre a mettere in piena luce una sistematizzazione

reticolare del processo, pur essendovi notevoli variazioni per sede, per successione invasiva, pur risposta ematica. *La forma più schiettamente granulomatosa della « micosi fungoide » (dermogruloma maligno o granuloma fungoide) sta qui a fianco della linfogranulomatosi maligna tipo Patauf-Sternberg.* L'affinità tra le due sindromi, soprattutto dal punto di vista cutaneo, è innegabilmente impressionante, per quanto nelle tipiche forme « micosiche » le espressioni cutanee siano predominanti e dirette da una regola evolutiva che si può dire classica e costante, mentre nella linfogranulomatosi maligna la cute partecipa in maniera molto meno frequente e più spesso secondaria ed è lungi dall'essere tipica nelle sue espressioni « specifiche ». Si è sostenuta l'identità delle due forme (conciliando il dissidio denunciato) nel senso che la cosiddetta micosi fungoide rappresenterebbe la forma cutanea della linfogranulomatosi maligna, che negli altri casi sarebbe invece prevalentemente ghiandolare (superficiale o toracica o addominale) o spleno-epatica od ossea o gastrointestinale od oculare. Abbiamo già detto come non crediamo, in base ai dati finora disponibili, di poter *identificare* i due processi; sia in base a differenze delle espressioni cutanee (molto affini, a grandi linee, pseudoessudative, papulonodulari, tumorali, ma non sovrapponibili, in generale, in modo perfetto, soprattutto nei casi tipici, che il dermatologo ben conosce); sia in base alle differenze strutturali, citologiche ed evolutive (manifestazione iniziale, complesso primario?) non solo e non tanto delle lesioni cutanee, quanto e più delle lesioni ghiandolari ed in generale reticolari interne, che assumono note caratteristiche ben documentate (per es. la linfoghiandola « micosica » e quella della l. m. presentano due quadri distinti). Si tratta sempre di iperplasie emoistioblastiche, ma con presenza di elementi cellulari giovani immaturi e terminali diversi, colle tendenze ben note ad una espressione fibroepitelioide (sclerosi postgranulomatosa di tipo epitelioide) nella linfogranulomatosi maligna, mentre nel « granuloma micosico » si hanno fenomeni produttivo-regressivi e involutivi più complessi, in prevalenza del tipo colliquativo, con assenza o scarsità di fibrosclerosi. Né vogliamo mettere in primo piano la presenza o meno della cellula di Stenberg, elemento che ha pure qualche valore specifico, ma che si può ritrovare, sotto forme incomplete e atipiche, in diversi processi granuloma-

tosì, e spesso anche nel « granuloma micotico ». I reperti a carico del sangue circolante non costituiscono un elemento differenziale assoluto nel senso che tanto nell'uno come nell'altro processo si sono riscontrati in circolo forme emistioblastiche, emocitoblastiche, endoteliodi, monocitiche di tipo istioide; la eosinofilia si trova nell'uno e nell'altro.

Il riconoscere delle *forme di passaggio* non significa altro che ammettere la nostra ignoranza sulla reale entità dei due processi; una acquisizione eziologica definitiva potrebbe distaccare od unire senza possibilità di errore le due forme; fino ad oggi non conosciamo una classica « micosi fungoide completa » su base interna di linfogranulomatosi Paltau-Sternberg, nè il quadro contrario.

Le sindromi tipo P. S. attribuite alla tubercolosi o alla sifilide costituirebbero un punto di collegamento tra la prima e la quarta sezione di questo gruppo.

2° Una piccola sezione di forme eterogenee, unita però da alcuni elementi comuni, è quella costituita da due altri processi linfogranulomatosi, quello cosiddetto « benigno dello Schanmann » e quello pure « benigno poradenitico inguinale Nicolas-Favre ».

L'attributo di benignità ha un valore solo relativo, nei confronti delle forme più rapidamente e fatalmente maligne della precedente sezione; in realtà, per la loro tendenza a invadere l'organismo e per la cronicità abituale, anche nei casi non complicati o particolarmente gravi, sono sempre processi di notevole importanza e che comportano una prognosi riservata. La tendenza alla sistematizzazione reticolare interna e le espressioni ematiche sono variabili, ma sempre presenti.

La *forma di Nicolas e Favre*, dopo una prima fase aggressiva più o meno acuta, si fissa in sedi linfatiche tipiche regionali, ma tende ordinariamente ad invadere stazioni più o meno lontane, determinando sindromi cliniche caratteristiche e dimostrandosi una malattia generale dell'organismo; linfoglandolare, tonsille, molto più modestamente milza e fegato, frequentemente gli organi di movimento, il sistema nervoso, l'occhio diventato sede di un processo che dimostra di basarsi sopra reazioni reticolari, senza però assumere aspetti tipici e inconfondibili di una reticuloistio-

citosi sistematizzata; nel circolo compaiono forme più o meno numerose monocitiche, talora anche elementi endotelioidi e comunque di tipo istioide, ma senza un quadro nè costante nè caratteristico. Il tessuto linfogranulomatoso è ricco di espressioni istiocitiche, grandi elementi giovanili, a protoplasma abbondante, di tipo vagamente emoistioblastico ed endotelioidi, con nuclei talora intaccati, reniformi, bernoccoluti, ma con grande mescolanza e spesso prevalenza di cellule differenziatissime, plasmociti, granulociti, epitelioidi, con tendenza, soprattutto in sede ghiandola, alla costituzione di « focolai necrotici » a spiccata acidofilia, richiamanti in parte degli aspetti che segnano una nia di mezzo tra il focolaio linfogranulomatoso Paltay-Sternberg ed il focolaio tubercoloide-sarcoide.

Anche nelle « reazioni micronodulari » intradermiche, ritenute specifiche risposte al virus di questa linfogranulomatosi, si ha una struttura nettamente reticolare con una ricchezza di cellule istioide molto giovanili quali non si riscontrano nelle risposte ad altri antigeni di granulomatosi infettive croniche. Le prove del cosiddetto « blocco » del sistema reticolare generale tendono a dimostrare un forte impegno di questo ultimo in rapporto collo sviluppo della sindrome generale Nicolas-Favre.

Nel caso della cosiddetta linfogranulomatosi benigna di Schumann il problema si prospetta più complesso e più ricco di varie interpretazioni: in questo non omogeneo e mal delimitato gruppo di manifestazioni che sconfinano verso espressioni infiammatorie croniche ad eziologia nota od almeno probabile, si sono raccolte forme svariate che rispondono ai tipi dei cosiddetti sarcoidi del Boeck a piccoli noduli ed a grossi nodi, ai sarcoidi tuberoso-infiltrativi, oscillanti tra il « lupus pernio » Besnier, l'angiolupoide Brocq e le celluliti nodose dermoepidermiche disseminate (che si raggruppano attorno al sarcoide Darier-Roussy, e manifestazioni analoghe). Il vero interesse di questa sindrome consiste nel fatto che essa acquista in un certo numero di casi, classici e completi, il significato preciso di una malattia generale, a tendenza invasiva (o pluricentrica) in diversi distretti del sistema reticoloistiocitario: linfoghiandole, tonsille, milza, polmoni, ossa, apparato gastro-enterico (non è risparmiato, ma è colpito meno elettivamente il fegato),

reni, occhi. Dappertutto il substrato anatomico è costituito di uno stato reattivo-iperplastico del reticolo con tendenza ad una espressione monomorfa, quella epitelioida (endotelioida); non è però esclusa, anzi spesso è molto manifesta, una risposta linfomonocitaria e talora plasmocitica, così come è frequente la comparsa di ulteriori stadi involutivi degli elementi endotelioidi verso strutture gigantesche cellulari (necrobiotiche).

In realtà, senza entrare a fondo nella questione della genesi e del valore funzionale delle cosiddette *cellule epitelioidi od endotelioidi*, è certo che esse hanno un significato profondamente diverso dalle vere iperplasie reticolari progressive monomorfe, tipiche delle pure reticuloistiocitosi, più o meno neoplastiformi; si tratta di *elementi rappresentativi di speciali atteggiamenti reattivi propri di stati o fasi allergiche nel decorso di forme infettive croniche, in generale con tendenza alla caduta della sensibilità e reattività* (speciale stadio del quadro « tubercoloide »). Noi non possiamo, dal punto di vista morfologico e probabilmente anche biologico, segnare una demarcazione netta tra tubercolosi (o lebbra) sarcoidea e « sarcoide vero » nel senso della linfogranulomatosi Schaumann; dobbiamo riconoscere solo che la tendenza alla sistematizzazione ed alla uniformità e staticità del quadro reattivo inducono a pensare ad una *sindrome nella quale è impegnato diffusamente il sistema reticolare, o per il « genio » particolare di un virus specifico tuttora ignoto od in relazione con un « momento evolutivo particolare » di una infezione cronica fortemente allergizzante*. Il reperto ematico « conferma un impegno costante più o meno intenso del R. S. I. con espressioni in circolo di cellule di tipo istiomonocitario, ma senza caratteristiche peculiari e primitive, almeno per quel che risulta dalle ricerche finora condotte.

3° In questa sezione raccogliamo manifestazioni affini, ad eziologia infettiva molto diversa, ricollegate dalla comparsa e permanenza, per un periodo più o meno lungo, nel decorso cronico di *granulomatosi generalizzate più che sistematizzate, di « tipi cellulari caratteristici »* che depongono chiaramente per il vivace necessario costante interessamento del reticolo con esaltazione delle funzioni *granulo-pessiche-fagocitarie dirette in determinante direzioni*. In parte si hanno espressioni strettamente in rapporto con la inva-

sione dei virus specifici e coi prodotti tessurali di difesa, in parte si hanno anche espressioni da riportarsi a deviazione prevalentemente locali del ricambio. In tutti i casi è evidentissimo il rapporto iniziale e persistente di attacco e di reazione iperplastica degli elementi endoteliali dei capillari ed emoistioblastici avventiziali, con parallela eccitazione reticuloformatrice; nella evoluzione del processo granulomatoso che ne deriva si verifica, accanto alle produzioni di svariati tipi cellulari istioidi progressivo-regressivi, la comparsa di elementi così tipici per ogni singolo processo da determinare una caratteristica anatomica utile anche dal punto di vista della diagnosi istologica. *Questi elementi possono perdurare più o meno a lungo, ma rappresentano sempre una fase evolutiva, superata poi dal succedersi di altre fasi di passaggio o terminali nel complessivo sviluppo del quadro anatomo-funzionale* Istoplasmosi umana o sperimentale, granulomatosi coccidioide e paracoccidioide, leishmaniosi, lebbra, rinoscleroma si affiancano per queste espressioni citologiche affini e caratteristiche, caso per caso, per il contenuto delle cellule di tipo macrofagico e per il posto che occupano nella struttura e nell'evoluzione neoproduttiva: cellula di Darling-Da Rocha Lima, cellula di Wright, cellula di Virchow, cellula di Mikulicz di tipica derivazione e attività reticuloendoteliale, inzeppate rispettivamente di blastospore dell'*Histoplasma capsulatum* o di *Leishmanie* o di bacilli di Hansen o di *Klebsiella* r. Frisch, costituiscono un esponente indispensabile dello stadio di piena risposta tissurale alla invasione e moltiplicazione degli agenti patogeni, qualunque sia il meccanismo di inglobazione ed il valore di reale difesa contro ulteriori sviluppi dell'infezione. Insieme coi parassiti si ritrovano nell'interno di questi elementi giganteschi (ad unico nucleo addensato, spostato alla periferia, di forma variabile, od a più nuclei, con grande massa protoplasmatica omogenea o spugnosa, con margini irregolari, sfrangiati), anche altri materiali vari, in generale espressione di fenomeni involutivi o di elaborazione dei prodotti di dissolvimento di cellule tessurali o dei parassiti stessi. La cellula lebbrosa è fra tutte la più affine a quegli elementi che vedemmo rappresentare il risultato di deviazioni metaboliche nelle reticuloistiocitosi lipoidosiche; per volume, aspetto reticolato-spugnoso, contenuto grassoso, questa cellula ricorda

**RETICULO-
ISTIOCITOSI
CUTANEE.**

molto da vicino le cellule di Gaucher o di Pick, salvo le differenze nella costituzione chimica dei lipoidi e lo stretto rapporto che corre qui tra fagocitismo (in senso lato) bacillare e lipoidosico; la sua origine da cellule avventiziali è altrettanto chiara e costante, così come è facile coglierne la formazione graduale attraverso elementi istiocitari monocitoidi e più spesso endoteliodi. Essa si deve distinguere dalle cellule giganti tipo Langhans o tipo « da corpi estranei » che pure si possono ritrovare, talora in grande numero, in seno al granuloma lebbroso, cellule in generale non contenenti bacilli e raramente inclusioni lipoidee.

Le cellule della istoplasmosi e della Leishmaniosi umane sono tra di loro molto simili, anche per una certa grossolana affinità tra leishmanie e blastospore histoplasmiche (interpretate dapprima come protozoi); quel che più importa è la loro grandissima abbondanza in seno a tutte le formazioni micronodulari nel fegato e nella milza, nelle ghiandole, nel polmone, nei surreni, e l'enorme numero di parassiti che esse contengono; del resto, anche all'infuori del reperto parassitario, si tratta, dal punto di vista clinico ed istologico, delle più tipiche reticuloistiocitosi sistemiche infettive.

