Di un tumore linfoide al cervelletto

Nota istologica

del Dott. SERGIO SERGI

Lavoro estratto dalla
"Rassegna Internazionale della MEDICINA MODERNA"
Anno IV, 1902 — N. 1

BIBLIOTECA MEDICA ROMA

Uffici di Redazione ed Amministrazione del giornale:
CATANIA: **Via Umberto I, 147.**

BIBLIOTECA LANCISIANA

CATANIA
TIP. ROMA DE' FRATELLI PERROTTA
1902

Rassegna Internazionale della MEDICINA MODERNA
Anno IV. — N. 1 — Novembre 1902.

Di un tumore linfoide al cervelletto

Nota istologica

del Dott. SERGIO SERGI

R. ISTITUTO ROMA

Benchè ormai siano numerosissime le osservazioni dei patologi sui tumori cerebrali e la morfologia e la istogenesi di essi abbia fatto enormi progressi, ancora fervono tante questioni intorno alla loro struttura ed alla loro origine da ritenere utile di rendere pubblico un breve riassunto dell' esame istologico di un tumore al cervelletto occorso in una ragazza di 17 anni morta all' ospedale di S. Giovanni in Roma.

L' inferma non presentava nulla di notevole nell' anamnesi remota ed i disturbi per la presenza del tumore cominciarono a manifestarsi cinque mesi prima della morte. Essi andarono a mano a mano crescendo dando tutto il quadro sintomatico di una localizzazione cerebellare: così è che si notarono, oltre i caratteri comuni a tutti i tumori endocranici, papilla da stasi, vomito, dolori alla nuca; i sintomi cerebellari, cioè atassia caratteristica da ubbriaco, astenia e atonia prevalenti a sinistra, astasia.

All' autopsia si riscontrò un grosso tumore intracerebellare, che invadeva una buona parte dell' emisfero di sinistra nei tre quinti anteriori superiori, il verme ed in piccolissima parte l' emisfero destro. Il tumore era di aspetto gelatinoso, di consistenza molle, spappolabile, di colorito biancastro.

I frammenti del tumore estratti furono messi ad indurire in una soluzione di formalina; da qui li passai poi in alcool e quindi procedetti in vario modo alla preparazione di essi per l' osservazione microscopica ed ecco i metodi usati per le varie colorazioni.

1. Colorazione del frammento in toto in una soluzione di carminio borace, passaggio per due giorni in alcool, inclusione in paraffina e colorazione dei tagli con una soluzione di acido picrico saturo.

2. Colorazione del frammento in toto in una soluzione di litio-carminio, inclusione in paraffina, colorazione dei tagli con una soluzione acquosa saturo picrica e di indaco carminio (metodo di *Cajal* per i connettivi).

3. Colorazione dei tagli dopo inclusione del frammento in paraffina con una soluzione di bleu di metilene e di eosina.

4. Colorazione in toto del frammento in soluzione di carminio-litio e trattamento dei tagli dopo l' inclusione in paraffina con acido osmico all' 1 %.

5. Trattamento dei tagli incolori dopo l' inclusione in paraffina con nitrato di argento per ventiquattr' ore e poi con eosina.

6. Trattamento dei tagli incolori dopo l' inclusione in paraffina con acido osmico all' 1 % e poi con l' eosina.

La neoformazione è costituita essenzialmente da un tessuto che ha i seguenti caratteri. Una enorme quantità di cellule rotondeggianti piccole, colpisce a prima vista l' osservatore, il loro numero è veramente sorprendente, esse sono provviste di poco protoplasma con nucleo relativamente grande che si colora bene tanto con il carminio quanto con il bleu di metilene e che ha una forma per lo più rotondeggiante, il protoplasma gli fa un sottile velo intorno assumendo leggermente i colori di quello. Tutte queste cellule sono sferoidali di grandezza uguale e vicinissime le une alle altre così che il loro insieme ci dà un aspetto di grande uniformità e regolarità specialmente con la colorazione unica.

Procedendo all' esame del tumore dopo la doppia colorazione col bleu di metilene e l' eosina, notiamo immediatamente che queste piccole cellule si aggrup-

pano specialmente in alcuni punti in maniera da costituire dei cumuli il cui centro di irradiazione è rappresentato dal lume di un vaso che apparisce nettamente per la colorazione caratteristica della eosina che colora i globuli rossi del sangue, ed i più piccoli frammenti di essi in un rosso intenso (1); a misura che le cellule si allontanano da questa, diminuiscono sempre più di numero; esse accompagnano i numerosissimi vasi in tutte le loro diramazioni, e pare che più non esistano là dove questi più non si notano, sicchè fin da ora credo utile fermare la attenzione su questo rapporto reciproco tra i vasi e la presenza delle cellule.

