

ATTI
DELLA
REALE ACCADEMIA DEI LINCEI
ANNO CCCXVI.

1919

SERIE QUINTA

RENDICONTI

Classe di scienze fisiche, matematiche e naturali.

VOLUME XXVIII.

2° SEMESTRE.



ROMA

TIPOGRAFIA DELLA R. ACCADEMIA DEI LINCEI

PROPRIETÀ DEL DOTT. PIO BEFANI

1919

Patologia. — *Osservazioni istopatologiche sulla roseola del tifo esantematico* (1). Nota del dott. GAETANO BOMPIANI, presentata dal Socio ETT. MARCHIAFAVA.

Nell'occasione dell'ultima epidemia di tifo esantematico, avutasi nella scorsa estate nei prigionieri di guerra e nella popolazione civile, ho studiato, per consiglio del prof. Marchiafava, le alterazioni istologiche delle roseole sulla traccia delle ultime ricerche di Fraenkel e degli autori che, dopo di lui, si occuparono dell'argomento.

Il Fraenkel pubblicò, nel gennaio 1914, le seguenti osservazioni: Ebbe a riscontrare costantemente nella roseola del tifo esantematico una alterazione saltuaria dei piccoli vasi cutanei consistente in rigonfiamenti o noduli, e alterazioni vasali diverse. Ritenne caratteristiche del processo morboso in parola le suddette lesioni, non avendole mai riscontrate, in ricerche perseguite per oltre un decennio, nello studio della cute di altre malattie infettive.

I rigonfiamenti nodulari — secondo Fraenkel — ora occupano tutta la circonferenza del vaso, e appaiono come sferici, ora sono limitati ad una metà della circonferenza e formano rigonfiamenti semisferici. Corrispondono, come si rileva a forte ingrandimento, ad una infiltrazione della parete vasale con cellule tutte mononucleate, alcune del tipo dei piccoli linfociti, altre un po' più grandi, con corpo cellulare largo, rosso-chiaro, e nucleo più grande, alquanto « strutturato »; infine, cellule con nucleo picnotico e protoplasma abbondante, rosso-eosina.

A carico del vaso che attraversa il nodulo si nota, nei tratti ove la parete si rende visibile attraverso l'infiltrato un po' più rado, l'endotelio rigonfio, in qualche punto mancante, la muscolatura intatta, e, nel lume, un materiale amorfo finemente granuloso; in altri punti si trovano globuli rossi distinti.

I reperti degli autori che, specialmente in Germania, si occuparono dell'argomento, aggiungono alcuni dettagli riferentisi alla composizione cellulare dei noduli o alle alterazioni dei vasi; ma resta fondamentale il reperto di Fraenkel.

(1) Lavoro eseguito nell'Istituto di anatomia patologica della R. Università di Roma (diretto dal prof. Ett. Marchiafava).

* * *

Prelevai il materiale che ho potuto utilizzare da dieci malati, osservati in vario periodo della malattia (8^a, 10^a, 15^a, 22^a e 27^a giornata), ai quali furono asportati frammenti di cute di varie parti del corpo (arti superiori, inferiori e parete addominale), o in vita, o subito dopo la morte. Ebbi cura di asportare, insieme col derma, sempre una zolla abbastanza profonda di sottocutaneo, perchè il vaso colpito dalla alterazione caratteristica può essere situato — come fa noto Fraenkel — anche profondamente nel sottocutaneo.

I pezzi furono fissati in varii liquidi fissatori e sottoposti in parte a tagli a congelazione, in parte inclusi e utilizzati per svariati metodi di esame.

Per un esame rapido le sezioni ottenute al congelatore, previa fissazione in formalina al 10 % per 24-48 ore, si prestano ottimamente allo scopo. Per lo studio istologico furono adottati i seguenti metodi: colorazione alla ematossilina-eosina, van Gieson, Weigert per le fibre elastiche, e Weigert per la fibrina; inoltre la colorazione di Unna-Pappenheim col verde di metilepironina, quella col bleu policromo di Unna, e il metodo di Mallory per il connettivo.

* * *

Esporrò riassuntivamente — per quanto lo concede l'argomento — i risultati ottenuti dallo studio delle sezioni della cute, in varii periodi della malattia.

