

Le neoplasie del sistema reticolo-endoteliale (S.R.E.) : (Rilievi anatomo-clinici)

Autor(en): **Businco, A.**

Objekttyp: **Article**

Zeitschrift: **Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie Suisse des Sciences Medicales = Bollettino dell' Accademia Svizzera delle Scienze Mediche**

Band (Jahr): **5 (1949)**

Heft 1

PDF erstellt am: **21.07.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-309157>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.

Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.

Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

Giornate Mediche Italo-Svizzere
Zurigo, 12-16 Settembre 1948
(Continuazione)

C. D. 616.4. *006

Istituto di Anatomia Patologica dell'Università di Bologna

Le neoplasie del sistema reticolo-endoteliale (S.R.E.)

(Rilievi anatomico-clinici)

Di **A. Businco**

Col progredire, nel campo morfologico fisiologico e fisiopatologico, delle cognizioni riguardanti il cosiddetto S.R.E., si è andata delineando, parallelamente, la sua patologia. Sono così, via via venute alla luce entità morbose che, nel passato, erano rimaste confuse o persino del tutto nascoste in altre posizioni. Pertanto, grande luce ha pure ricevuto da questo sviluppo il campo dei tumori mesenchimali. Fino a quando, infatti, non venne definita l'importanza anatomico-funzionale che, nei tessuti di origine mesenchimale, doveva essere data a quel complesso citostromale considerato dall'*Aschoff* come un altro sistema organico - il S.R.E., da aggiungere, per il suo alto significato, agli altri sistemi noti - si riconoscevano negli organi emolinfopoietici e nello stroma connettivo vascolare, in genere, quasi soltanto: sarcomi, con le diverse varietà; linfosarcomi; forme tumorali miste connettivo-vascolari. Però, nella casistica e nelle sintesi trattatistiche degli ultimi decenni del secolo scorso e dei primi del nostro tempo, venivano pure descritte forme tumorali che, per particolarità strutturali, non rientrando negli schemi più frequenti e comuni dei noti tumori connettivali, erano variamente aggettivate nella famiglia dei sarcomi. Evidente indice questo di un bisogno di chiarimento della materia. Ora, per l'apporto di una casistica numerosa e più opportunamente studiata, tale chiarimento è in via di sempre più promettente sviluppo, tanto da potersi fare il punto delle posizioni raggiunte, in senso generale e nei diversi distretti organici, dai tumori del S.R.E.

In linea generale e pregiudiziale, dobbiamo subito dire che il compito di definire e di classificare queste neoplasie è tutt'altro che semplice. Gli elementi cellulari, infatti, che costituiscono la parte parenchimale del Sistema, dislocati come sono negli organi emopoietici e nell'interstizio di tutti gli organi, derivano da un unico capostipite, l'emoistioblasto, analogo all'emocitoblasto che, negli organi emopoietici, rappresenta la cellula madre degli elementi sanguigni bianchi e rossi.

Dall'emoistioblasto, in via e forma definitiva, arriviamo ai tre esponenti citologici fondamentali del cosiddetto S.R.E.: la cellula del reticolo o *retotelio*, la cellula di rivestimento dei vasi e dei senilinfatici e sanguigni e dei sinusoidi o *endotelio* (inteso in senso largo) e l'*istiocita*. L'emoistioblasto conserva per tutta la vita, sotto stimoli idonei, la proprietà di generare sia le cellule della serie mesenchimale che quella della serie ematica.

Ecco, pertanto, una difficoltà che si frappone per stabilire limiti netti tanto tra i processi morbosi del S.R.E. e quelli del sangue, quanto, a volte, per fare una demarcazione tra gli iperplastici e quelli neoplastici dello stesso Sistema.

Una cognizione importante, quindi, questa per cui le cellule r.e. in evoluzione neoplastica possono orientare il loro destino morfo-funzionale in senso istioide, endoteliale od ematico, secondo l'attributo della pluripotenza evolutiva della cellula mesenchimale primitiva da cui originariamente derivano. Ma la cellula mesenchimale istioide assume aspetto e destino morfo-funzionale diverso anche in rapporto alla posizione assunta nell'organo in cui è dislocata.

Naturalmente le immagini emoformative (eritro-mielo-linfoblastiche) saranno più frequente e imponenti nei blastomi r.e. degli organi emopoietici (midollo osseo, milza, fegato), mentre possono mancare o scarseggiare in altri (linfoghiandole, timo, ecc.).

Questi fattori, forse, spiegano il tardivo riconoscimento di tali neoplasie, la loro distinzione, cioè, dalle affezioni degli elementi connettivali e dai sanguigni e le difficoltà e la delicatezza del loro ordinamento.

Un indirizzo classificativo dei tumori r.e. sulla base di caratteri morfologici e funzionali della cellula mesenchimale, fu dato da *Goormaghtigh* fin dal 1926. Le direttive fissate da *Goormaghtigh*, per quanto variamente interpretate e discusse, sono largamente seguite anche oggi. Esse valorizzano: 1° l'aspetto mesenchimale (cortoramificato o sinciziale) delle cellule; 2° gli intimi rapporti delle cellule neoformate con le fibre a graticcio; 3° la proprietà fagocitaria e colloidopessica; 4° l'evoluzione pluricellulare (in senso istioide, ematico, endoteliale).