Gli elementi giganteschi parassitiferi si trovano invece raramente nel sangue circolante, anche se il reperto ematico è quello di una spiccata monocitosi, con forme giovanili ed endoteliodi; tipico invece è il reperto « fagocitario » in vivo di grandi elementi emoistioblastoidi nel midollo delle ossa e nella milza. Nello studio sperimentale, soprattutto della istoplasmosi, si ripetono i reperti più caratteristici a carico del S. R. I., in tutte le stazioni più importanti dell'organismo. A proposito delle granulomatosi coccidioidee e paracoccidioidee (malattie di Posadas-Wernike e di Lutz-Splendore-De Almeida, rispettivamente da coccidioides immitis e da Paracoccidioides brasiliensis o Zymonema histosporocellulare) è da notare che si hanno reperti analoghi alla istoplasmosi, se pure meno imponenti, ma sempre con tendenza ad una sistematizzazione più o meno generale delle neoproduzioni a carico del reticolo, le quali, in una parte almeno dei casi, sono anche e solamente localizzate alla cute ed alle mucose, dove possono assumere talora perfino aspetti clinici che ricordano da vicino la « micosi fungoide » (Posadas). Accenniamo anche ad un'altra affinità che sempre più

avvicina queste reticuloistiocitosi fungine e protozoarie a processi analoghi cronicamente evolventi con fasi di variazioni allergiche molto vivaci (come la tubercolosi o la sifilide), cioè la possibilità di stabilirsi di stati nuovi di sensibilità e reattività tessurali (per es. cutanee) con espressioni paraspecifiche che sono state definite come leishmanidi e istoplasmi; sono testimonianze di un impegno «funzionale» del S. R. I. nel campo immunitario che ricollega, sotto un altro punto di vista, questi gruppi eterogenei di affezioni parassitarie, che per il loro citopolimorfismo evolutivo, si allontanano indubbiamente dalle genuine iperplasie reticolari. Accenniamo qui ancora alla splenogranulomatosi siderotica (Gamna) non iperemolitica, nella quale (indipendentemente dalla eventuale eziologia fungina) si ritrovano, soprattutto nella milza, espressioni isto-patologiche di intenso polimorfismo cellulare con presenza di elementi istiocitari giganteschi con nuclei moriformi o con più nuclei e con grande esaltazione della sideropessia tissurale. La evoluzione sclerotica delle lesioni di questi focolai riavvicinerebbe la sindrome a quella Bantiana, tipicamente sistematizzata.

4° In questo ultimo gruppo si possono raccogliere tutte quelle sindromi comprese largamente sotto la denominazione di *infiammazioni granulomatose croniche con quadro clinico poliedrico* che impegnano fondamentalmente e costantemente, sotto diverse forme, il sistema reticolare, pur senza acquistare i tipici caratteri di reticuloistiocitosi, sia perchè manca in generale la classica «sistemizzazione» (vi è piuttosto generalizzazione, invasione massiva), sia perchè i prodotti cellulari di provenienza clasmaticotica non mantengono per lo più stretti collegamenti morfologici e funzionali coi progenitori, sia infine perchè le espressioni ematiche rispecchiano raramente e solo incompletamente la riviviscenza degli elementi polivalenti originari. La tubercolosi e soprattutto la sifilide sono qui in primo piano e colla pressochè infinita possibilità di manifestazioni anatomo-cliniche, sia isolate che sindromiche, e colla mutevolezza di atteggiamenti umorali e reattivi tessurali che loro sono proprie, si prestano a tutti gli avvicinamenti ed alle interpretazioni anche più audaci. È appena sufficiente ricordare qui: la stretta parentela tra gli elementi istiocitari che stanno alla base di queste

classiche strutture granulomatose e le cellule endoteliali capillari ed avventiziali (soprattutto nella lues tardiva di tipo infiltrativo si hanno le più ricche manifeste espressioni emoistioblastiche perivasali con passaggio graduale da tipo a tipo, sia nel gruppo delle cellule pirrolofile che tra quelle pirrolofobe); la possibilità di quadri sistemici più o meno completi e variamente combinati (linfoghiandolari, epato-splenici, polmonari e surrenali) da riportarsi presumibilmente alla tubercolosi e soprattutto alla lues; la interpretazione di sindromi perniciosiformi o leucemoidi, di tipo prevalentemente monocitico, o di reticulo-istiocitosi aleucemiche o di linfogranulomatosi tipo P. S., come espressioni « reattive » agli agenti patogeni di queste due grandi infezioni; i reperti frequenti di formule ematiche con linfomonocitosi elevate, di tipo istioide, talora endotelioide, come manifestazione di impegno più o meno profondo del R. S. I. nel decorso di queste due grandi malattie a invasione totalitaria.

Con tutto ciò rimaniamo sempre appena ai margini delle genuine reticuloistiocitosi iperplastico-neoplastiformi, ma non è esclusa la possibilità che anche la tubercolosi e soprattutto la lues siano veramente alla base di vere sindromi sistemiche, come fu più volte sospettato; con speciale riferimento alle forme istiofibroproietiche a focolaio unico od a pochi focolai nodulari è certo più difficile talora escludere che dimostrarne l'origine specifica. Noi riteniamo che proprio in questo campo non si debba mantenere rigidamente sempre il concetto di reticuloistiocitosi come espressione diffusa sistemica, ma si possa e si debba riconoscerne i caratteri propri di iperplasia, deviazione funzionale, riviviscenza e fissazione in forme citologiche immature di tipo emoistioblastico anche in relazione con manifestazioni regionali a carico solo di questa o di quella stazione del S. R. I.

Le fluttuazioni allergiche che dominano il campo nella evoluzione globale od in parziali fasi di sviluppo di queste grandi infezioni possono invadere isolatamente anche i diversi distretti del reticolo, impegnandoli con modalità non diverse da quelle che appaiono in altri casi come alterazioni essenziali, idiopatiche del sistema stesso in generale.

Vengono qui in discussione alcune dermatosi più o meno diffuse e più o meno direttamente riportabili alla tubercolosi, quali alcune

eritrodermie (alle quali già accennammo in precedenza) ed alcune forme diffuse acute del cosiddetto « lupus eritematoso » ed infine alcune forme di « parapsoriasi ». A proposito del primo caso ricordo, fra l'altro, le interessanti osservazioni di Schaumann e Introzzi sopra sindromi da riferirsi clinicamente al cosiddetto « lupus eritematoso acuto » nelle quali si dimostrava la natura generale della malattia di origine tubercolare e di tipo reticuloistiocitario sistemico, cutaneo-tonsillare e linfoghiandolare-splenico, con reperti citologici tissurali ed ematico-midollari di tipo iperplastico-neoproduttivo granulomatoide, tali da richiamare la vera tubercolosi ed una sindrome affine al linfogranuloma maligno. Per una parte poi delle « parapsoriasi » (termine molto improprio e confuso col quale si designano sindromi non limitate alla cute, che molto spesso nulla hanno a che vedere nè colla psoriasi nè col lichen), ricorderò che mentre in alcuni casi si è dimostrata la loro origine tubercolare, con una base istologica nettamente reticolare (da avvicinarsi ad alcuni tipi di eritrodermia), in altri casi si è sostenuto con ragione il loro rapporto colla evoluzione di una dermogranulomatosi del tipo « micosi fungoide ».

Questi ultimi problemi sono tuttora da affrontare in pieno con esatta metodologia di ricerche secondo i criteri biologici e citologici più moderni.

RIASSUNTO

L'A. dopo avere inquadrato le svariate manifestazioni cutanee a carico del S. R. I. in una classificazione fondata sopra un duplice concetto morfologico e funzionale, passa alla trattazione schematica dei diversi gruppi di forme morbose, occupandosi dapprima di quelle a struttura prevalentemente citomonomorfa, di tipo iperplastico displastico-blastomatoso e poi di quelle a struttura prevalentemente citopolimorfe, cioè di tipo neoproduttivo infiammatorio granulomatoide, da un punto di vista funzionale il primo gruppo si riferisce a tutte le alterazioni del reticolo in relazione con deviazioni metaboliche generali e locali e granulopessico-fagocitarie, ed in relazione con neoproduzioni istiofibropoietiche e istiocemopoietiche, il secondo gruppo si riferisce alle svariate espressioni difensive allergico-immunitarie che si sviluppano quali reazioni a stimoli di natura essenzialmente infettiva, sia con predominio di elementi a carattere emoistoblastico sia con graduale polimorfismo evolutivo verso forme irreversibili. Lo studio morfologico-funzionale delle numerosissime sindromi cliniche dimostra la possibilità di una grande quantità di forme di passaggio tra di esse, di modo che lo schema di classificazione proposto anziché essere una rigida suddivisione in tipi contrapposti, permette una visione d'insieme di quadri morbosi tra di loro biologicamente interdipendenti.

250198

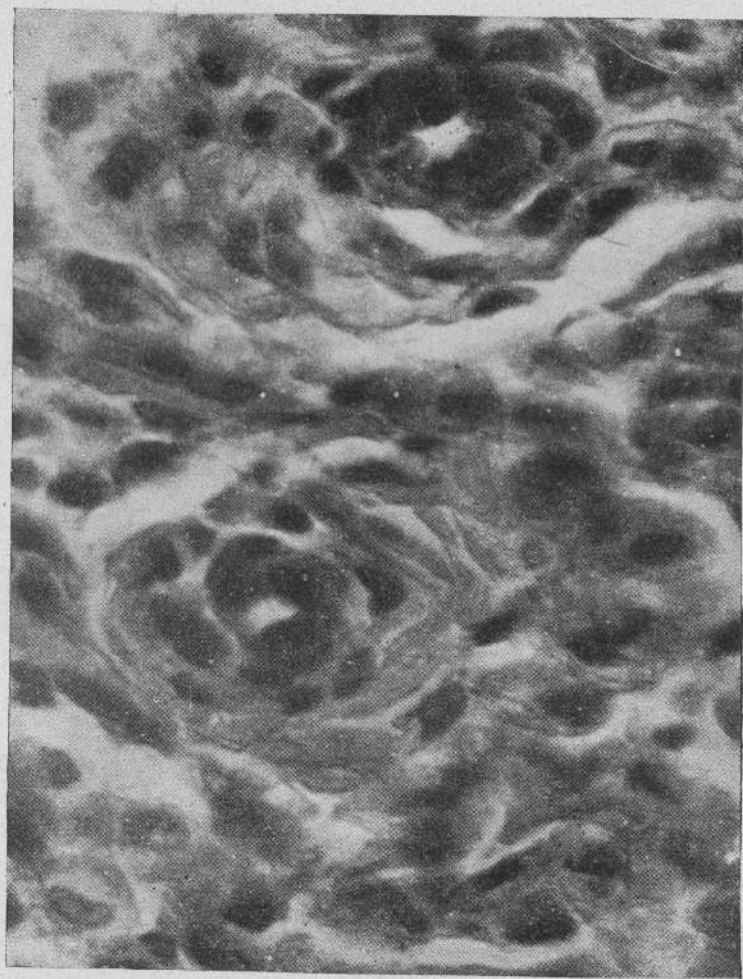


Fig. 1. - Xantoma - Primo stadio neoproduttivo pericapillare.



Fig. 2. - Xantoma - Grandi cellule schiumose del periodo terminale.



Fig. 3. - Focolaio emoistioblastico lipidifero pericapillare
(Xanteloide).

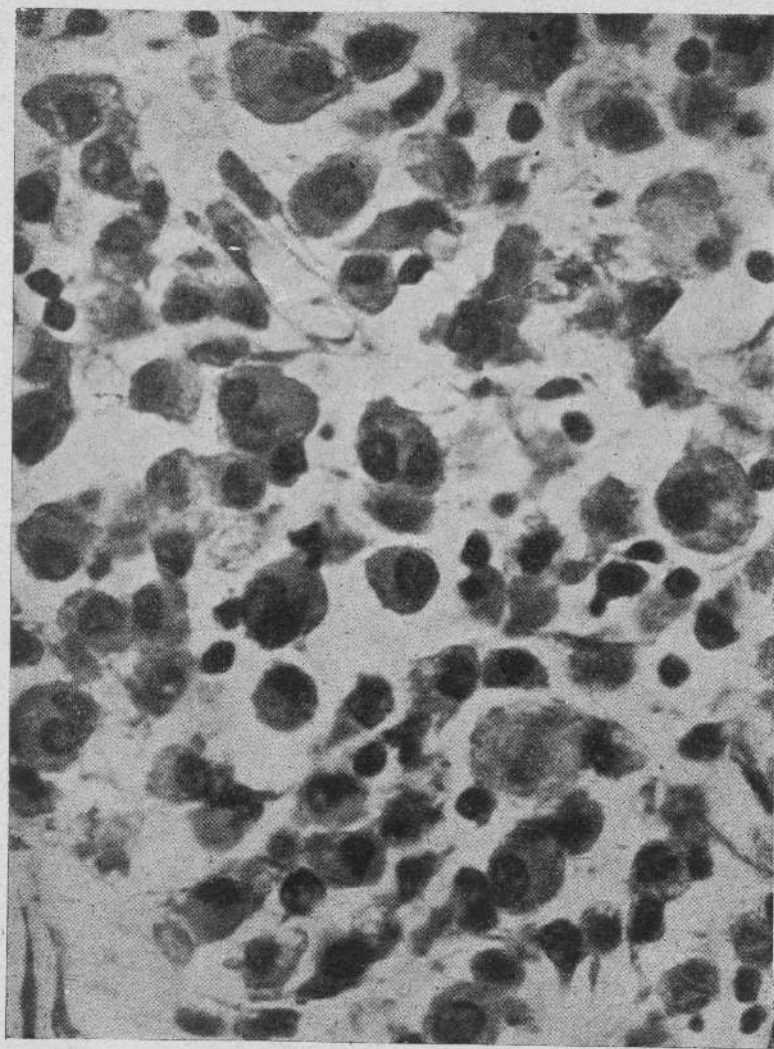


Fig. 4. - Istiocitoma xantelastriatizzato; grandi elementi lipidiferi.

