



B. 51. 11



*del Membro Prof. A. Galassi
Caraggio dell'Autore*

REALE ACCADEMIA DEI LINCEI

ANNO CCLXXIV (1876-77)

STUDII

SULLA

CELLULA GIGANTESCA DEL TUBERCOLO

DEL

Dottor CESARE MILONE

AUTO ALLA CLINICA CHIRURGICA



ROMA

COI TIPI DEL SALVIUCCI

1877

SERIE 3.^a — *Memorie della Classe di scienze fisiche, matematiche e naturali.*
Vol. 1.^o — *Seduta del 6 Maggio 1877*

L'opportunità di possedere delle glandole linfathe affette da tubercolosi primitiva, ed il saggio consiglio del mio amico prof. F. Durante m'invogliarono d'intraprendere delle ricerche sulla cellula gigante del tubercolo.

Parecchi illustri osservatori si occuparono della origine e significazione della cellula gigante del tubercolo, e se questa rappresenti un elemento costitutivo essenziale del nodulo tubercolare, od un elemento secondario ed incostante; ma varie e discordi ne furono le opinioni, incerto e discutibile è rimasto, a mio credere, tale argomento.

Moltissimi tagli eseguii dal gennaio all'agosto 1876 sulle dette glandole, e su altro materiale tubercolare, non che su glandole linfathe infiammate cronicamente, e su glandole linfathe normali iniettate per la via dei linfatici: il tutto mi portò a conclusioni, che nel modo più chiaro mi proverò di esporre.

La scoperta della cellula gigante nel tubercolo comincia con Rokitsanski. Nel 1855 questi parlò di cellule polinucleate, che rinvenne nel tubercolo del peritoneo, e ne dette dei disegni ⁽¹⁾.

Venne quindi il Virchow e costatò la presenza della cellula gigante nel tubercolo dell'omento. Egli in principio le credè derivassero da cellule grasse metamorfosate ⁽²⁾; poscia trattando del tubercolo in genere disse, che si originavano dalla moltiplicazione del nucleo di grandi e piccole cellule uninucleate (corpuscoli di connettivo, cellule midollari), senza che il protoplasma prendesse parte alla proliferazione, ma solo allo ingrandimento ⁽³⁾. Più tardi ancora, avendo osservate cellule giganti più o meno in rapporto coi vasi linfatici, pensò si originassero dall'endotelio di questi vasi ⁽⁴⁾.

E. Wagner le riscontrò nel tubercolo del fegato ⁽⁵⁾; in seguito in altro lavoro le considerò come un componente costante del linfadenoma, che per lui corrisponderebbe al tubercolo ⁽⁶⁾.

Busch descrisse nei tubercoli della corioide corpi singolari, i quali furono poi riconosciuti dal Virchow per cellule giganti ⁽⁷⁾.

⁽¹⁾ *Lehrb. d. Pathol. Anat.* 3 Aufl. 1855 I pag. 295. ⁽²⁾ Virchow's Arch. XIV pag. 49. ⁽³⁾ *Cellularpathologie*, 3 Aufl. 1862 pag. 441. ⁽⁴⁾ *Krankhafte Geschwülste* II pag. 641. ⁽⁵⁾ Arch. d. H.-k. II 1861 pag. 35. ⁽⁶⁾ *Das Lymphadenom* pag. 6. ⁽⁷⁾ Virchow's Arch. XXXVI pag. 419.

Langhans le ritenne un componente quasi essenziale del tubercolo di tutti gli organi del corpo umano. Egli dopo il Virchow riconobbe i rapporti dei vasi linfatici col tubercolo, e specialmente colle cellule giganti. Ma pur nulladimeno considerando che queste formazioni si trovavano nei tubercoli dell'omento, nel quale era dubbia l'esistenza dei vasi linfatici, non volle insistere su tale origine: quindi pensò che le cellule giganti potessero formarsi o dalle cellule uninucleate per accrescimento del protoplasma e proliferazione del nucleo, appoggiando l'idea del Virchow, oppure dalla fusione di più cellule minori (*).