Presi insieme e vagliati alla stregua della sede d'insorgenza e del decorso delle neoformazioni, questi caratteri spesso permettono di precisarne la diagnosi di natura r.e., singolarmente considerati, invece, essi hanno minore valore probativo. Infatti, l'aspetto mesenchimatoso delle cellule, la proprietà fagocitaria e quella evolutiva in direzione differente sono caratteri condivisi pure dalle forme iperplastiche, dal linfogranuloma maligno, ecc. Così pure la presenza e la quantità del tessuto fibrillare argentofilo va inteso con criterio, perchè se è vero che nei reticoloendo-

telomi è molto sviluppato ed in stretto nesso con le cellule neofornate, esso si può pure riscontrare abbondante in certi sarcomi. Ed è da rilevare ancora che la sua quantità subisce variazioni rispetto al tipo di tessuto da cui sorge il tumore r.e. fino a mancare, persino, nei r.e. indifferenziati (*Mulazzi e Patellani, ecc.*).

Dal complesso dell'esperienza casistica e critica, comunque, sfruttando questi caratteri e altri (polimorfismo, ecc.) si può convenire che siamo capaci oggi non solo di riconoscere, con una certa facilità, questi tumori, ma anche di raggrupparli. In questo intento, dopo la classificazione di *Coormaghtigh*, si ebbero altri schemi, che qui ricordiamo solo col nome degli studiosi che li hanno proposti: *Roulet, Fabris* (Angiolo), *Oberling, Pühr, De Oliveira, Fittipaldi, La Manna, Mulazzi e Patellani*, ecc. Il materiale più abbondante di studio, al quale si informano le loro conclusioni, in genere, è di origine linfoghiandolare. Però *Fittipaldi, Fabris e Cattabeni*, tra gli studiosi italiani, e *Oberling* e qualche altro tra gli stranieri, sfruttano a questo scopo, anche alcuni casi di tumori r.e. di altra sede.

Peraltro, manca allo stato attuale uno studio classificativo su largo materiale e di varia sede, comparativamente valutato. E ciò non è senza importanza; perchè agli effetti orientativi diagnostici, è da tenere presente che se unica — cioè, mesenchimale, come è noto — è l'origine degli e.r.e. che promuovono le neoplasie in qualsiasi distretto organico, il che si riflette in un patrimonio di caratteri comuni, tuttavia, gli e.r.e. hanno caratteri speciali riferibili al distretto organico in cui sono dislocati e adattati alla funzione, per cui i loro processi neoplastici presentano anche qualche nota particolare aggiuntiva. Ciò si riverbera sulla difficoltà di ordinare le diverse forme.

Si capisce, pertanto, l'importanza dei riferimenti anatomici che sono alla base dei processi morbosi del S.R.E., che vanno, perciò, designati come *reticolo-endotelioptie*, allo stesso modo e con lo stesso titolo per cui emopatie sono chiamate le affezioni del sangue e degli organi emopoietici.

Le reticolo-endotelioptie, a loro volta, si suddividono in processi caratterizzati da semplice proliferazione o iperplasia e da proliferazione neoplastica delle cellule r.e.

Reticolo-endoteliosi e reticolo-endotelioni sono, quindi, le due classi dei processi morbosi del S.R.E., sulle quali ha confluato oramai una ricca casistica e che hanno permesso una serie di proposte classificative.

Anche una breve disamina delle reticolo-endoteliosi ci porterebbe fuor dei limiti e del tema dedicato, come delinea il titolo, alle sole neoplasie. Basta, per intenderne la portata ed il significato, l'accento che

L'osservazione anatomo-clinica acquisita in questo settore prospetta, oramai, diversi quadri morbosi caratterizzati da proliferazione mesenchimale su base reticolo-endoteliale, quadri ora localizzati ad un organo, ora interessanti un gruppo organico regionale o distrettuale (sistemizzati), ora estesi a diversi distretti o a tutto il Sistema (generalizzati), senza o con liberazione in circolo degli stessi elementi morfologici r.e. compromessi (endoteli, istiociti, retoteli, monociti).

Per designare il gruppo delle neoplasie – che qui più ci interessa – appare preferibile la dizione pura e semplice di reticoloendoteliomi o reticolo-istiocitomi, perchè essa ricorda i principali elementi cellulari del S.R.E. interessati dal processo neoplastico. *Reticolo-endoteliomi* o *reticolo-istiocitomi*, dunque, dovrebbero chiamarsi i tumori originatisi dai tre elementi cellulari r.e. ben definiti, con la riserva che non è facile, nella maggioranza dei casi, una precisazione istogenetica nel senso retoteliale, istiocitario, endoteliale. Sono stati denominati anche istiocitomi «a marcare l'origine della cellula tipica del S.R.E. che è l'istiocita – dice *Rondoni*»; ma lo stesso Studioso soggiunge, giustamente, che «questa denominazione sembra troppo impegnativa per una famiglia tumorale dai limiti poco netti; tanto più, poi, che l'istiocita, secondo le idee più recenti, non è un tipo cellulare stabile, ma uno stato o una condizione che può essere assunta da elementi mesenchimali diversi.»

Alla famiglia dei tumori r.e. si affiancano ai reticolo-endoteliomi o reticolo-istiocitomi, gli *endoteliomi*. Altra categoria tumorale questa, in cui è spesso meno difficile il riferimento istogenetico agli endoteli dei vasi sanguigni e linfatici e agli elementi avventiziali e alle cellule dei seni linfoghiandolari. Categoria, d'altra parte, che va distinta dalla prima, oltre che per la relativa scarsità della sua ricorrenza anatomo-clinica rispetto ai r.e., per i peculiari caratteri morfologici.