I vasi sono principalmente capillari che si biforcano nelle maniere le più svariate, la loro parete è in parecchi punti ectasica, sicchè il loro calibro non è regolare nel percorso, in alcuni preparati si può distinguere l'endotelio di questi capillari a cui pare aderisca fortemente il tessuto che sostiene ed ingloba tutto l'ammasso cellulare. Oltre i capillari si osservano piccole arterie con l'intima e l'avventizia.

Di una grande difficoltà riesce l'esame del tessuto di sostegno nella porzione così descritta del tumore, ma una idea abbastanza esatta abbiamo potuto avere o per mezzo di tagli sottilissimi di pezzi già colorati in toto o con il metodo proposto da *Ranvier* di trattare con il pennello i tagli posti a macerare in una soluzione di alcool ad un terzo. Il tessuto di sostegno ci appare dunque costituito di una serie di trabecole grandi e piccole, formate da fasci di fibre connettivali anastomizzantesi in tutte le loro direzioni in maniera da aversi l'aspetto di un vero tessuto reticolare a maglie più o meno strette alcune tanto quanto occorra ad una delle cellule descritte. Ma la struttura del tessuto neoplasico non è tanto uniforme come la descrizione fatta sinora porterebbe a credere, giacchè verso i limiti di esso, in alcuni tratti notiamo zone di tessuto fibroso privo di vasi, formato di fasci connettivali addensati e di alcune cellule allungate e fusiformi disposte parallelamente al grande asse delle fibre suddette. In questi tratti così sclerosati si vedono a modo di bottoni insinuarsi vasi neoformati dalla parte del tessuto fondamentale del tumore e circondati tutti all'intorno dalle cellule piccole di cui abbiamo parlato. In alcuni punti ancora osserviamo zolle rifrangenti fortemente la luce, globose, grandi, gonfie che trattate con acido osmico assumono una leggera punteggiatura nera. Vi sono tratti di connettivo lacunare come quello che circonda le cellule nervose e che ne costituisce la guaina linfatica e pare che gli elementi nervosi preesistenti siano stati eliminati rimanendo la travata connettivale. Infine voglio ricordare delle cavità circolari che hanno l'apparenza di vere cisti, in cui le pareti si siano organizzate a formare una specie di strato endoteliale, a meno che non si siano costituite da ectasie di vasi sanguigni come qualcuno potrebbe far pensare.

Certo noi non siamo in presenza di una infiammazione, mancando tutti i caratteri di essa, e neppure la discutiamo; non si tratta di una infiltrazione leucocitaria degli elementi del tessuto in esame, perchè riscontriamo una struttura ben definita, dobbiamo quindi ritenere questa neo-formazione un tumore nel senso vero e proprio indicato dal nostro *Durante*, cioè come un tessuto costituito di elementi cellulari che incessantemente si moltiplicano e tendono a riprodurre un tipo fisiologico che non sempre riproducono. A noi giova qui ricordare questa definizione, perchè con essa viene considerato non solo il carattere anatomico del tessuto costituente il tumore, come appare da una definizione recente del *Brault*, ma quello che importa aver di mira nello studio degli elementi cellulari si tien conto della loro funzione, del carattere fisiologico intimamente connesso con il primo per la legge biologica fondamentale di correlazione tra struttura e funzione.

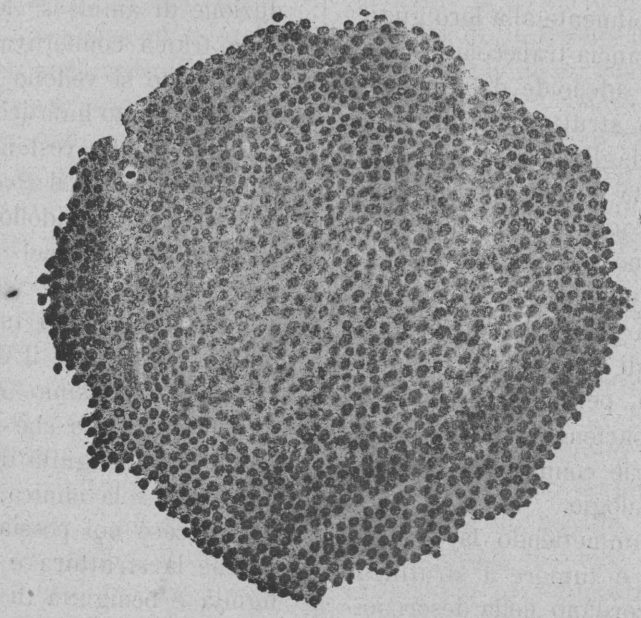
(1) Ernest Fischer in Ranvier.—Traité technique d'Istologie, pag. 630.