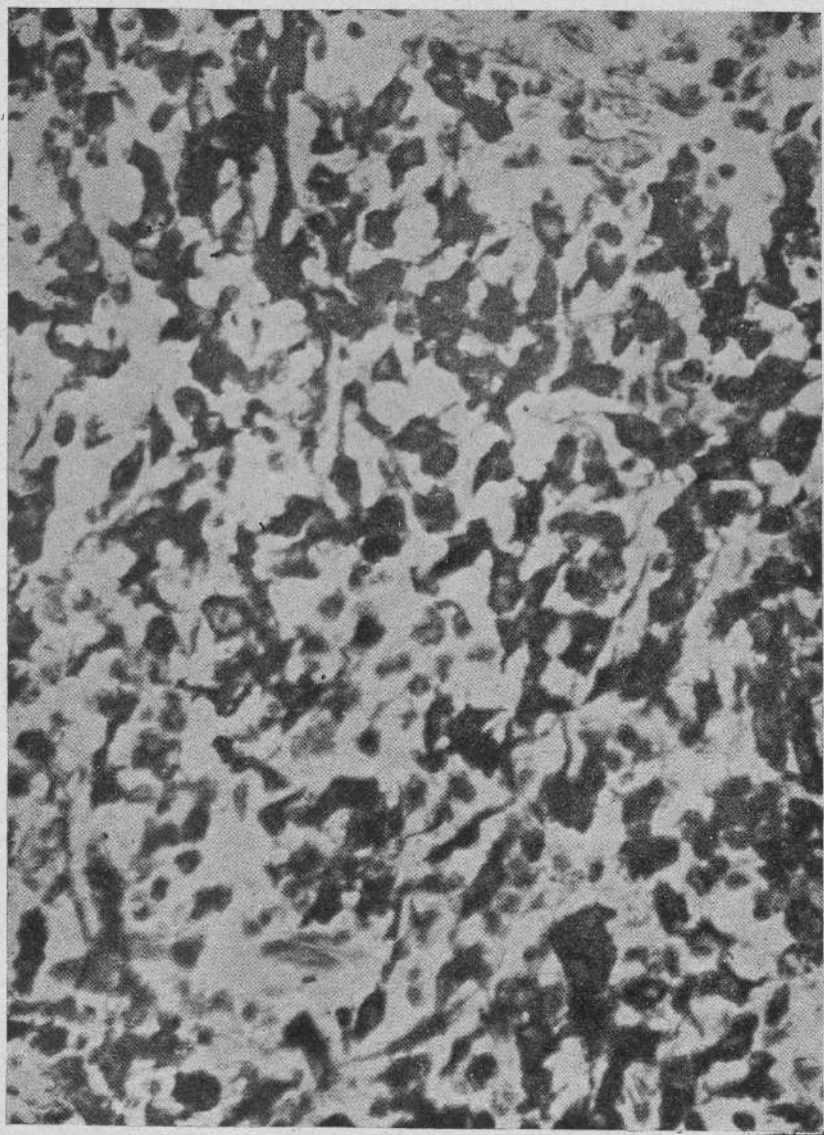


Fig. 5. - Mastocitoma lipoidifero (tipo H. S. C.).

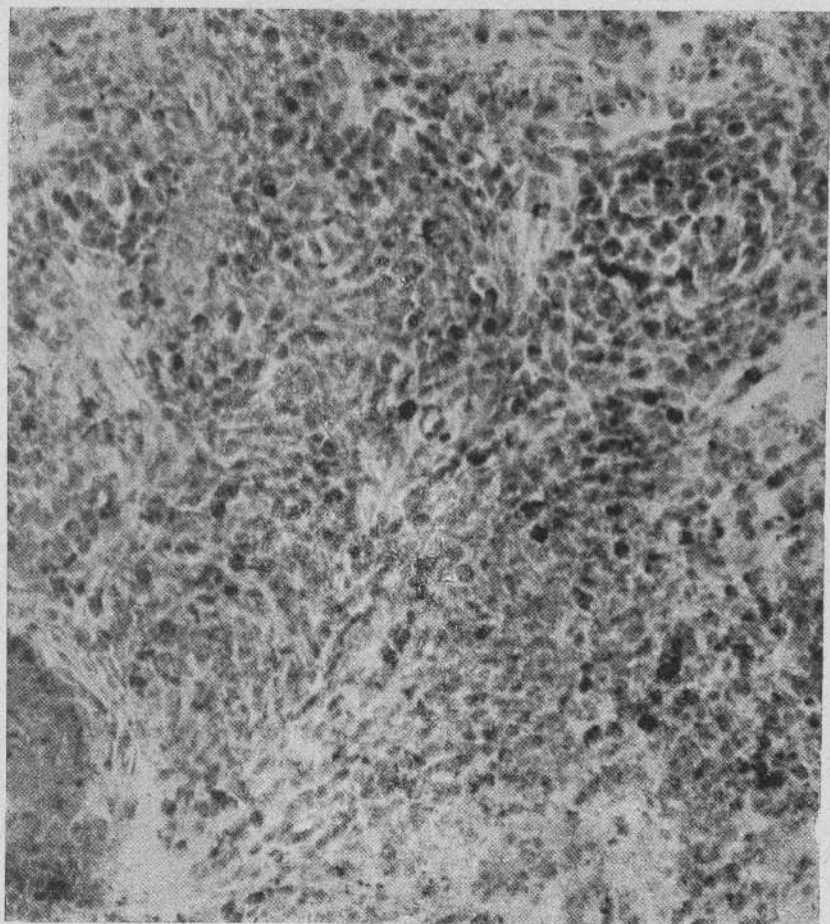


Fig. 6. - Granulomatosi lipoidifera.

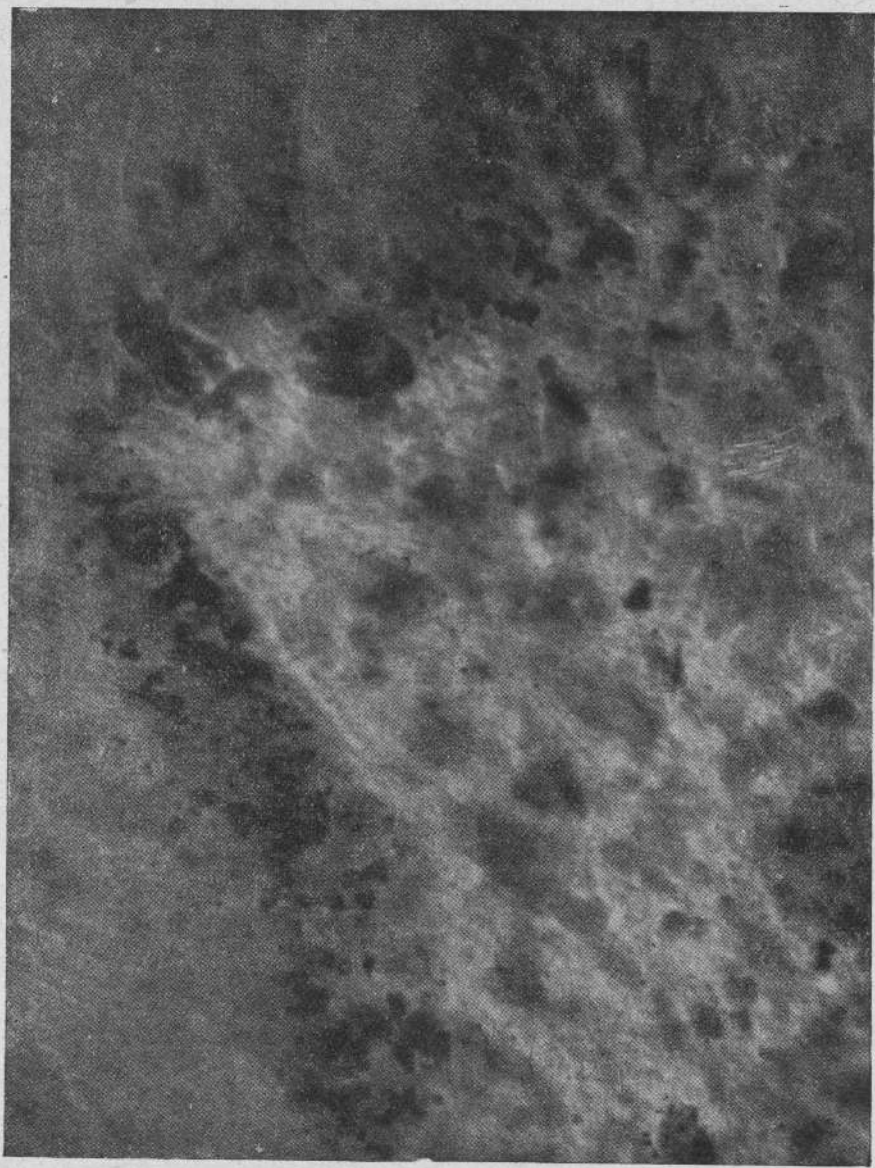
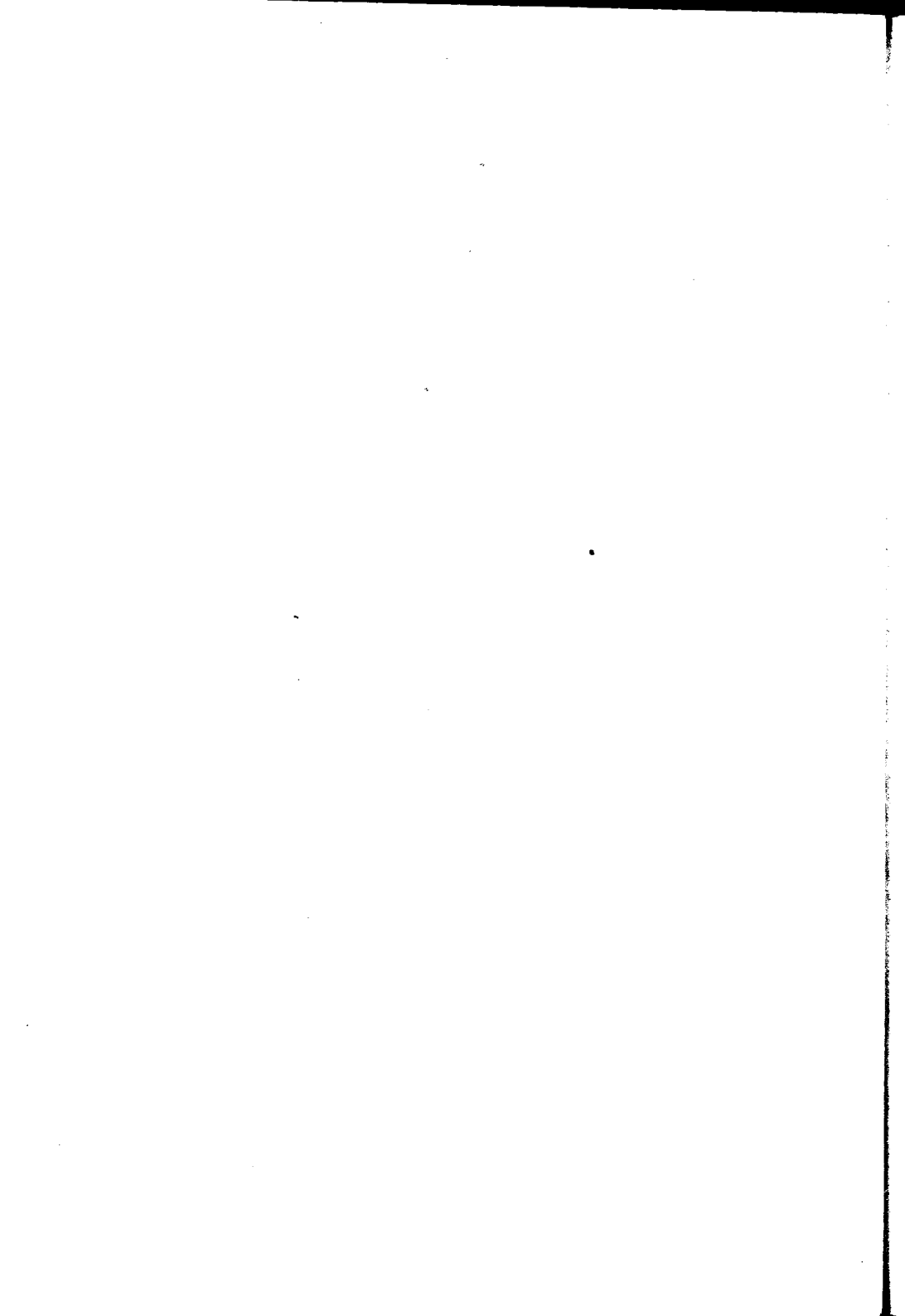


Fig. 7. - Lipidosi dermica interstiziale ed intraepidermica basale.
(Tipo granulomatoso H. S. C.).



Fig. 8. — Origine pericapillare degli ammassi istiocitarii melanofori
(cromatoforoma nevico).