A questi due gruppi principali, infine, si deve aggiungere, per completezza, un terzo gruppo rappresentato dai *reticolo-endoteliomi misti*, così designati, perchè alla componente r.e. si associano strutture connettivo-vascolari (linfatiche o sanguigne).

I reticolo-endoteliomi o reticolo-istiocitomi, che sono il gruppo più interessante e ricco di forme anatomiche, analogamente a tutti gli altri tumori, sono distinti secondo il loro decorso in *benigni* e *maligni*. E le forme maligne possono chiamarsi anche reticolo-endotelio-sarcomi o reticolo-istiocito-sarcomi (retotelsarcomi, secondo *Roulet*, reticolo-sarcomi, sarcomi istiocitari), poichè l'appellativo di sarcoma definisce – dice giustamente *Mulazzi* – la qualità inequivocabile della sua fisionomia anatomo-clinica aggressiva e anaplasica.

Basterà, allora, premettere al termine di reticolo-endotelioma il prefisso dell'organo in cui la neoformazione sorge per indicarne anche la sede e gli eventuali caratteri locali assunti. Così, si avranno *linforetico-endoteliomi o i.*, *dermoretico-endoteliomi o i.*, *periostio-osteo-reticolo-endoteliomi o i.*, *splenoreticolo-endoteliomi o i.*, *pneumo-reticolo-endoteliomi*, e così via.

Gli altri espressivi termini aggiunti qualificheranno l'eventuale componente morbosa associatasi all'evento proliferativo neoplastico fondamentale, componente che deriva dai compiti citofunzionali della cellula r.e. cancerizzata e che designa ora un orientamento emopoietico rispettivamente linfo o mielopoietico (*r.e. sarcoma con emopoiesi*), ora di accumulo di prodotti del ricambio (*r.e. sarcoma con immagazzinamento o tesaurosismo*).

Ecco, pertanto, un prospetto classificativo dello stato attualmente raggiunto dalle neoplasie r.e.

<i>Reticolo-endoteliomi</i>	
I° <i>Reticolo-endoteliomi</i>	$\left\{ \begin{array}{l} 1^{\circ} \text{ benigni } \left\{ \begin{array}{l} \text{a) pr. detti} \\ \text{b) associati con } \left\{ \begin{array}{l} \alpha) \text{ emopoiesi} \\ \beta) \text{ con accumulo o tesaurosismo} \end{array} \right. \end{array} \right. \\ \\ 2^{\circ} \text{ maligni (o r.e. sarcomi)} \left\{ \begin{array}{l} \text{a) r.e. sarcoma pr. detto} \\ \text{b) r.e. sarcoma polimorfo} \\ \text{c) r.e. sarcoma associato} \left\{ \begin{array}{l} \alpha) \text{ con emopoiesi} \\ \beta) \text{ con accumulo o tesaurosismo} \end{array} \right. \end{array} \right. \end{array} \right.$
II° <i>Endoteliomi</i>	$\left\{ \begin{array}{l} \text{a) endoteliomi pr. detti} \\ \text{b) emoangioendoteliomi intravascolari} \\ \text{c) emoangioendoteliomi extravascolari o } \textit{periteliomi}. \end{array} \right.$
III° <i>Reticolo-endoteliomi misti</i>	$\left\{ \begin{array}{l} \text{a) angioreticolomi} \\ \text{b) linfoangioreticoloma} \\ \text{c) fibroangioreticoloma (endoteliomatoso, sarcomatoso, ecc.).} \end{array} \right.$

Per quanto risultino già definiti, così come sono profilati in questo prospetto, il concetto ed i limiti dei sottogruppi tumorali e delle varietà che comprendono, mi sembra opportuno, sia pure riassuntivamente, qualche cenno descrittivo morfologico, specie sui due gruppi principali: i reticolo-endoteliomi e gli endoteliomi.

1° I *reticolo-endoteliomi*, riscontrati oramai in quasi tutti gli organi, conseguono volume e aspetto vario, in rapporto, come si è detto, alla morfologia assunta della cellula promotrice per i compiti funzionali richiesti localmente. I caratteri morfologici macroscopici, specialmente, male si prestano ad una descrizione d'insieme. Ciò potrà essere oggetto di una rassegna sulla fisionomia particolare dei reticolo-endoteliomi nelle varie sedi organiche.

I caratteri istologici possono avere una rappresentazione più unitaria; ma anche ciò fino ad un certo punto. Fino ad un certo punto soltanto, perchè derivando da elementi cellulari che hanno ampie prospettive evolutive, essi sono in grado di assumere caratteri e sfumature varie. È giusto – mi pare – quanto afferma *Rondoni* a questo proposito: «Possiamo dire che vi sono tumori connettivali che rievocano e conservano più o meno tenacemente lo stato istiocitario ed i rapporti cellulari quali occorrono nel cosiddetto reticolo-endotelio, in modo più caratteristico nei retoteli o cellule reticolari del tessuto linfatico ...».