Come classificheremo questo tumore? Se si tratta di un tumore costituito essenzialmente da un tessuto che ricorda i follicoli linfatici siamo in diritto di chiamarlo linfoma? Non potrebbe qualcuno obbiettare data la sede e la frequenza in essa di altri tumori che hanno molta somiglianza con i tessuti linfatici che si tratti piuttosto di un sarcoma? Queste sono le domande che si affacciano alla mente ed alle quali tenteremo dare una risposta.

Sarcoma non pare; in tal caso dovrebbe trattarsi di un sarcoma a cellule rotonde, ma ne mancano i caratteri distintivi di tutto il complesso istologico.

Nel sarcoma le cellule sono poligonali con grosso nucleo poco colorabile, il protoplasma è chiaro e forma attorno al nucleo una zona ristretta con contorni non ben definiti *(Brault)*; esse sono disposte senza ordine in una trama di connettivo fibroso ordinario più o meno sviluppato *(Durante)*; vi ha per lo più grande ricchezza di vasi capillari ed in così diretto rapporto con gli elementi del tumore, che molti di essi sembrano canali scavati tra le cellule del tumore *(Durante)*.

Questo non si vede nel nostro caso e la piccolezza delle cellule, la forma regolarmente rotonda, la ricchezza di cromatina dei nuclei, la disposizione dei vasi, i rapporti con essi, la struttura del tessuto di sostegno sono altrettanti argomenti che fanno escludere il sarcoma. L' aspetto generale della neoplasia è quello di un tessuto linfoide tanto che con il metodo della colorazione in toto (eosina boracica) pare di vedere un ganglio del mesenterio colorato nella stessa maniera. *(Vedi la fig.)*



Da un preparato al carminio—borace,
(Obbiettivo 7, Oculare 3, Leitz)

Le piccole cellule da noi descritte che costituiscono la parte fondamentale degli elementi del tumore paiono linfociti evidentemente a ridosso dei vasi sanguigni come si osserva nella struttura della milza per i corpuscoli malpighiani. La descrizione da noi fatta di queste cellule collima perfettamente con quella di un linfocito (vedi *Ranvier*).

I rapporti che questi linfociti assumono con i vasi, la struttura di questi e del tessuto di sostegno stanno tutti a ricordare un follicolo linfatico. Il tessuto adenoideo normale dei follicoli dei gangli linfatici dei corpuscoli della milza e degli organi omologhi è caratterizzato da un tessuto connettivo reticolato le cui maglie sono ripiene di cellule linfatiche.

Capillari lo percorrono in tutti i sensi, la parete di questi capillari è essa stessa circondata da uno strato condensato di questo tessuto ed è da questo strato che partono le fibrille del reticolo, *(Brault)*. Questo non è altro che la descrizione del caso nostro. Il connettivo reticolare detto anche citogeno da *Kölliker* si trova sopratutto nei gangli linfatici, esso è costituito da fibre che si riuniscono, si separano e formano un reticolo di una grande delicatezza *(Ranvier)* ed è appunto questa specie di reticolo che talora si osserva dopo la spennellazione dei tagli.

Notevole è la disposizione, che assumono i vasi sanguigni sia rispetto ai cumuli linfatici, come sopra abbiamo detto, sia rispetto al loro andamento che in luogo di presentarsi uniforme si presentano allargati o sformati angolosi: il fatto è dovuto probabilmente alla loro guaina avventizia, che lancia trabecole in rapporto col tessuto adenoide del tumore.

Sulle neoplasie a struttura linfatica si è molto discusso dagli autori e molta confusione si è fatta e si fa ancora. Certo che spesso sarcoma e linfoma sono stati scambiati l'uno per l'altro e ciò è tanto vero che quasi per consolarsi il *Brault* dice che in realtà la distinzione non ha dal punto di vista patologico una grande importanza, perchè i sarcomi ed i linfoadenomi appartengono tutti e due ai tumori della serie connettivale e presentano grandi analogie.

I patologi pure ammettendo la distinzione tra sarcoma e tumore a struttura linfoide non si accordano nella descrizione di essa e nella nomenclatura.