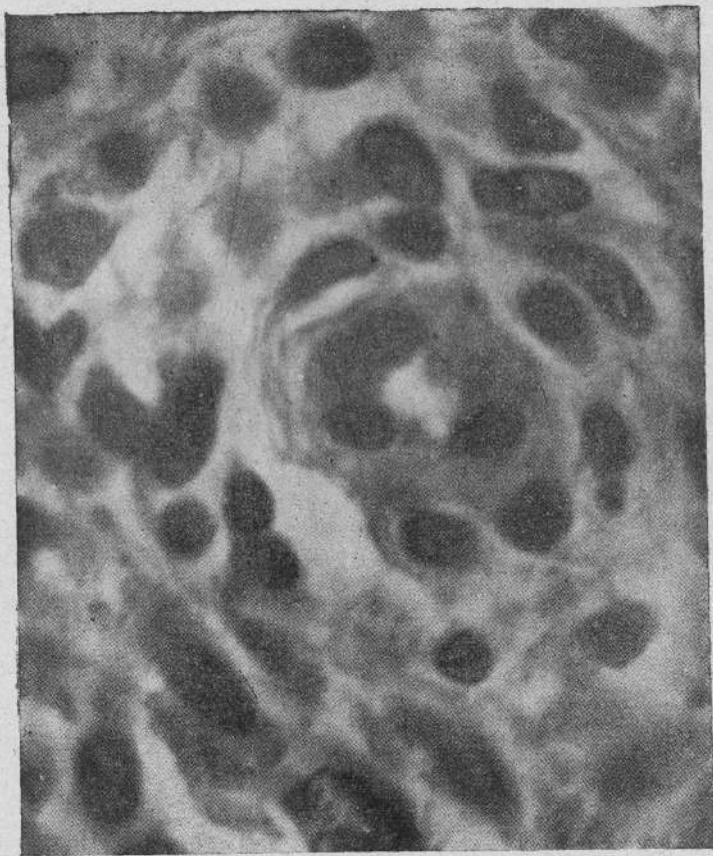
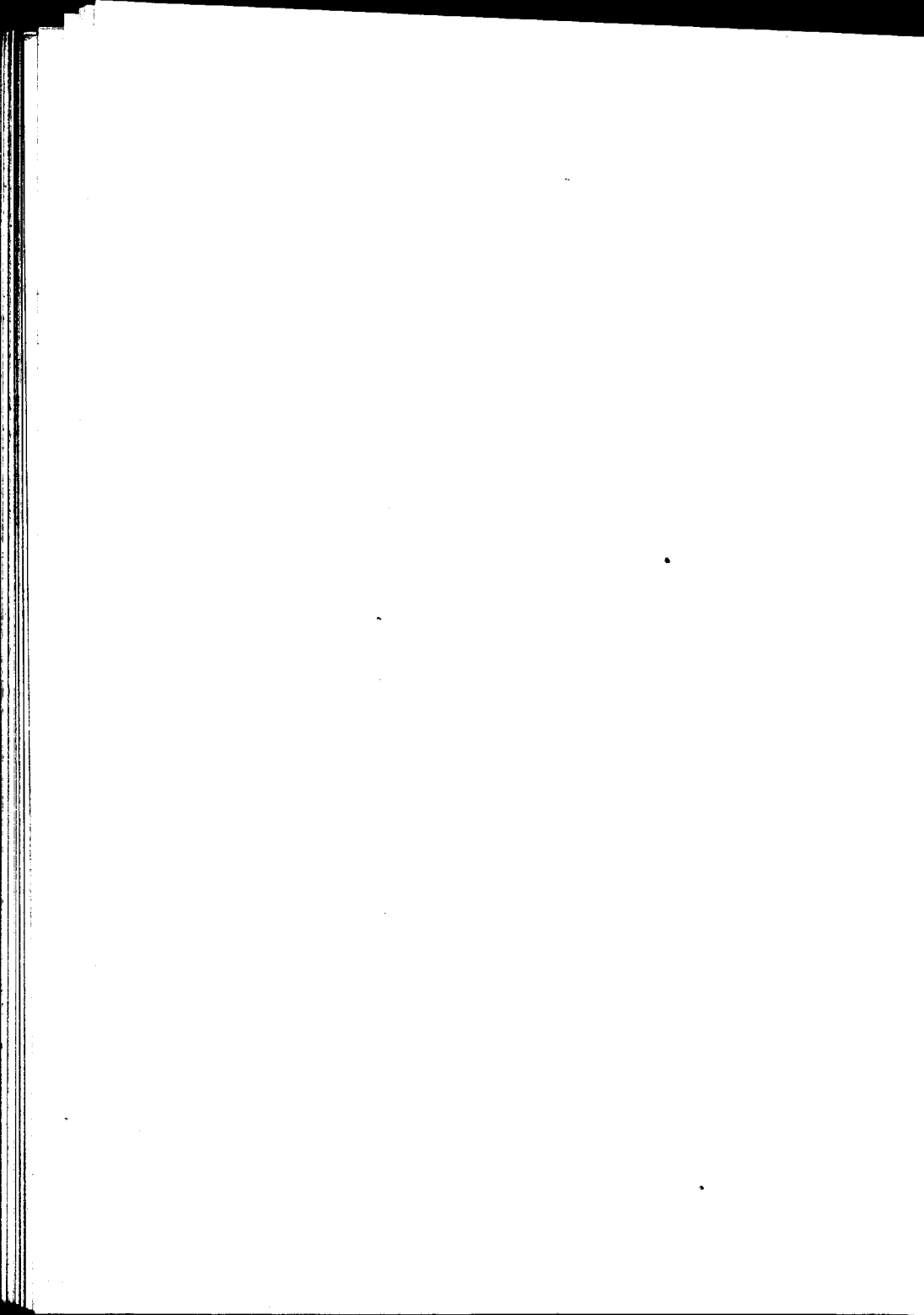


Fig. 9. - Genesi pericapillare dei mastociti nella mastocitosi diffusa infantile urticariante.



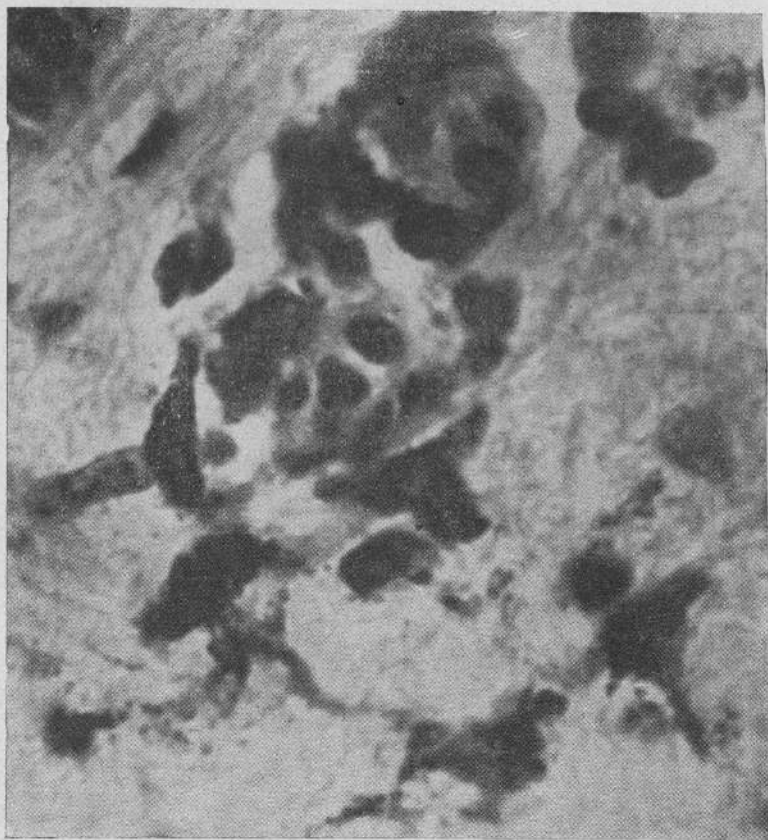


Fig. 10. — Lo stesso come a fig. 9;
reazioni metacromatiche per i mastociti.

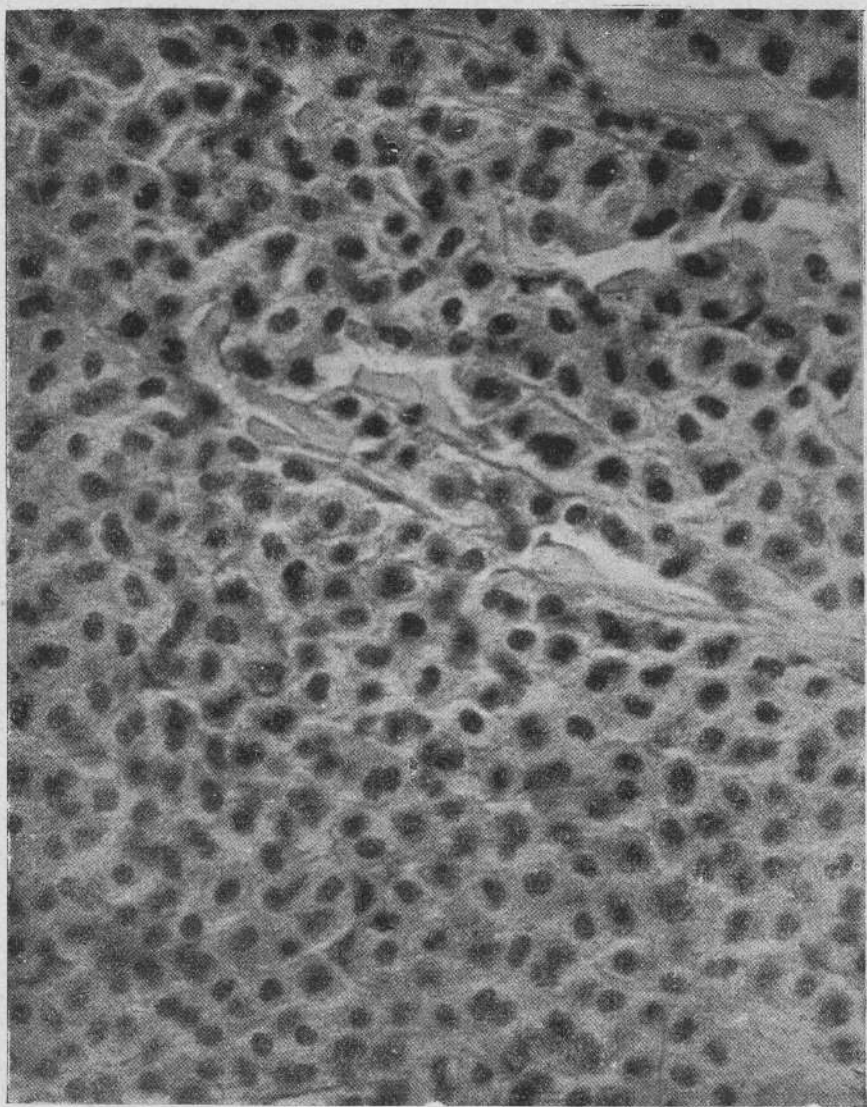
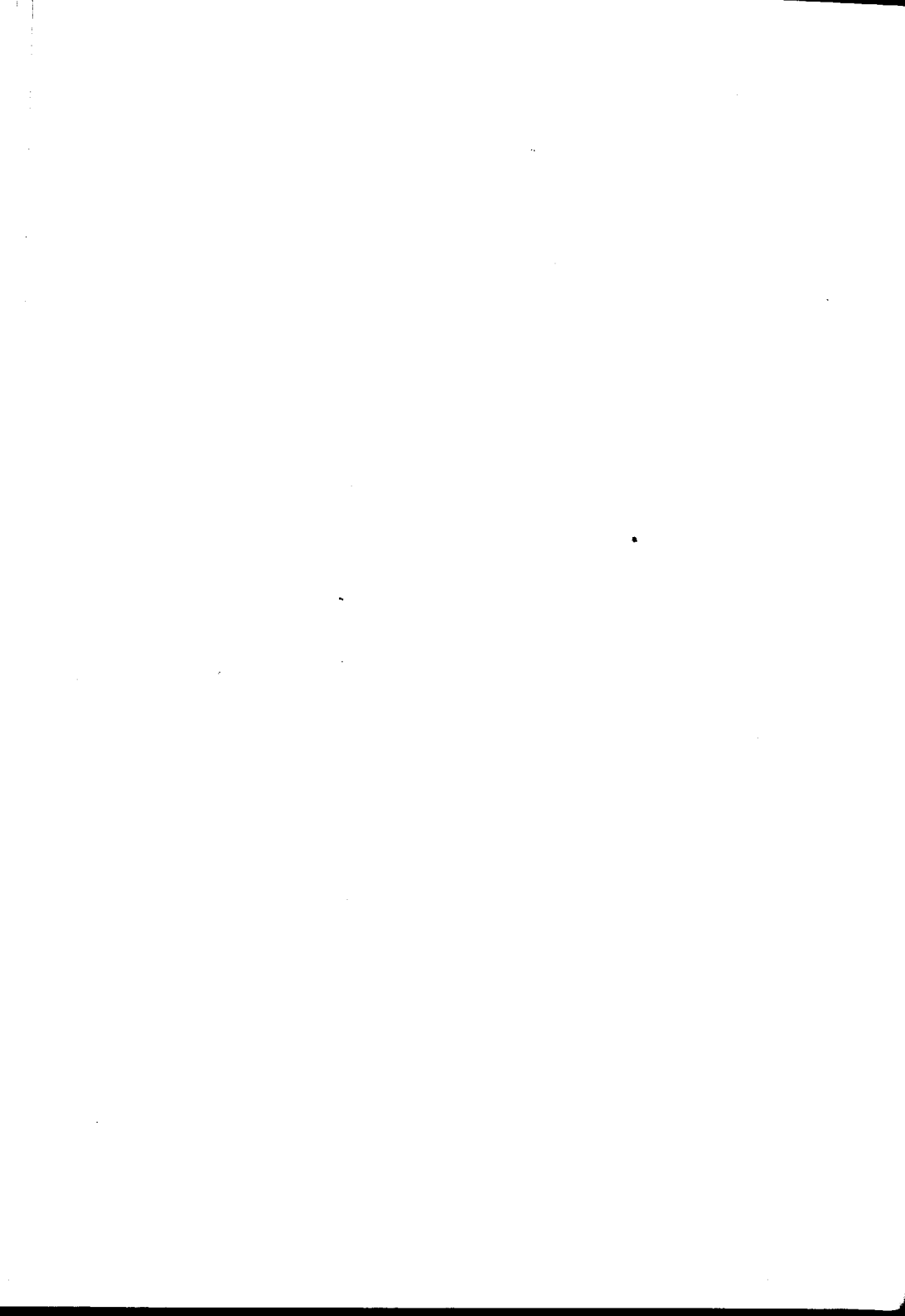


Fig. 11. - Aspetto compatto nevoide delle mastocitosi diffuse infantile urticariante.
(Urticaria pigmentosa).