Così, in linea generale, i reticolo-endoteliomi hanno una struttura polimorfa, rappresentata da una parte cellulare e da una parte stromale. Le cellule, nella loro variabilità di volume e di configurazione, che segna un più o meno spiccato polimorfismo della forma tumorale, hanno un corpo protoplasmatico con corti prolungamenti (cellule cortoramificate) per cui esse, mettendosi in rapporto con gli elementi vicini e aggregandosi, possono richiamare un aspetto sinciziale. Il nucleo, ovale o rotondeggiante, con fine struttura cromatinica è, in genere, senza nucleoli. Le cariocinesi atipiche sono più o meno frequenti e numerose. Il polimorfismo cellulare dà una misura del carattere più o meno maligno del tumore, ed è tale da rendere difficile o, a volte, impossibile, un'esatta interpretazione istogenetica. Inoltre, le cellule presentano a volte, inclusioni nel protoplasma e stretti rapporti con un fine reticolo argentofilo che incornicia o avvolge i singoli elementi o gruppetti di essi.

Il tessuto tumorale è riccamente fornito di vasellini sanguigni, e le cellule tendono a orientarsi, a volte più decisamente, attorno ad essi. Si accennano o si precisano, così, aspetti periteliomatosi. Ma l'aggregamento delle cellule neoplastiche è vario. Da ciò la suddivisione dei tumori reticolo-endoteliali in varietà che diversificano nelle singole rappresentazioni classificative fatte dagli osservatori, anche per la stessa sede. Risultato questo del modo di esprimere la personale esperienza da parte dello Studioso e, insieme, del notevole polimorfismo obiettivo delle neoplasie. In linea di massima può dirsi che, nella proteiformità dell'aspetto, un reperto è ravvicinabile ad un altro, ma non è mai del tutto sovrapponibile ad esso.

Si può applicare, così, anche ai tumori r.e. l'aforisma che ogni malato affetto da r. endotelioma ha il suo tumore con intima fisionomia strutturale particolare, diremmo individuale.

Ciò riconosciuto, appare, tuttavia, di qualche utilità pratica lo sforzo di riunire la casistica in varietà per l'assommarsi di caratteri morfologici affini. Sotto questo punto di vista non sembra superfluo ricordare le principali vedute classificative esistenti. Cominciamo dalla prima in ordine cronologico – la classificazione di *Goormaghtigh* (1926) che distingue: 1° un *tipo mesenchimale*, con cellule a prolungamenti protoplasmatici che si

anastomizzano tra loro e nuclei mostruosi (asimmetrici, pluripolari, ecc.) e finissima rete di Gitterfasern; 2° un *tipo reticolare*, caratterizzato da sviluppo di collagene e cellule di tipo endoteliale in isolotti; 3° un *tipo pulpo-splenico*, che ricorda la struttura della milza ed in cui gli elementi neoformati hanno tutti proprietà fagocitarie; 4° un *tipo gigante-cellulare*, la cui caratteristica è data dalla presenza di cellule giganti con spiccata attività fagocitaria; 5° un *tipo endoteliale*, in cui il connettivo è poco pronunziato e le cellule sono di aspetto endoteliale. Viene poi la classificazione di Oberling (1928), che distingue: 1° i *reticolo-sarcomi indifferenziati*, con cellule a tipo embrionale; 2° i *reticolo-sarcomi differenziati di aspetto reticolare*; 3° *reticolo-citoblastomi*, a loro volta suddivisi in reticolomielosarcomi, con evoluzione in senso mielopoietico, e reticololinfosarcomi, in cui gli elementi evolvono verso la serie linfatica. Fabris (1930), limitatamente ai processi neoformativi delle linfoghiandole distingue: l'endotelioma genuino, in cui l'endotelio dei vasi proliferato non avrebbe proprietà granulopessiche, dal reticoloma, in cui risalta il rapporto citostromale e le cellule mostrano uno spiccato potere fagocitario. Cracium e Ursu, sulla scia di Oberling, ricordano: 1° *reticolo-sarcomi indifferenziati*, costituiti da elementi embrionali riferibili ai centri chiari di Flemming; 2° *reticolo-sarcomi differenziati* con chiara evoluzione sinciziale con presenza di fibrille, verso il tipo linfo-sarcomatoso o istio-sarcomatoso; 3° *reticolo-endoteliosarcomi* derivanti dal reticolo dei seni linfatici; Roulet (1930) raccogliendo la denominazione di retoteli per indicare le cellule del reticolo, chiama *retotelsarcomi* i tumori che ne derivano e vi distingue r.s. *maturi, immaturi e combinati* (con leucemie e linfo-granuloma). De Oliveira (1937), ispirandosi alle possibilità di derivazione dei tumori dall'endotelio dei seni e dalle cellule del reticolo e basandosi sui diversi stadi di evoluzione dei linfonodi dall'età embrionale fino alla maturazione, distingue i seguenti tipi: 1° *sincizio-citoplasmatico afibrillare*; 2° *sincizio-citoplasmatico fibrillare*; 3° *fibroreticulosinciziale*; 4° *fibrocellulare differenziato, polimorfo*. Mulazzi e Patellani in tempo più vicino a noi (1942) distinguono: 1.° *reticolo-sarcomi*, caratterizzati da notevole immaturità cellulare, numerose mitosi atipiche, scarsa vascolarizzazione, estesi fenomeni di necrosi, intimo rapporto citofibrillare; 2° *reticolo-istiocitomi indifferenziati*, a cellule immature ma con figure di mitose atipiche, maggiore vascolarizzazione e con proprietà funzionali della cellula reticolo-endoteliale ben riconoscibili; 3° *reticoloistocitomi plasmoidali*, con figure simplastiche di natura plasmoidale, nuclei quasi uguali, spiccata proprietà fibrillogena degli elementi interplasmoidali e maggior sviluppo della componente connettivo-vascolare, numerose mitosi non atipiche; 4° *reticolo-istiocitomi blastici*, con componenti strutturali in rapporto alla pluripotenza della cellula mesenchimale e così con immagini angioendoteliomatose e fibroendoteliomatose o fibroblastiche.