Nelle roseole di malati in 8^a, 10^a e 15^a giornata potei riconoscere, dopo alcune ricerche di orientamento, le alterazioni caratteristiche descritte da Fraenkel. Esse consistono in accumuli cellulari di varie dimensioni, di forma rotondeggiante o irregolarmente poligonali, localizzati attorno alla sezione di un vaso sanguigno che rimane per lo più eccentrico rispetto al nodulo.

Detti focolai si trovano più frequentemente nello strato reticolato del derma o al confine fra derma e sottocutaneo. Sono caratterizzati da elementi cellulari grandi, mononucleati, di forma rotondeggiante o poligonale, con protoplasma abbondante e nucleo ovale, pallido: ricordano le così dette cellule epitelioidi.

A carico dei nuclei di queste cellule ho potuto notare una certa irregolarità di forma (ora ovali, ora a contorno ineguale, talvolta lobati), e differenze di grandezza; è sempre notevole la loro povertà di cromatina; questa si trova per lo più distribuita in tre o quattro piccole masse nel nucleo vescicolare, e qualche volta raccolta in uno strato sottile contro la faccia interna della membrana nucleare, che ne disegna il contorno.

Frammisti in varia misura alle precedenti, ma sempre in minor quantità, trovansi elementi con nucleo piccolo rotondo, intensamente colorato (a

differenza dei precedenti), del tipo dei linfociti. Come cellule isolate possono ancora riscontrarsi nei noduli poche plasmacellule e qualche cellula poligonale con protoplasma abbondante, omogeneo, tinto uniformemente in rosa dall'eosina e nucleo ben colorabile.

Le alterazioni dei tratti di vasi, attorno ai quali si trova l'infiltrazione nodulare, verranno descritte complessivamente, dopo di avere enumerato i vari tipi morfologici che possono presentare gli infiltrati perivasali.

Infatti, oltre al reperto ormai classico di Fraenkel, e perciò soltanto brevemente ricordato, ho potuto osservare, nei miei preparati, noduli più piccoli che chiamerò a tipo linfoide, e noduli cicatriziali, fibrosi; inoltre focolari più ampi di infiltrazione cellulare diffusa.

I noduli linfoidi e quelli fibrosi potei osservare in tagli di cute in stadi avanzati della malattia (22^a-27^a giornata).

I primi corrispondono a cumuli cellulari, di piccole dimensioni, rotondeggianti, e distribuiti sul decorso dei vasi cutanei più superficiali (strato papillare, e strati superiori della « pars reticularis »); sono costituiti per la maggior parte da cellule coi caratteri dei comuni linfociti. Negli stessi noduli ho osservato, solo in scarso numero, elementi dal nucleo fusato con estremi tozzi, disposti parallelamente all'asse longitudinale del vaso che attraversa il nodulo.

Nei secondi, cioè nei noduli fibrosi, prevalgono gli elementi a nucleo fusato. In essi è anche più manifesta la disposizione di tali elementi parallelamente all'asse longitudinale del vaso, in formazione di strati sovrapposti; i nuclei fusati, allungati, appaiono disposti quasi ad aspetto ondulato caratteristico.

Fra i due tipi di noduli esistono forme di passaggio, e spesso si trovano le due sorta di noduli nello stesso preparato.

Sembra logico pensare che essi rappresentino un esito in guarigione dei noduli di Fraenkel che nella loro evoluzione subirebbero, dapprima, una semplificazione — per così dire — della loro costituzione morfologica, e successivamente una metamorfosi connettivale.

Il reperto di noduli fibrosi conferma una osservazione isolata di Fraenkel che vide la trasformazione connettivale di un nodulo, studiando la cute di un convalescente nel quale aveva provocato con la stasi la ricomparsa di roseole.

Ho rimandato in ultimo la descrizione dei focolai d'infiltrazione cellulare diffusa perchè a me sembra che morfologicamente siano da tenersi distinti dalle alterazioni nodulari suddescritte, anche se ad esse equivalenti. Infatti detti focolai occupano una estensione molto più ampia dei noduli ed hanno confini indistinti verso il tessuto circostante. Inoltre, non è sempre manifesto un rapporto loro con i vasi, trovandosi talora localizzati attorno alle ghiandole sudoripare, ai follicoli dei peli e, più raramente, alle ghian-

dole sebacee, indipendentemente dalla presenza di un vaso di un certo calibro.