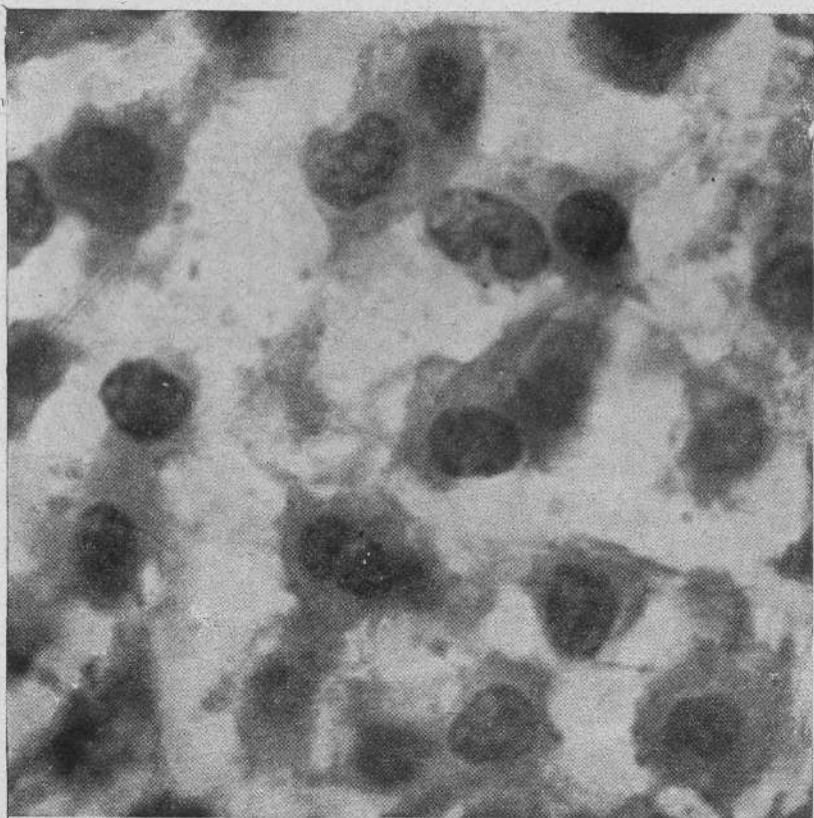
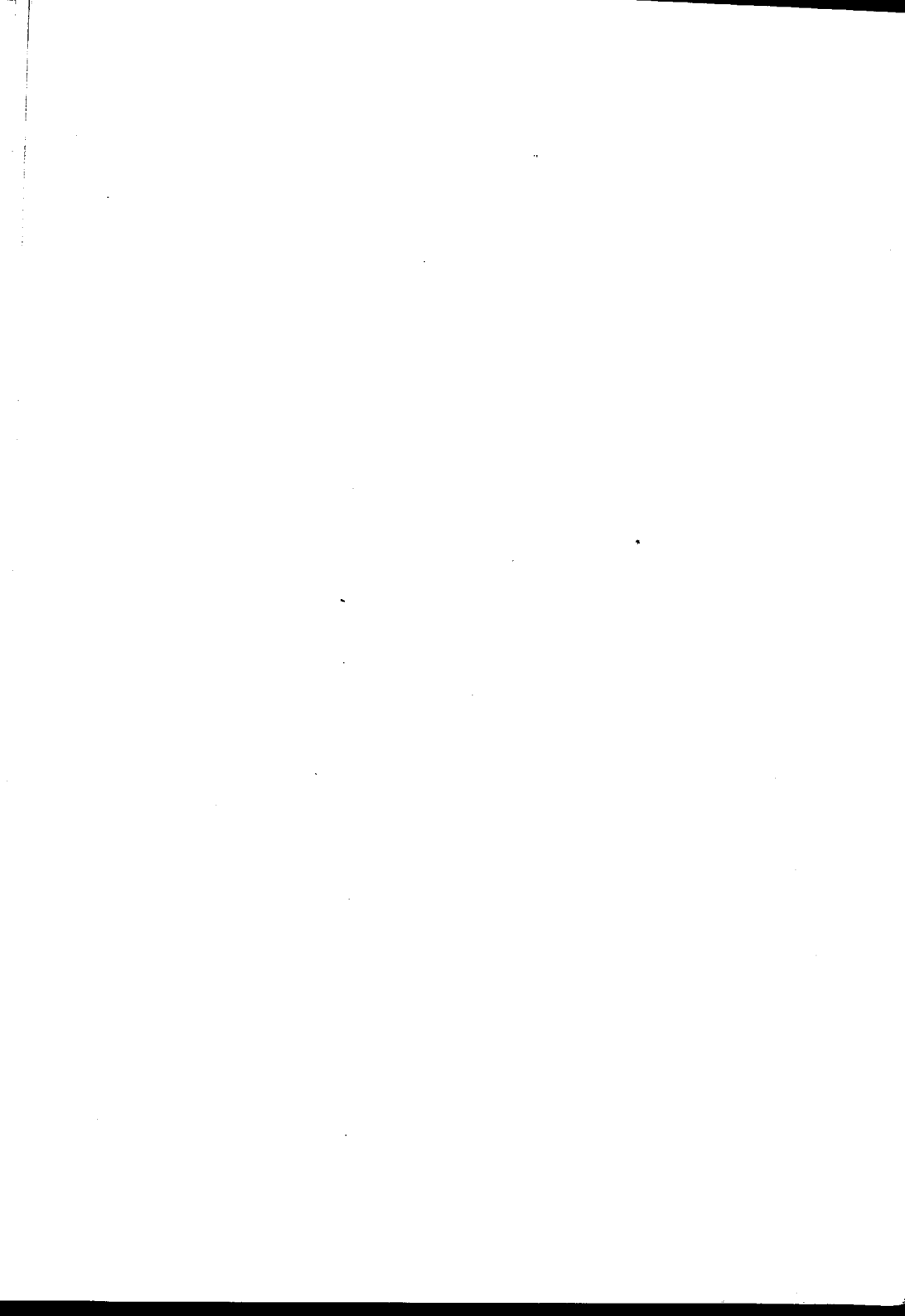


Fig. 12. - Urticaria pigmentosa; elementi tipicamente emoistioblastici.



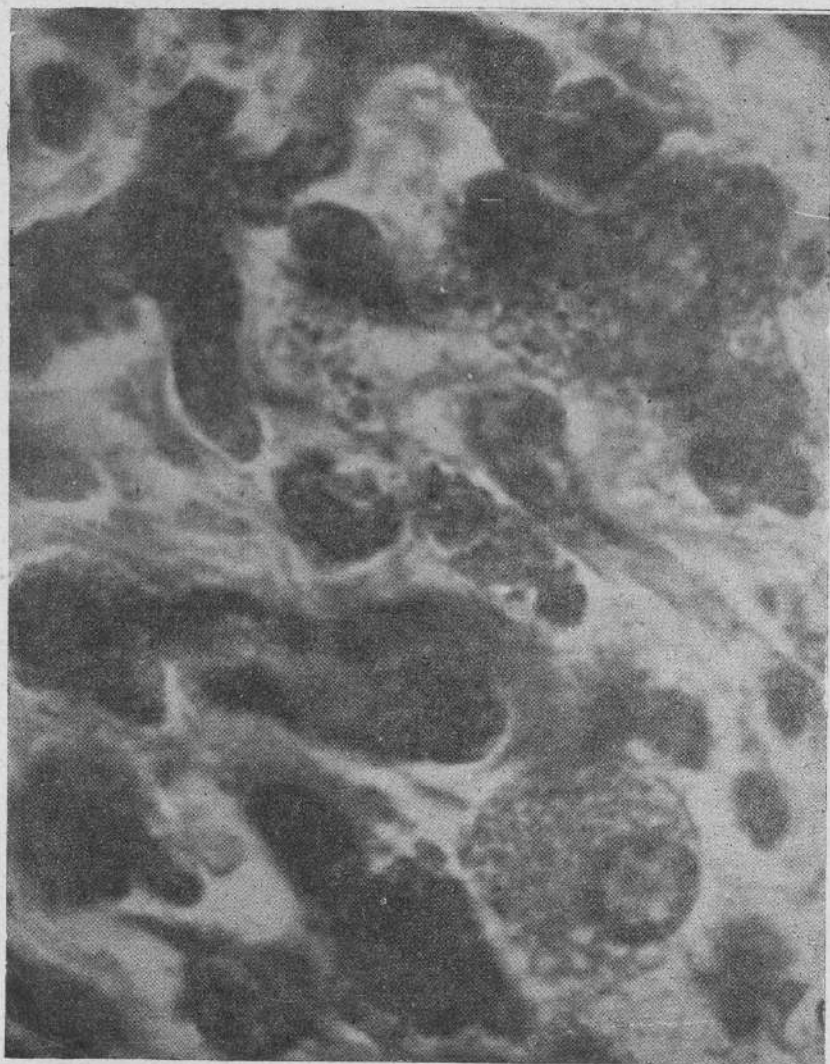


Fig. 13. - Istiocitomatosi diffusa cronica (tipo M. F.);
grandi elementi emoistioblastici lipoido-pigmentiferi.

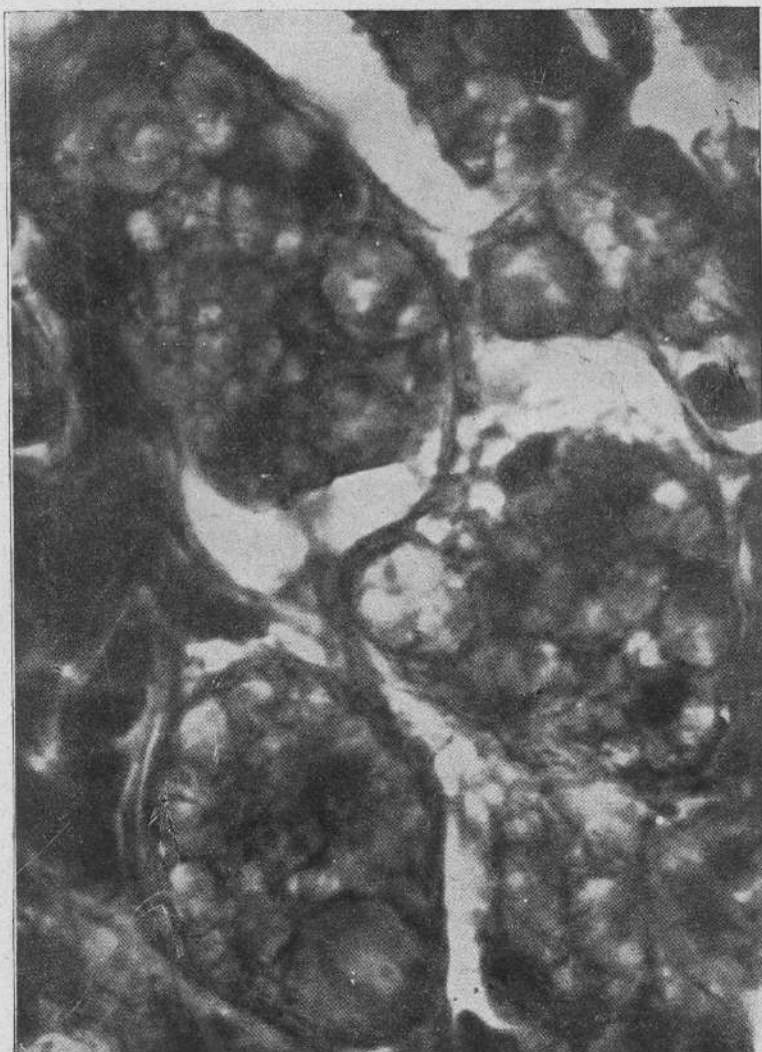


Fig. 14. - Lebbra; stadio terminale dei grandi elementi xantelasmafoidi.