Klebs osservò nella tubercolosi del diaframma delle cavie lo sviluppo delle cellule giganti disposte in serie l'una dopo l'altra, e circondate da cellule fusiformi in modo da ricordare il decorso de' vasi linfatici (*): constatò il medesimo fatto nella giovane zona di proliferazione di un piede elefantico (*). Opinò quindi che detti elementi provenendo dagli endotelii dei linfatici si sviluppassero nell'interno di essi, e che forse il contenuto dei vasi linfatici coagulando partecipasse alla loro formazione. Per il medesimo osservatore le cellule giganti mentre si trovano quasi costantemente nel tubercolo di ogni parte del corpo umano, pure non sono necessario attribuito, nè si appartengono ad esso solo.

Köster studiò la cellula gigante nel tubercolo dell'artrite fungosa. Egli appoggiò l'opinione di Klebs, anzi ammise l'origine dai vasi linfatici anche per le cellule giganti delle membrane sinoviali, nelle quali non è constatata la presenza dei vasi linfatici (*).

Schüppel nel 1871 pubblicò un lavoro sulla tubercolosi delle glandole linfatiche (*), e fermò anche la sua attenzione sulla presenza delle cellule giganti in detti organi affetti da tubercolosi. Considerò quest'elemento del tubercolo, almeno nella tubercolosi delle glandole linfatiche, come un componente che non manca mai; e si oppose all'idea di Virchow, di Klebs e di altri, i quali affermarono che la cellula gigante si trova in questi organi anche per processi affatto differenti dalla tubercolosi. Secondo lo Schüppel quindi la cellula gigante nelle glandole linfatiche denota sempre la presenza del tubercolo. Riguardo all'origine poi dubitò che quest'elemento del tubercolo provenisse da proliferazione. Dubitò ancora che potesse svilupparsi dai vasi linfatici, e se non altro, secondo il suo modo di vedere, non dovevasi ritenere l'origine vasale linfatica nei tubercoli delle glandole linfatiche: e ciò per aver visto cellule giganti nell'interno dei follicoli, in cui non esistono vasi linfatici. Finalmente si mostrò propenso ad accettare la provenienza dai vasi sanguigni. Egli incontrò nelle sezioni dei tubercoli del fegato vasi sanguigni tagliati per traverso, e ripieni di una sostanza ricca di nuclei, che poteva dirsi una cellula gigante.

TH. Hering (*) si oppose a quanto opinava lo Schüppel: egli non trovava argomento di relazione tra le cellule giganti e i vasi sanguigni. Appoggiandosi poi alla

(*) Virchow's Arch. XLII 1868 pag. 382. (2) Virchow's Arch. 44 Bd. pag. 286. (3) L. c. pag. 289. (4) Virchow's Arch. 48 Bd. pag. 114 seg. (5) Os. Schüppel, *Untersuchungen Lymphdrüsen-Tuberculose* 1871. (6) *Histologische und experimentelle Studien über die Tuberculose*. Berlin 1873 pag. 105.

forma di canali contorti, alle apparenze della massa che li riempiva, descritta come protoplasma delle cellule giganti, credè che questi elementi del tubercolo corrispondessero molto probabilmente a sezioni di vasi linfatici; ne quali però il corpo albuminoide fosse stato coagulato dall'azione chimica dei liquidi d'indurimento, ed i nuclei contenuti in questa massa corrispondessero ad endotelii trasformati per proliferazione.

Il prof. Bizzozero ⁽¹⁾ rinvenne cellule giganti nei tubercoli del fegato, milza e reni dei conigli operati colla inoculazione sottocutanea di sostanza tubercolare. Per l'origine delle cellule giganti egli concordò con tutti coloro, i quali pensarono alla iperplasia di una cellula fissa del connettivo ⁽²⁾.