A questi infiltrati hanno accennato vagamente alcuni autori (Paltauf), ma senza darne una descrizione dettagliata.

Nei preparati in cui mi è occorso osservarli — sempre nel periodo florido della malattia — potei notare che in quei focolai si ritrovano gli stessi elementi cellulari descritti da Fraenkel nei suoi noduli, ma con una proporzione assai più varia e diversa da caso a caso. A me sembra che in questi infiltrati diffusi il polimorfismo cellulare raggiunga il massimo sviluppo.

Elencherò i vari tipi cellulari:

a) e b) cellule del tipo dei linfociti e cellule grandi, mononucleate, a tipo epitelioide, già descritte, e costituenti la maggior parte degli elementi nei noduli di Fraenkel;

c) cellule fusiformi o stellate, a tipo fibroblastico, con nucleo ben tingibile, nucleolo distinto protoplasma raccolto ai poli del nucleo e terminante con estremi appuntiti;

d) plasmacellule tipo Unna-Marchaleò, talora tanto numerose da costituire l'elemento predominante dell'infiltrato;

e) piccoli nuclei, minori di quelli dei comuni linfociti, apparentemente liberi, già notati da Fraenkel nella sua prima comunicazione;

f) possono essere presenti infine rare cellule con protoplasma omogeneo colorato intensamente dall'eosina, e nucleo ben tingibile;

g) e rari leucociti polinucleati.

Come si è accennato, la proporzione in cui si trovano frammisti questi elementi cellulari nel focolaio è diversa da caso a caso, con varia prevalenza degli uni o degli altri.

*
* *

La descrizione delle alterazioni riscontrate nei vasi colpiti dal processo morboso collima in tutto con quelle date dagli autori.

Nelle arterie più piccole e nei precapillari si può rilevare il distaccarsi degli endotelii rigonfi dalla parete; riconoscibili nel lume come nuclei ovali, grandi, pallidi. Nell'interno del vaso sono presenti globuli rossi, quasi sempre stipati, distinti fra loro, oppure conglobati in una massa omogenea, amorfa, colorata in rosso dall'eosina e che non occupa tutto il volume vasale. Nessuna alterazione esiste manifesta a carico delle fibro-cellule muscolari.

I vasi di calibro un po' superiore, al centro di un nodulo, e particolarmente nella *pars reticularis*, possono dimostrare un restringimento del lume e l'ispessimento delle pareti risultanti di strati nucleati concentrici, nei quali non è più possibile una distinzione delle varie tuniche: il lume è per lo più libero.

Nelle arterie di maggior calibro, al confine tra derma e ipoderma, può riscontrarsi l'alterazione descritta da Fraenkel, cioè la lesione di un solo settore della circonferenza del vaso, e, per lo più, di quello rivolto verso la parte ampia dell'infiltrato. L'endotelio è spesso rigonfio, sollevato o distaccato dalla parete; in alcuni tratti è mancante. La membrana elastica interna è ben conservata, ciò che ha importanza diagnostica — come fa notare il Bauer — per distinguere il processo in parola dall'arteriosclerosi dei piccoli vasi, in cui al contrario si verifica la moltiplicazione degli elementi elastici e il loro reciproco allontanamento. La tunica muscolare è sana, nè si notano infiltrati cellulari o depositi di fibrina nello spessore delle pareti.

In due roseole potei riscontrare una trombosi parietale costituita da una massa omogenea, colorata in rosa dall'eosina, a figura di mezzaluna, che colpiva un solo settore del vaso. Trattavasi verosimilmente di trombi da agglutinazione di globuli rossi. In un altro caso il trombo era invaso da elementi del tipo di fibroblasti giovani, isolati e non numerosi, e vi notai la presenza di una cellula gigante.

Si può pensare a processi di sostituzione e organizzazione di detti trombi; ma non mi fu dato colpire, con i tagli, tratti in cui fosse dimostrabile il processo di cicatrizzazione avvenuto.