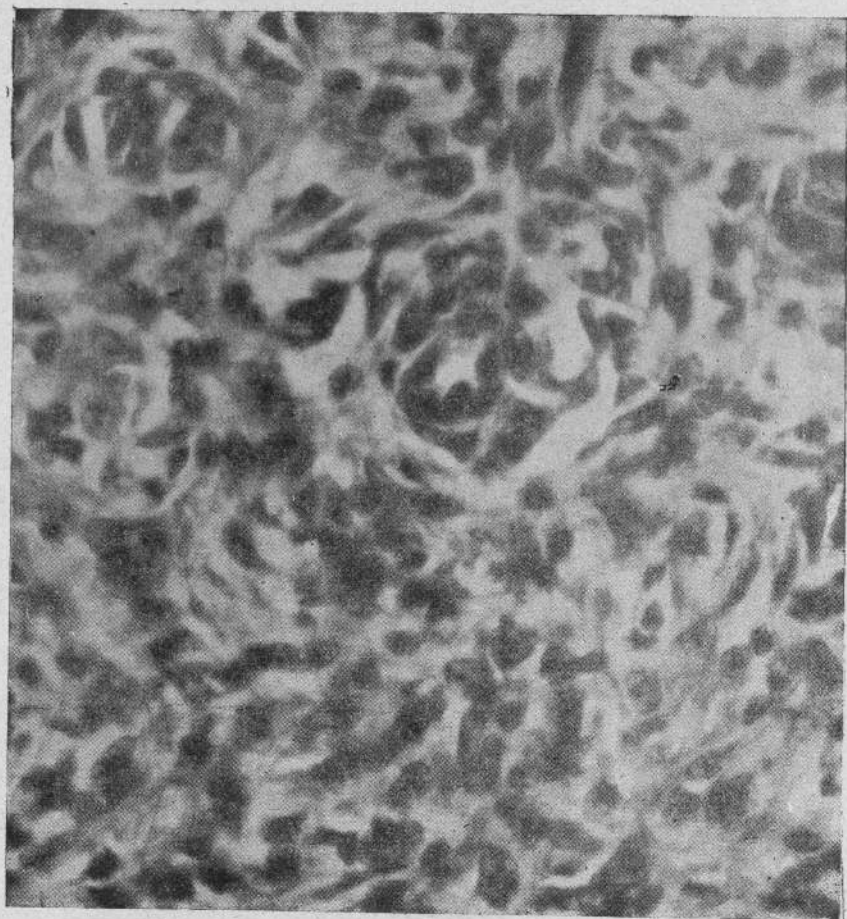
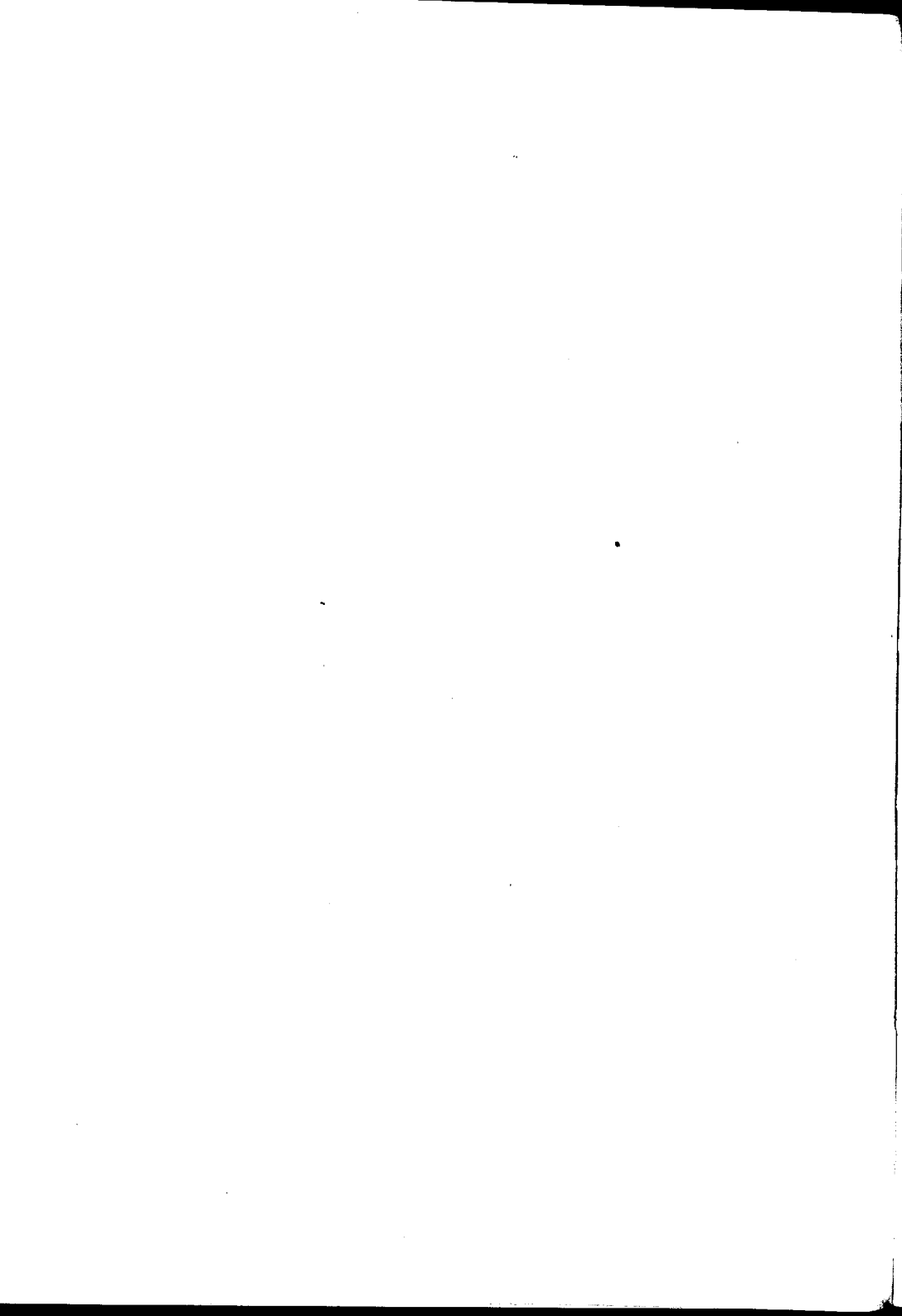


Fig. 15. — Istiocitoma endotelioide pericapillare.



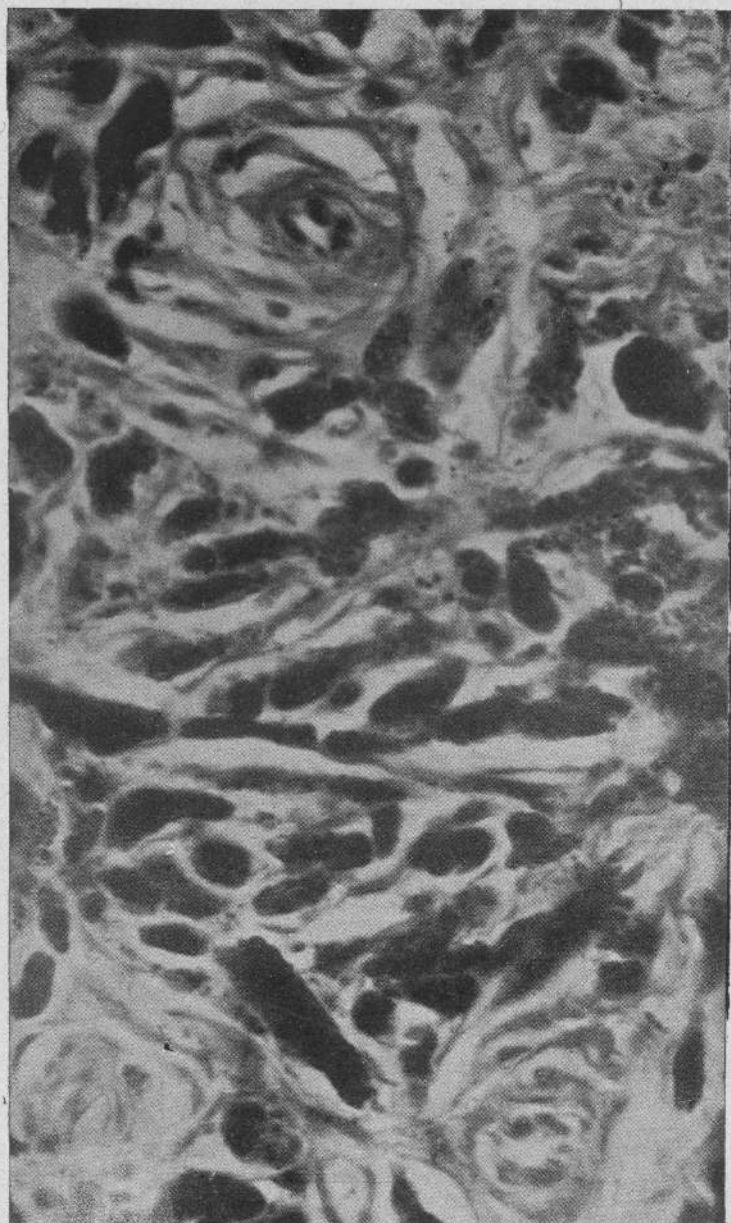


Fig. 16. - Cromatoforoma maligno; nodulo metastatico per via linfatica;
carica melanotica degli elementi parietali.

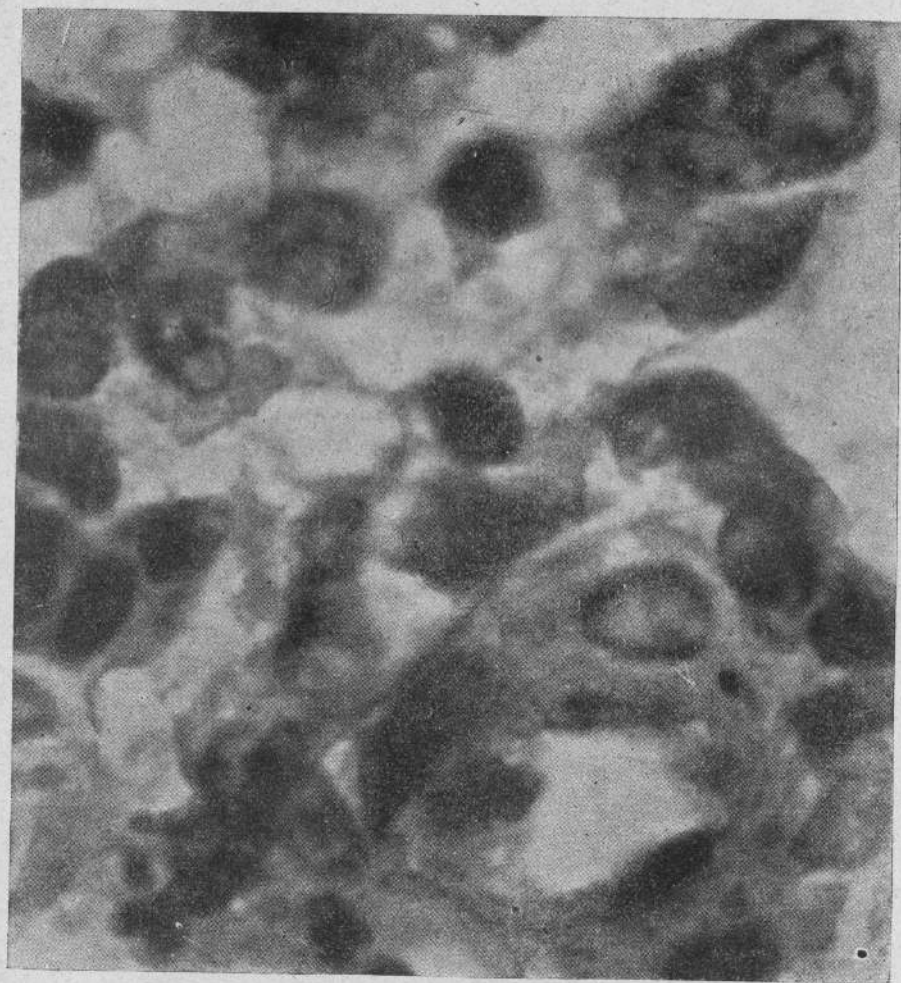


Fig. 17. - Focolaio emoistioblastico pericapillare iniziale.
(Granulomatosi B. B. S.).