Virchow che per il primo parlò di linfoma, *Billroth*, *Lücke*, *Rindfleich* ed altri ritennero i linfomi o neo-formazioni affini tra di loro o sarcomi delle glandole linfatiche o ipertrofie di esse o stati infiammatorii cronici e *Brault* l'autore più recente fa tutta una cosa dei linfadenomi, come chiama i tumori costituiti da tessuto linfoide e di quella modificazione del sangue conosciuta sotto il nome di leucemia. *Durante* ha meglio di tutti definito questo genere di neoplasia chiamando linfomi i tumori a struttura simile a quella delle glandole linfatiche normali.

Con questa definizione ogni confusione è tolta e il linfoma diventa una neoformazione ben distinta dalle altre con caratteri ben determinati. In uno sviluppo avanzato del linfoma i follicoli, i cordoni ed i senilinfatici scompaiono ed il neoplasma sembra costituito di un tessuto reticolare ricchissimo di cellule linfatiche e questo tessuto reticolare forma una specie di guaina fenestrata alla rete dei capillari che sono numerosi ed ampii *(Durante)*.

Nel nostro caso dove il punto di partenza non può essere stato una glandola il neoplasma si è costituito sin dalla sua origine come tessuto adenoide. La prima fase di questo sviluppo consiste nella produzione di ammassi leucocitarii deposti nella trama connettivale degli organi.

Ma tosto si vedono prodursi le trabecole di tessuto linfatico nelle maglie del quale le cellule restano impigliate. Così interpreta i fatti il *Brault* a proposito di un linfoma del midollo delle ossa. Si tratta dunque anche nel nostro caso di un tumore linfoide.

La struttura del tumore ci spiega la malignità di esso, il decorso rapido e lo sviluppo celerissimo. *Brault* non è esatto nell'affermare che le nozioni di benignità e di malignità dei tumori sono fornite dalla sola clinica, giacchè in questo nostro caso noi possiamo ben confermare che la struttura è l'indice della malignità e benignità di un neoplasma; difatti è la ricchezza vasale e cellulare che determinano quella meravigliosa iperattività funzionale che spiega l'evoluzione rapida del tumore.

Rimane a dire qualche cosa sulla genesi di questa neoformazione sul centro della sostanza cerebellare. Senza venire a conclusioni che potrebbero parere azzardate o fantastiche voglio terminare con alcune considerazioni che potrebbero aprirci la via ad una interpretazione reale dei fatti anatomici descritti. Prima di

ogni altra cosa non dobbiamo mai perdere di vista in qualsiasi studio anatomo istologico la funzione delle cellule e dei tessuti, oggetto di osservazione, perchè la funzione è indissolubilmente legata alla forma ed alla struttura tanto che con il mutar delle une si ha il cambiamento dell' altra.

La conoscenza, che abbiamo oggi sulla struttura del reticolo dei gangli linfatici tanto nella sostanza follicolare che nel sistema cavernoso fanno rientrare questo reticolo nel tipo generale del tessuto connettivo *(Ranvier)*.

Il connettivo oltre un ufficio meccanico di sostegno ha anche quello nutritivo. Le fibre e le membrane da cui esso è formato, formano un sistema continuo in tutto l' organismo, comprendendo una infinità di cavità comunicanti tra di loro e racchiudendo qua e là dei vasti serbatoi. Questi serbatoi appartengono al sistema linfatico, che contiene in tutte le sue parti gli elementi della linfa. La linfa è contenuta nelle diverse parti costituenti il tessuto connettivo, ed esiste da per tutto ove vi è una maglia di questo tessuto. Messi così in rapporto diretto con la linfa gli elementi dei nostri organi, ne traggono i materiali della loro nutrizione, giacchè « lo scambio nutritivo si compie quasi sempre con la mediazione della linfa che rappresenta il vero ambiente interno in cui vivono gli elementi dei tessuti » *(Luciani)*. Le cellule linfatiche situate nelle maglie connettivali godono delle condizioni le più favorevoli per moltiplicarsi per divisione. Così è che il tessuto connettivo ha un ufficio importantissimo nella elaborazione degli elementi cellulari della linfa. Il luogo di produzione e di moltiplicazione degli elementi cellulari della linfa lo troviamo nei gangli linfatici, nei follicoli e nei cordoni follicolari e dove esiste un reticolo capillare sanguigno ricchissimo comincia l' elaborazione delle cellule linfatiche. La emigrazione delle cellule linfatiche a traverso tutto l' organismo, l' abbondanza loro nelle parti infiammate e da per tutto là dove si produce un lavoro di riparazione, dimostrano che questi elementi concorrono alla restaurazione dei tessuti *(Ranvier)*. Il tener presente alla mente questo valore funzionale essenzialmente nutritivo del tessuto connettivo reticolare e delle glandole linfatiche che ne sono un appendice, ci porterebbe a far ritenere che l' origine di questo tumore linfoide debba trovarsi in uno stimolo nutritivo fisiologico o patologico che può determinare nei tessuti e negli organi la produzione dei neoplasmi *(Durante)*. E come sovente accade di osservare lo sviluppo di tumori in piaghe croniche, nelle cicatrici o nel callo di ossa fratturate potremmo ammettere come probabile, che questo tumore sia stato determinato da una sclerosi pregressa della sostanza nervosa, sclerosi di cui si notano ancora tracce e che è tanto comune riscontrarsi nel sistema nervoso centrale. Non indagheremo la causa che determinò la formazione di un tessuto fibroso preesistente al tumore linfoide, benchè la sua origine potrebbe essere spiegata da una sifilide ereditaria. Certo è che numerosissime zone dei nostri preparati stanno ad indicarci la esistenza di un tessuto fibroso ed esso ci rischiara notevolmente sull'origine del tessuto linfoide.