Importanti contributi con rilievi d'ordine generale o speciale ai fini chiarificatori classificativi hanno pure apportato con casistica varia alcuni altri studiosi italiani, tra i quali ricordiamo Fittipaldi (1935), Morpurgo (1937), Cattabeni (1936), La Manna (1939), Tonelli (1943), Caloggero (1948).

Queste classificazioni riguardano forme maligne. Sui reticoloendotelioni benigni si comincia a portare ora l'attenzione.

2° Gli *endotelioni*, inclusi nelle comuni trattazioni tra i sarcomi, di cui costituiscono la famiglia dei sarcomi angioplastici, pur mantenendosi nell'ampia cornice dei mesenchimomi, rientrano — secondo noi — a buon diritto, nel settore delle neoplasie r.e.

Il termine di endotelioma, usato per designarli, non è preciso, in quanto risente della confusione nell'uso della parola «endotelio» — dicono Barbacci e Rondoni. Alcuni considerano endoteli soltanto le cellule di rivestimento, sia interno che esterno (periteli) dei vasi sanguigni e linfatici e, pertanto, comprendono negli endotelioni esclusivamente i tumori che prendono origine da una proliferazione di questi elementi. Altri, ancora, esten-

dono il significato anche alle cellule che tappezzano le superfici libere della dura e della pia madre e quelle che rivestono le grandi sierose splancniche di origine celomatica.

Gli endoteli, in conclusione, sono elementi di natura connettivale, capaci, perciò, di dar luogo ad un tipo di tessuto connettivo, ma anche di subire metamorfosi tali da condizionare elementi i quali, se non sono epiteli veri e propri, molto da vicino li rassomigliano. Quindi, l'atipica proliferazione di un endotelio si può vedere orientata verso l'uno o l'altro di questi due tipi morfologici distinti (*Barbacci*). Si è, però, via via accentuata l'idea di una demarcazione in senso non solo embriogenetico, ma istofisiologico di queste varie strutture cellulari, identificate, come si è detto, come endotelio; e oggi si vuole restringere il concetto di endotelio, come si è detto sopra, solo alle cellule di rivestimento interno ed esterno dei vasi sanguigni e linfatici e alle cellule di rivestimento dei seni linfoghiandolari. Perciò, in rapporto alla proliferazione dalle cellule interne o esterne dei vasi, nel campo tumorale, si distinguono *endoteliomi* e *periteliomi*.

Le altre neoformazioni originate dalle cellule di rivestimento delle sierose (pleura, peritoneo, pericardio, pachi- e leptomeninge) assumono altro significato istogenetico e, quindi, è diversa la terminologia (celoteliomi, meningiomi) delle neoplasie cui danno luogo.

L'*endotelioma*, per quanto si è ora detto, riconosce tre tipi fondamentali: *endotelioma genuino*, *emoangioendotelioma* e *linfoangioendotelioma*.

Si è scritto molto sull'entità conosciuta sotto il nome di endotelioma; e tutt'altro che rara è la casistica, se si prescinde da quella varietà di endotelioma che si riferisce alla proliferazione atipica degli elementi dei seni linfatici, il cui primo esemplare fu studiato da *Ciaccio*.

Gli endoteliomi hanno una fisionomia proteiforme. Tra i caratteri generali sono da ricordare la tendenza degli elementi neoformati a disporsi in strati multipli, l'accrescimento lento e una spiccata attitudine alla recidiva locale in stridente contrasto con la poca tendenza a dare metastasi. Le cellule si aggregano in cordoni cellulari pieni o scavati a tipo di gemmazioni endoteliali. Il rapporto fra questi due componenti è molto variabile. I cordoni cellulari pieni sono ora anastomizzati a rete in uno stroma più o meno abbondante, ora a tubuli irregolari ramificati, circondati da cellule epiteliosimili (poligonali, cubiche, cilindriche), a volte di aspetto similghiandolare (endotelioma pseudoghiandolare). La presenza di blocchi omogenei ialini derivati dai prodotti di secrezione o di degenerazione delle cellule nelle travate cellulari o nelle trabecole dello stroma (fibrillare o anche di natura mucosa) richiamano l'aspetto del cilindroma.

Varia nell'endotelioma il rapporto quantitativo tra stroma e parenchima: quando le vegetazioni endoteliali, piene o scavate da un lume,

sono ben distinte dallo stroma frapposto, le difficoltà a distinguere l'endotelio dall'epitelio sono considerevoli (*Barbacci*).

Potrà giovare per superare la difficoltà, ma fino a un certo punto soltanto, il contegno delle fibrille argentofile e tutto l'insieme dei caratteri citologici dell'organo d'impianto della neoformazione.