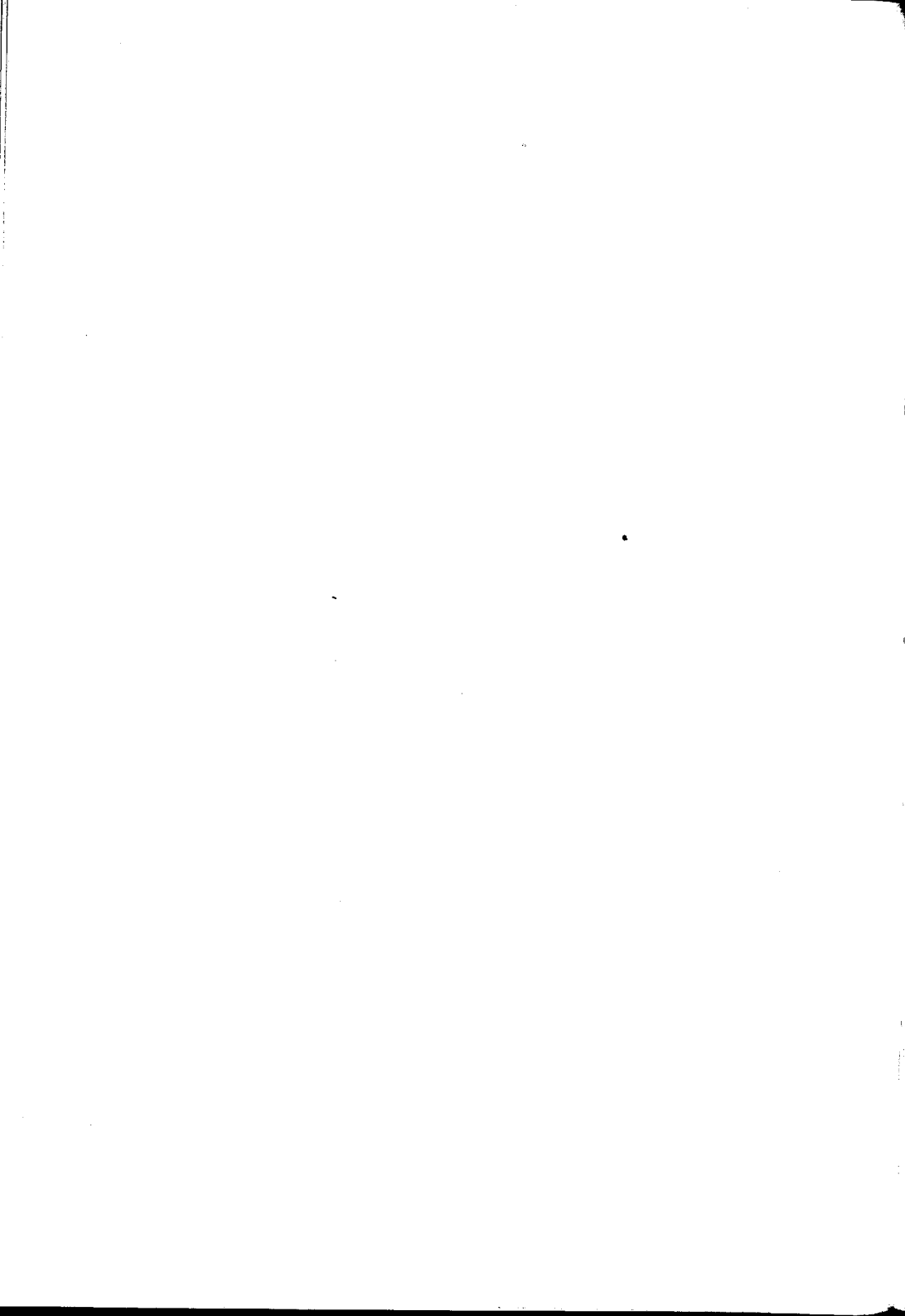
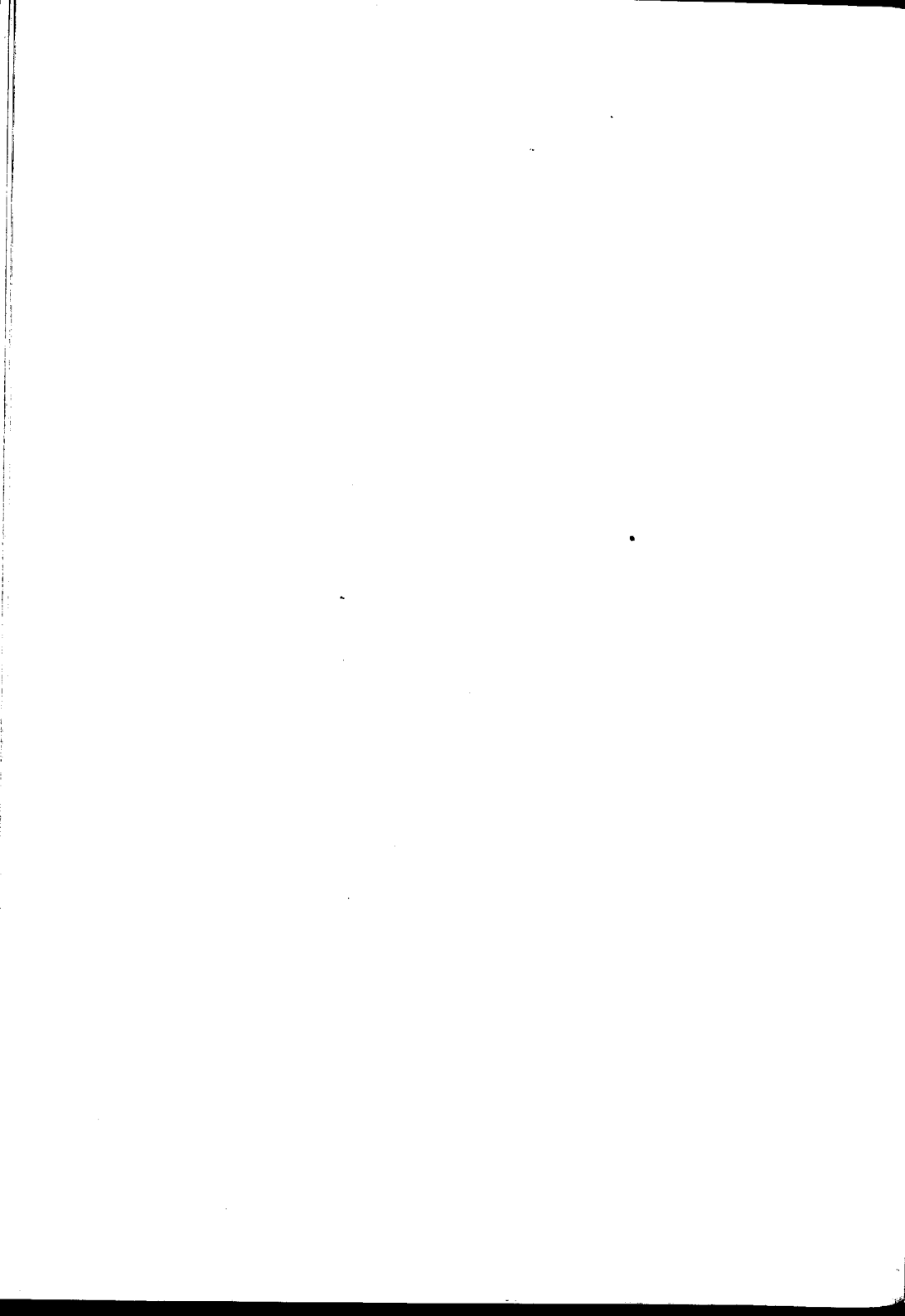




Fig. 18. - Focolaio inicialissimo endo-pericapillare
(iperplasia emoistio'lastica) nella m. Kaposi.



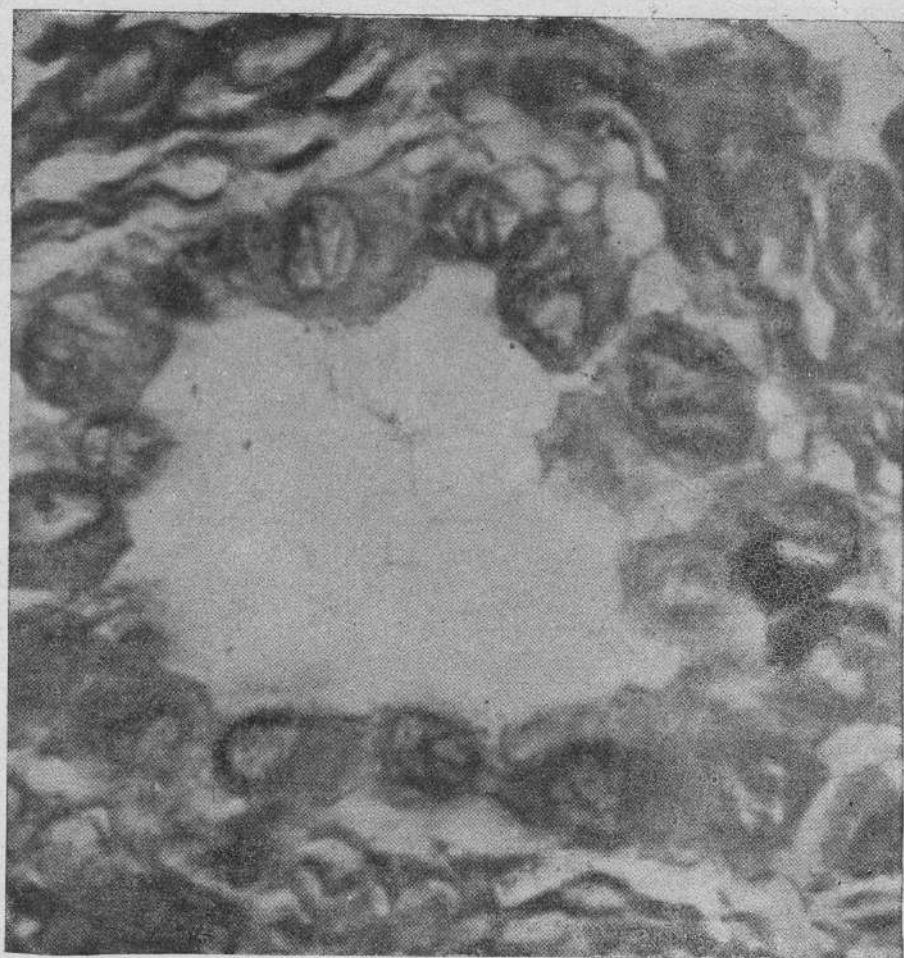


Fig. 19. - Granuloma « fungoide ». Alterazioni iniziali endoteliali.

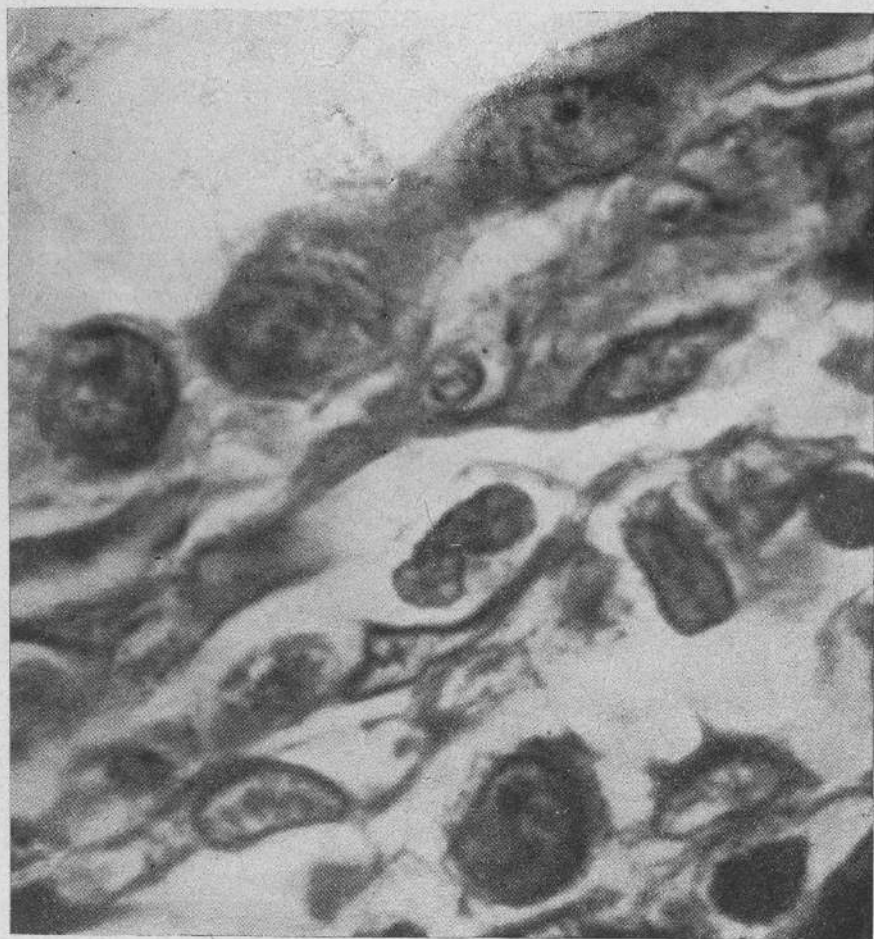


Fig. 20. — Granuloma « fungoide ».
Origine endo-periteliale degli elementi costitutivi.

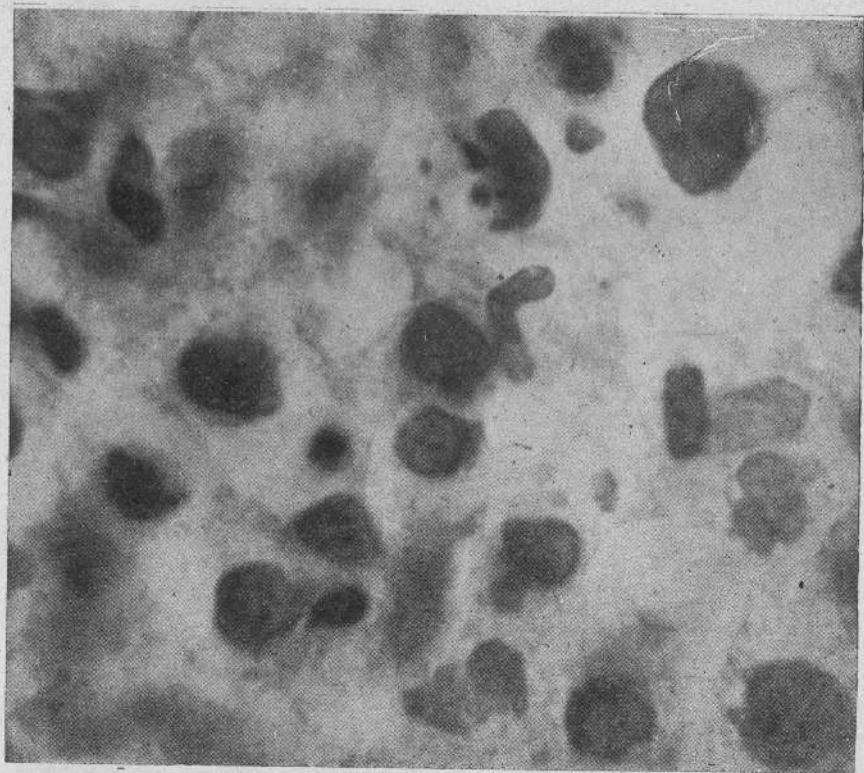


Fig. 21. - Granulomatosi « tipo M. F. ». Elementi emoiistioblastici.