Champeil in certe forme di tubercolosi a lenta evoluzione osservò che le cellule migratrici accumulate negli intervalli delle granulazioni e negli spazi interfascicolari del tessuto fibroso, che le circonda, edificano lentamente delle specie di bottoni di tessuto reticolato per un meccanismo che loro è proprio, e di cui l' esempio più dimostrativo è dato dalla fenestrazione di certe membrane sierose come l' epiploon e meglio quello di neomembrane pleuro-pulmonari. *Renaut* ritorna su questi fatti descritti da *Champeil*, trattandoli ampiamente e confermandoli. In alcuni punti del tessuto fibroso ordinario in cui gli elementi cellulari fissi sono nettamente ordinati alla superficie di fasci od occupano i loro intervalli, penetrano le cellule migratrici negli intervalli dei fasci e allontanano le fibre connettivali per prendere posto tra esse in gran numero.

Nei punti del tutto trasformati non si vedono più che elementi linfatici spinti gli uni contro gli altri. Trattando col pennello il taglio si riconosce che il tessuto fibroso invaso dalle cellule linfatiche, che sono venute a stabilirsi negli spazi interfascicolari è stato modellato trasformato da esse ed ha dato origine ad un tipo nuovo di tessuto connettivo il tessuto reticolato. Dunque là dove il tessuto reticolato si forma esso è preceduto da quello del tessuto connettivo fibroso.

L'opera trasformatrice è prodotta dagli agenti modificatori e trasformatori per eccellenza gli elementi linfatici; essi determinano la trasformazione del tessuto fibroso per ricondurlo a funzioni nutritive che quello era incapace di compiere, giacchè mentre l'uno ha più un carattere di protezione e di sostegno cioè ha una azione prevalentemente meccanica, che si riconosce dalla consistenza e dalla mancanza talora assoluta di ricchi sistemi vasali, il secondo ha una azione prevalentemente nutritiva di che è testimonio la ricca rete di capillari ed il numero colossale di linfociti chè non si trovano nel primo.

Da questo breve quadro fisio-istologico del tessuto reticolare noi facciamo l'ipotesi che nel nostro caso originariamente si sia trattato di sclerosi intracerebellare le cui cause ci sono ignote (sifilide ereditaria ?) questa sclerosi fu lo stimolo, che determinò la formazione di un tessuto linfoideo. Questa dapprima tendeva a sostituire il tessuto fibroso poco utile alla restaurazione nutritiva della parte con un tessuto a funzione nutritiva massima. Però una volta determinatasi questa formazione di tessuto linfoide non solo sostituì il tessuto sclerotico preesistente, ma acquistò l'attitudine a moltiplicarsi incessantemente sotto questa seconda forma il che dette luogo ad un vero e proprio tumore (1).

Autori citati nel testo.

Ranvier — Traitè technique d'histologie 1875-1882.

Renaut — Traitè d'histologie pratique 1889.

Champeil — Note sur le tissu rèticule des granulations tuberculeuses du poumon.—Archives des physiologie 1881.

Durante — Trattato di patologia e terapia chirurgica, vol. I.

Luciani — Fisiologia dell'uomo fasc. 12-13.

Brault — Des tumeurs in Manuel d'histologie pathologique par Cornil e Ranvier, Tom. I 3ª edit. 1901.

(1) Compio il dovere di ringraziare pubblicamente il prof. Marchesini, che con la sua abituale cortesia mi fu largo di aiuti nel presente studio.

1639

BIBLIOTECA MEDICA ROMA