Dalla descrizione delle lesioni vasali, semplicemente degenerative, si rileva, ancora una volta, come la somiglianza del processo descritto dal Fraenkel, con la « periarterite nodosa » di Kussmaul e Maier, sia del tutto superficiale; ciò che affermò per il primo lo stesso Fraenkel.

*
* *
*

Da ultimo riferirò sul comportamento del tessuto connettivo e del tessuto elastico in corrispondenza dei noduli e degli infiltrati. Ho portato speciale cura a tale studio, non risultandomi che vi si sia particolarmente soffermata l'attenzione degli AA.

Trattando tagli di cute, ottenuti il più possibilmente sottili, con il metodo di Mallory per il connettivo, si può mettere in evidenza, tra gli elementi cellulari dei focolai, un reticolo a fibre delicatissime, racchiudente in ogni maglia una singola cellula. Le esili fibre del reticolo si continuano, alla periferia del focolaio, con i fascetti del tessuto connettivo fibrillare circostante.

Trattasi, con ogni verosimiglianza, di quel tessuto « reticolare », che può originarsi anche nell'adulto per suddivisione delle fibre grossolane del connettivo in fibre sempre più sottili, per la penetrazione tra essi degli elementi di infiltrazione e di neoformazione.

Nell'infiltrato dei noduli floridi manca sempre il tessuto elastico o, vi è soltanto rappresentato da qualche frammento di fibra. Gli elementi elastici del corion si arrestano alla periferia del focolaio.

Negli stessi preparati, utilizzati per lo studio del comportamento del tessuto elastico nei focolai di infiltrazione, mi sembra certa la esistenza di una alterazione abbastanza evidente del reticolo elastico sottoepidermico. Questo finissimo intreccio di fibrille elastiche presenta, osservandolo in corrispondenza di tratti di pelle colpiti da roseola, aspetto di discontinuità per zone di estensione varia. Ivi gli elementi costituenti il reticolo appaiono dapprima diradati e meno tingibili, fino a non rimanerne che tracce o a scomparire completamente. In corrispondenza di tali alterazioni dell'elemento elastico, il connettivo appare edematoso, e, a qualche distanza, in profondità, dalla zona del reticolato si trovano spesso presenti comuni elementi d'infiltrazione.

* * *

Accanto alle osservazioni istologiche, ora ricordate, ho praticato esami batterioscopici nelle sezioni di cute per ricercarvi la eventuale presenza di parassiti, ma con esito negativo. Adoperai, per l'esame, i metodi di Cram, di Giemsa e di Levaditi per l'impregnazione argentea.

Inoltre tentai, per analogia a quanto si conosce per il *virus* vaccinico, di impiantare sulla cornea di conigli il succo ottenuto per scarificazione delle roseole. Non potei rilevare, neppure in questa seconda ricerca, alterazioni della cornea, in forma di inclusioni o di altra natura. Ma — poichè a me non consta che tale tentativo sia stato sinora eseguito da altri — ripetuto con più abbondante materiale e in condizioni, perciò, più svariate di esperimento, esso potrebbe forse condurre ad apprezzabili risultati.

* * *

Volendo riassumere, a guisa di conclusioni, le osservazioni fatte, può dirsi che:

- 1) Esse confermano pienamente il reperto di Fraenkel, abbastanza caratteristico perchè debba essergli ormai attribuito pieno valore diagnostico, in uno ai sintomi clinici della malattia;
- 2) Nel periodo florido della malattia possono riscontrarsi, oltrechè i noduli tipici descritti da Fraenkel, ampi focolai di infiltrazione diffusa di composizione cellulare caratteristica e per lo più in rapporto con un vaso;
- 3) Fu constatata la coesistenza di nodi linfoidi e di nodi fibrosi in periodi avanzati di malattia (22^a-27^a giornata);
- 4) Degno di nota è lo speciale comportamento, caratteristico, del tessuto connettivale e del tessuto elastico in corrispondenza dei focolai d'infiltrazione nodulare. Di più sembra certa l'esistenza di una particolare alterazione del reticolo elastico sottoepidermico nella roseola del tifo esantematico.