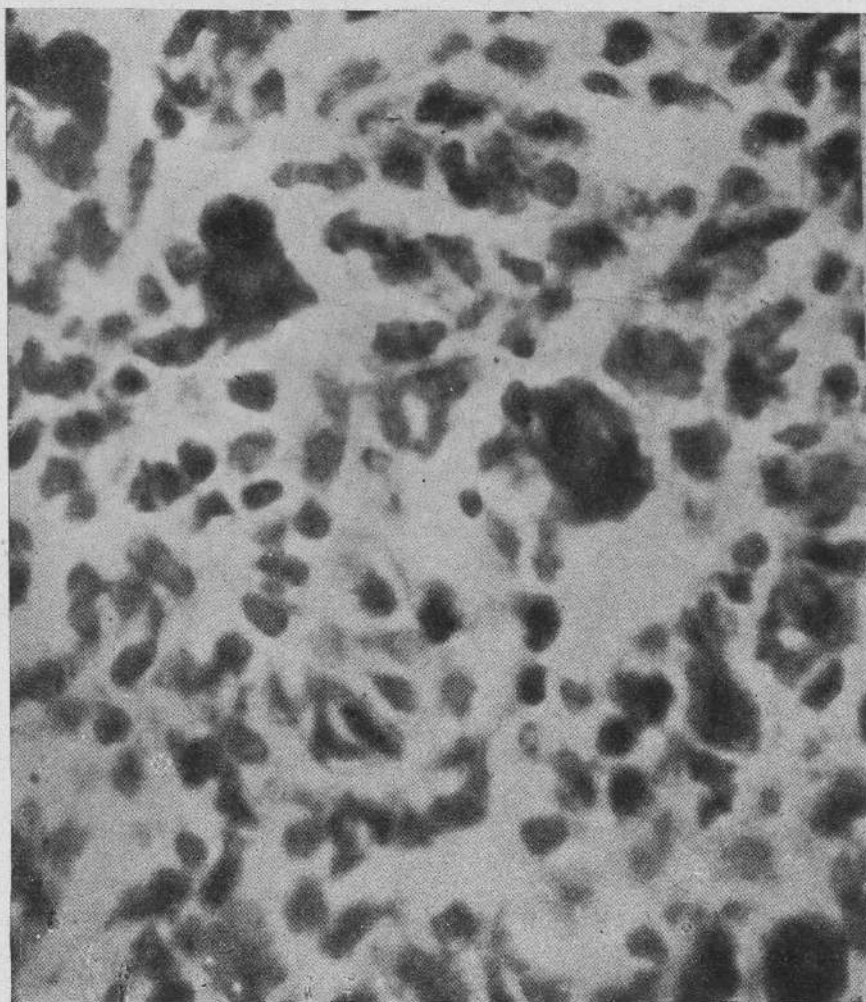
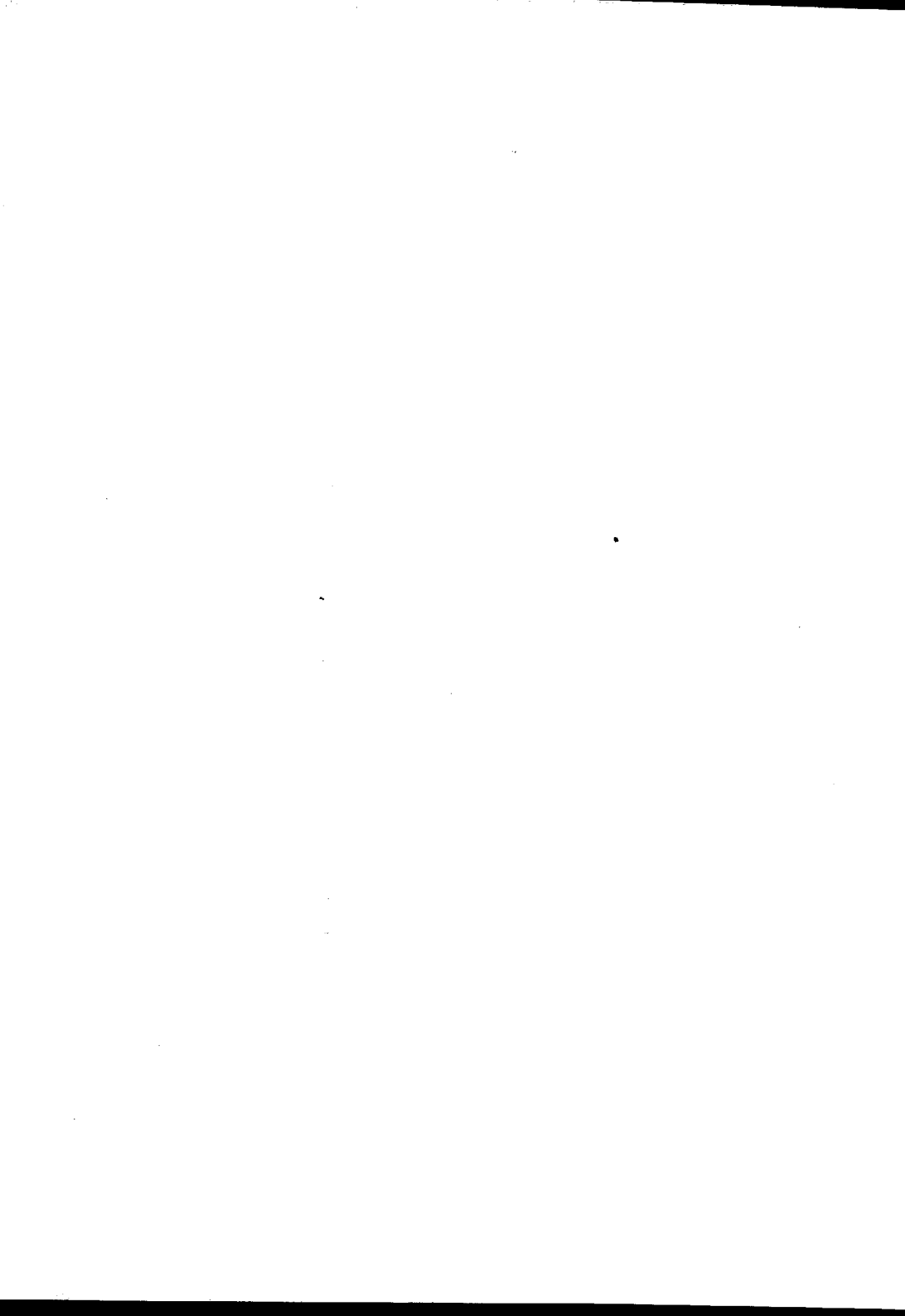


Fig. 22. — Granulomatosi M. F. atipica; cellule sternbergsimili.



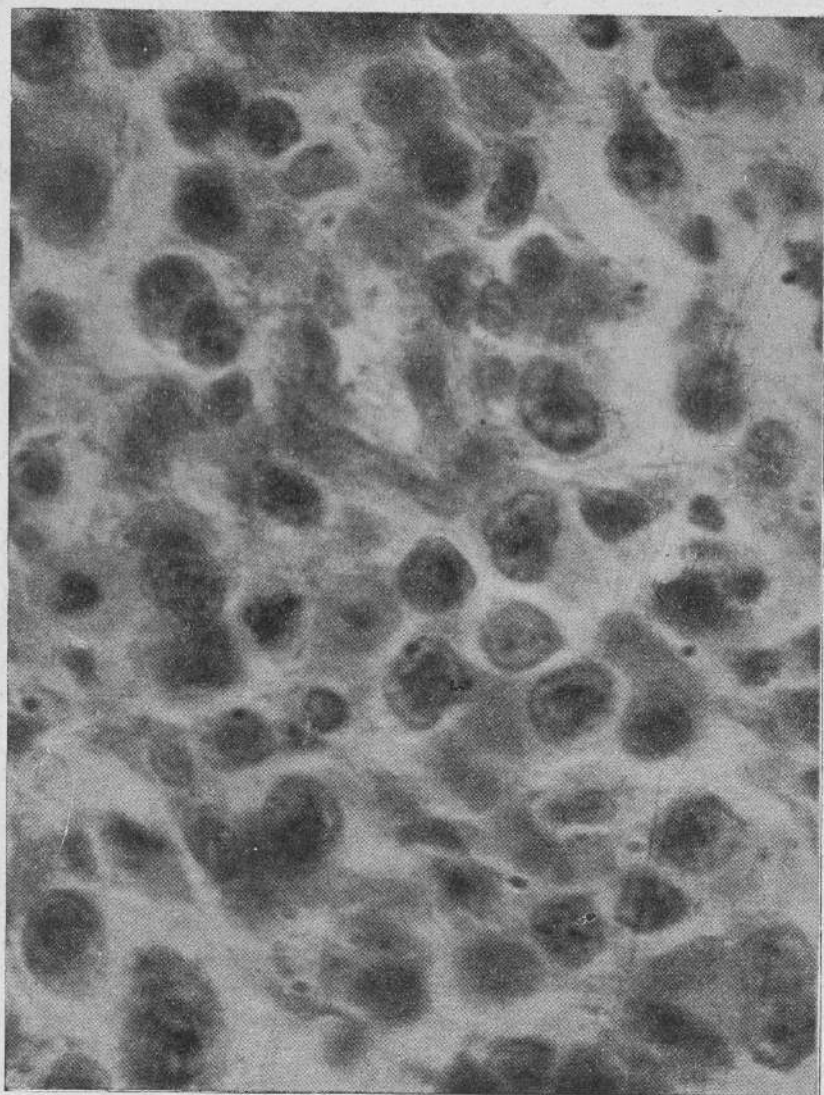


Fig. 23. - Leucemia monocítica; nódulo neoplástico.

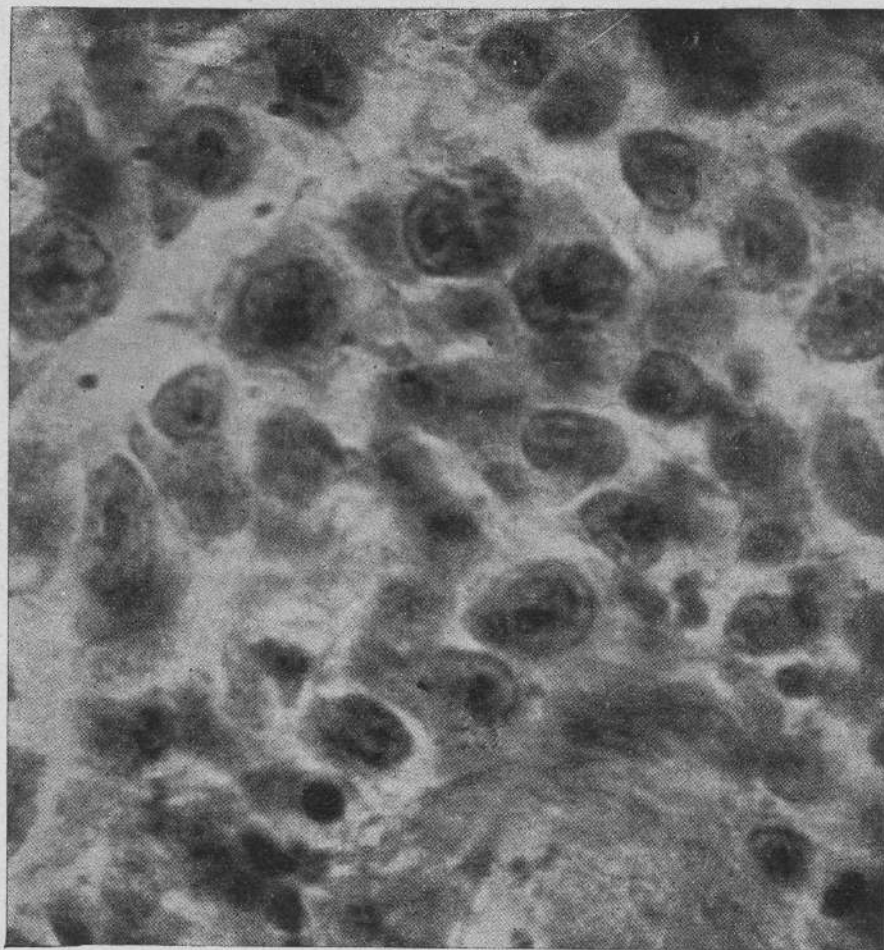


Fig. 24. - I toleucemia cutanea neoplastiforme.