È la convergenza di molti di questi caratteri che dà significato alla finalità della diagnosi. In altri termini, a volte, l'entità tumorale è costituita dalla proliferazione pura e semplice dell'endotelio; altre volte si associa e sembra dominare la neoformazione di lumi vasali. Ma questo carattere non basta per definire l'entità neoplastica. Non è l'elemento quantitativo dei vasi che conta — spiega *Rondoni* —, ma la capacità veramente angiopoietica del parenchima tumorale.

La variabilità strutturale con cui si presenta l'endotelioma dà ragione delle numerose classificazioni proposte per definire i suoi diversi aspetti. La prima suddivisione, su cui tutti concordano, deriva, come si è detto, dalla qualità dell'endotelio da cui il tumore sorge, e cioè: il linfangioendotelioma, l'emoangioendotelioma e l'endotelioma genuino. Sono le prime due denominazioni quelle riprodotte nelle vecchie trattazioni sull'endotelioma, ma sempre corrispondenti alle esigenze rispetto anche all'attuale revisione del concetto di endotelio.

a) *L'endotelioma genuino* è, stando alla casistica nota e attendibile, raro. Parte dalle linfoghiandole e si confonde macroscopicamente col reticolo-endotelioma.

b) I *linfangioendoteliomi* — diciamolo molto sinteticamente — possono insorgere nei più svariati organi o regioni del corpo e assumere aspetto e volume molto diverso. Per il differente aggregarsi dei costituenti organici si distinguono le varietà (cf. *Barbacci*) di endotelioma linfatico, e. tubulare, e. cistico, carcinoma endoteliale, sarcoma endoteliale, e. fascicolare, e. scirroso.

c) *L'emoangioendotelioma*, in quanto è la forma che prende origine dalle cellule che tappezzano i vasi all'interno e all'esterno (peritelio), dà luogo a proliferazioni cellulari intravascolari (emoangioendotelioma-intravascolare) ed e. extravascolare (periteliomi).

α) *L'emoangioendotelioma intravascolare* ha sede più frequente nello scheletro, nel fegato, nella cute, ecc., si presenta come tumore molto molle ed è, a volte, pulsante. L'elemento strutturale essenziale consiste in uno ricco sviluppo di vasi capillari disposti in un connettivo poco sviluppato così che i vasi appaiono addossati l'uno all'altro. A rivestire i lumi di questi vasi si trovano comuni cellule piatte endoteliali, cubiche o cilindriche, rassomiglianti ad epitelii, di forma molto varia, disordinatamente accumulate dentro il lume fino a trasformarlo in un cordone cellulare solido.

β) Il *peritelioma* o emoangioendotelioma *extravascolare*, che si riscontra in organi e sedi differenti, è, a sua volta, rappresentato da capillari più o meno ampi, formati da un semplice rivestimento endoteliale simile a quello di un vaso normale con un mantello più o meno spesso di cellule polimorfe (allungate, triangolari, prismatiche, ecc.), aggregate ora disordinatamente, ora disposte in strati regolarmente concentrici o in forma radiata con delicate fibrille connettivali. A volte la parete vasale si ispessisce ed è frequente la degenerazione ialina che, quando è marcata, conferisce anche a questi tumori caratteri simili ai cilindromi.

3° I *reticolo-endoteliomi misti* sono neoformazioni caratterizzate dalla consociazione nella stessa entità di componenti strutturali diversi: connettivali, vascolari, reticolo-endoteliali; ma sono queste ultime strutture che danno il tono fondamentale alla neoformazione (angioreticoloma, fibroreticoloma, ecc.). Si possono riscontrare in varie sedi organiche (asse cerebrospinale, fegato, milza, cute, ecc.) e raggiungere dimensioni e conseguire aspetto vario. La malattia di Lindau, la malattia di V. Hippel, la malattia di Kaposi, ecc., dovrebbero entrare in questo gruppo. In poche parole, il campo dei reticolo-endoteliomi misti è molto vasto, e solo la casistica adeguatamente studiata potrà definirne meglio i limiti e le varietà. Qui, per gli scopi sintetici ordinativi della materia, ci limiteremo a questi accenni.

Ricordato l'ordinamento ed i caratteri morfologici fondamentali dei gruppi e delle varietà principali delle neoplasie r.e., accenniamo, ora, alla diagnosi.

Il compito diagnostico che investe questi tumori non si discosta da quello che ordinariamente si segue per l'accertamento delle neoformazioni di qualunque altra natura e sede organica. Pertanto, i mezzi diagnostici sono di ordine clinico, radiologico e anatomico. In qualche settore organico, come ad es. nelle tonsille, si può avanzare, è vero, il fondato aspetto di linfo-reticolo-endotelioma già sui rilievi macroscopici e sul decorso. Data la variabilità di sede, di volume, di aspetto, di consistenza, ecc., non è possibile una descrizione sintetica dei dati di riferimento clinici e macroscopici. Comunque, anche nei casi più favorevoli si tratta di una diagnosi di probabilità. Il bollo di autenticità e di sicurezza è riservato sempre all'esame istologico che si esegue coll'impiego delle tecniche aggiornate su materiale prelevato nel vivente (biopsia) o dal cadavere. D'altra parte, anche l'istologo non può fare a meno, spesso, dei dati di osservazione clinica e, specie, delle indicazioni fornite dall'esame del sangue per affermare e convalidare il suo giudizio. Ed è, perciò, che bisogna ritornare sui criteri istologici per la diagnosi.

Si devono, così, ricordare ancora, in questa fase diagnostica istologica, più risolutiva, i sopra riferiti dati di orientamento fissati da *Goormaghtigh* e, in genere, seguiti con le già accennate riserve; e cioè: la struttura cor-toramificata, reticolata, sinciziale delle cellule neoformate; la quantità ed i rapporti dello stroma argentofilo con le cellule, la presenza o meno di componente endoteliale, emopoietica, tesaurismosica, fagocitaria, connettivo-vasale.

Insistiamo su questo concetto: tutti questi attributi si possono ritrovare riuniti nello stesso caso; ma qualcuno, come l'associazione emopoietica, la tesaurismosica, la componente connettivo-vasale, possono, non di rado, mancare o essere soltanto accennate.

In definitiva, la struttura reticolata e sinciziale è la nota più costante, per quanto anch'essa subisca variazioni notevoli in rapporto agli stadi evolutivi degli elementi proliferati, che possono essere più o meno differenziati o maturi (dove gliistotipi tumorali). Ma accanto a questo carattere, deve tenersi conto pure della variabilità di forma e di struttura, cui le cellule neoplastiche vanno incontro, cioè dell'anaplasia o del polimorfismo. Anzi, quando l'anaplasia è di grado modesto, essa è persino insufficiente per tracciare una linea di demarcazione netta tra i processi neoplastici ed i progressivi o reticolo-endoteliosici. Questa delimitazione risulta tanto più delicata quando si aggiunga che una forma reticolo-endoteliosica o linfogranulomatosa, ad es., può trapassare in manifestazione tumorale oppure quando promuova e manifesti risveglio di attività emopoietica.

In conclusione, accanto all'aspetto sinciziale e cellulo-reticolato – che dev'essere ricercato ed evidenziato, semmai, in vari punti della massa tumorale –, notevole importanza assume pure il riscontro del polimorfismo cellulare.

Una minore importanza – ma sempre interessante quando è presente – si dà al comportamento della reticolina (fibrille argentofile), in quanto il tessuto reticolare argentofilo è suscettibile, anche nella compagine di questi tumori, di spiccate variazioni, perchè, seppure, di solito, è abbondante sotto forma di tenui fibrille e in suggestivo rapporto di contatto e forse genetico con le cellule tumorali, tuttavia può essere scarso o anche mancare in esemplari riproducenti le prime fasi evolutive delle cellule mesenchimali (*De Oliveira*, ecc.).

La proprietà della fagocitosi è, per la diagnosi istologica, un dato ancora meno impegnativo dei precedenti, perchè la cellula r.e., per effetto dello stesso stimolo oncogeno, può non dimostrare più questa sua facoltà originaria. Ma se – come per il tessuto argentofilo – la proprietà fagocitaria o tesaurismosica è presente, essa assume notevole valore per stabi-

lire la natura r.e. dell'elemento morfologico incriminato come responsabile del processo neofornativo.

Particolare importanza diagnostica, non solo generica, ma anche in rapporto alle varianti morfologiche, avrebbe pure l'istogenesi (*Scalabrino*), ossia la ricerca delle immagini iniziali e, quindi, progressive, della neofornazione, ricerca che va più proficuamente fatta nelle parti marginali o di continuità del tumore col tessuto sano.

Ma ai criteri di accertamento microscopico concorrono per *la diagnosi*, ripetiamo, i dati macroscopici grossolani e clinico-radiologici.

Vediamoli rapidamente. I caratteri macroscopici già inquadrano il generico concetto di neoplasia di questo o di quell'organo, in questo o in quel distretto. Su tali elementi è possibile avanzare il sospetto di neoplasma in genere o anche, più proficuamente, quello di neoplasma r.e.: ma questo giudizio diagnostico vale, a mio avviso, soltanto per le forme di qualche sede, come le tonsille, le linfoghiandole, la cute, il fegato, le ossa.

Circa la sede importa rilevare l'estensione del processo, che può essere locale, regionale, diffuso, sistematizzato o metastatico; la forma è varia, e variabili sono pure il volume, il ritmo di accrescimento e le ripercussioni generali o ematiche.

Un criterio importante, che va pure utilizzato a scopo diagnostico clinico, è il criterio radiologico (radiosensibilità). L'esame radiologico, col riscontro di note oramai suggestive per certe sedi, specie ossee, mediastiniche, può dare elementi molto attendibili per la diagnosi non solo di sede, ma anche di natura (tumore di Ewing ad es.).

Della radiosensibilità di un tumore r.e., poi, ci rendiamo conto col risultato del trattamento röntgen e radium, che si applica ad esame biotico acclarato. Soltanto oggi una certa esperienza acquisita ci consente di poter prevedere, con le debite riserve, una certa scala di radiosensibilità di un t.r.e. L'effetto delle cure radianti può essere definitivo o temporaneo e, in quest'ultimo caso, modesto o marcato. Un tumore che si riproduce localmente dopo una effimera riduzione, in genere, risente poco ad una seconda applicazione e, anche in successive esposizioni, sarà sempre meno sensibile o manifesterà un andamento più o meno fatalmente rapido.

Vagliare come e quanto risentono i vari tipi neoplastici r.e. rispetto alle cure fisiche e quali utili accorgimenti possono essere consigliati è la finalità della radiobiologia, purtroppo ancora bambina. Sarebbe utile, certo, seguire il materiale irradiato con successive biopsie o col controllo finale al tavolo anatomico; ma i casi che possono essere utilizzati per conclusive deduzioni sono finora molto scarsi. Per qualche istologo la

cosa è più fattibile. In tale senso si sta compiendo nell'Istituto di Anatomia patologica di Bologna una ricerca in armonico collegamento con l'Istituto del Radio, del che si darà conto ulteriormente.

Da questo piano generale e speciale di considerazioni della materia, si potrebbe scendere, ora, a fissare il contegno anatomo-clinico che le neoplasie r.e. manifestano nelle varie localizzazioni organiche, locali, distrettuali o generalizzate; dovremmo, cioè, passare su una pista praticamente molto importante per l'esercizio pratico, il che esula dalla finalità riassuntiva e a linee più generali del problema, come viene considerato in questa occasione.

Poche parole, sempre in senso generale, per finire, aggiungo per quanto concerne la *terapia*. Si può dire a questo proposito che le neoplasie r.e. non si affrancano dalle consuete norme che il clinico segue per combattere gli altri neoplasmi. Poichè finora ogni speranza di cura medica incruenta è ancora solo nelle speranze, non restano che i noti presidi chirurgici e le cure fisiche. La röntgenterapia qui, forse anche un po' di più che nelle altre forme carcinomatose e sarcomatose, può dare qualche maggiore vantaggio, specie in qualche varietà reticolo-endoteliomatosa di certi organi (tonsille, midollo osseo). Ma nulla di assoluto anche in questo senso può affermarsi. Vi sono reticolo-endoteliomi, specie tonsillare e linfoghiandolari ed ossei che regrediscono rapidamente e possano anche guarire; ma ve ne sono altri, pure degli stessi organi, che, dopo una ingannevole regressione o scomparsa, si riaffacciano più resistenti e insolenti, così da lasciare persino il dubbio che dalle irradiazioni abbiano ricavato incentivo a nuovi motivi di vitalità e di offesa. Sarebbe molto interessante e opportuno, previo esame istologico e col volto citologico del neoplasma, appunto svelato dal microscopio, riconoscere quali sono i tumori r.e. da irradiare – e per fortuna sono i più, come sappiamo empiricamente – e quali, invece, da escludere a priori da simile terapia. Ma nulla può dirsi di assoluto – credo – in tale orientamento e circa la posologia stessa.

Riassunto

Dopo una brevissima succinta premessa sugli elementi reticolo-endoteliali da cui possono sorgere i tumori propri del S.R.E., ricordate le principali classificazioni e avanzatane una personale, schematizzati i caratteri macro e microscopici che definiscono i diversi raggruppamenti (endoteliomi, reticolo-endoteliomi, veri e propri, suddivisi in benigni, maligni e r.e. misti), si finisce toccando i dati fondamentali della diagnosi (clinici, radiologici, istologici) e della cura fisica.

Zusammenfassung

Der Autor beschreibt kurz die reticulo-endothelialen Elemente, die zur Bildung von spezifischen Tumoren dieses Gewebes Anlaß geben können. Er erinnert an die verschiedenen Merkmale der Einteilung und stellt eine eigene Klassierungsmethode auf. Nach einer schematischen Darstellung der makro- und mikroskopischen Eigenheiten, welche die einzelnen Gruppen voneinander unterscheiden (Endotheliome, echte benigne, maligne und gemischte Reticulo-Endotheliome), schließt der Autor mit der Erörterung der grundlegenden Probleme der Diagnose (klinisch, röntgenologisch, histologisch) und der chirurgischen und radiologischen Behandlung.

Résumé

L'Auteur passe brièvement en revue les éléments réticulo-endothéliaux qui peuvent donner naissance à des tumeurs spécifiques de ce système. Il en rappelle les principaux critères de classification, et en expose une qui lui est personnelle. Après avoir indiqué schématiquement les caractères macro- ou microscopiques qui distinguent les divers groupes (endothéliomes, réticulo-endothéliomes vrais, bénins, malins, et mixtes), il termine en abordant les problèmes fondamentaux du diagnostic (clinique, radiologique, histologique) et du traitement chirurgical et radiologique.

Summary

The Author considers briefly the reticuloendothelial elements which may give rise to specific tumors of this system. He recalls the principal criteria of classification and describes one of his own. After indicating schematically the macroscopic and microscopic characteristics which distinguish the various groups (endotheliomas, true, benign, malignant and mixed reticuloendotheliomas), he concludes with a discussion of the fundamental problems of diagnosis (clinical, radiological, histological) and of surgical and radiological treatment.

Una visione dei problemi generali riguardanti il S.R.E. e delle indicazioni bibliografiche (numerose) più importanti sui tumori r.e. si può trarre da:

Barbacci, O.: I Tumori, Casa Ed. F. Vallardi, Milano, 1915. — *Businco, A., e Severi, A.*: Rivista di Biologia, **XI**, 1-2, 1929. — *Businco, A.*: Anatomia patologica del sangue e degli organi emopoietici. Casa Ed. «La Grafolito», 1942, Bologna. — *Caloggero, A.*: Archivio De Vecchi, **X**, 2, 1942 (cf. per bibl. aggiornata sui Tumori R.E.). — *Midy, Robert M.*: La conjonctive histiocyttaire (Système réticulo-endothélial). Masson et Cie. Editeurs, Paris. — *Pittaluga, Gustavo*: Las enfermedades del sistema reticulo-endotelial. Madrid, Espasa-Colpe.