A. Visconti ⁽³⁾ riconobbe sia le cellule giganti del tubercolo come quelle del sarcoma gigante-cellulare di origine vasale sanguigna. Egli ammise inoltre che le cellule giganti del tubercolo potevano qualche volta formarsi fuori dei vasi per metamorfosi dei globuli sanguigni rossi stravasati: nel qual caso i nuclei sarebbero rappresentati da elementi linfoidi impigliati nella sostanza albuminoide del sangue.

Forlanini ⁽⁴⁾ sostenne che la cellula gigante è in origine un ammasso protoplasmatico racchiudente in sè parecchi nuclei; il quale ammasso può svilupparsi nell'interno dei vasi sanguigni o dei linfatici: questo ammasso poi così formato acquisterebbe nelle sue fasi progressive sempre maggior volume per aumento del suo protoplasma e per moltiplicazione de' suoi nuclei; e nelle sue fasi regressive presenterebbe un processo di alveolizzazione progrediente dalla periferia verso il centro; in virtù del quale processo si formerebbe il reticolo e le cellule epitelioidi, che si osservano nel tubercolo.

C. Bozzolo ⁽⁵⁾ nell'esame istologico di alcune glandole linfatiche in uno dei tagli incontrò alla periferia dei follicoli degenerati una sezione trasversa di vasi sanguigni piuttosto cospicui; nell'interno dei quali si distingueva una massa granulosa di aspetto apparentemente simile a quella delle cellule giganti, e provvista di nuclei copiosi.

P. Foa ⁽⁶⁾ in tal'argomento scrisse che, se la presenza della cellula gigante nel tubercolo è il fatto più comune, non è deciso in modo assoluto che non si possano dare tubercoli senza cellule gigantesche. In riguardo all'origine poi accomunò la cellula gigante del tubercolo a tutti gli elementi polinucleati patologici e normali: quindi considerò la cellula gigantesca del tubercolo identica alle grandi cellule con più nuclei, che si trovano nella infiammazione delle sierose, della cornea, del pannicolo adiposo sottocutaneo, nella lebbra, nell'elefantiasi, negli alveoli polmonari durante una pneumonite catarrale, nel cancro, nel sarcoma gigante-cellulare, alla periferia di pustole vajoiose, nella inserzione placentare dell'utero, e nel normale e patologico riassorbimento delle ossa. Conseguente ad un tal principio accettò anche per la cellula gigante del tubercolo la doppia origine, per ipertrofia cioè di un elemento, e per la

⁽¹⁾ Oss. di Torino 1873. ⁽²⁾ Gazzetta delle Cliniche di Torino 1876 n. 5. ⁽³⁾ Dai Rendiconti del R. Istituto lombardo serie II vol. VII fasc. XIX. ⁽⁴⁾ Annali universali di medicina e chirurgia fasc. gennaio 1875 p. 73. ⁽⁵⁾ Estratto dagli Annali universali di medicina vol. 231 an. 1875. ⁽⁶⁾ Arch. delle scienze mediche G. Bizzozero vol. 1 fasc. 2 1876 pag. 115.

fusione di più cellule. Citò inoltre una sua osservazione fatta nel 1873 nel laboratorio di Bizzozzero, colla quale egli aveva constatato, studiando la struttura del tubercolo cerebrale, che mano mano dalla zona grigia si procedeva verso il centro caseoso, si incontravano cellule connettive sempre più grandi, e a nuclei sempre più numerosi ed ovali, sinchè le cellule prendevano l'aspetto delle cellule giganti del tubercolo.

Colamiatti ⁽¹⁾ parimente nelle due Memorie *La cellula gigante, studio critico ed esperimentale* e *La sifilide nella produzione della tisi* riconobbe per le cellule giganti del tubercolo, come per quelle degli altri processi patologici e normali, la origine proliferata. Anzi egli nell'ultimo lavoro aggiunse che colle cellule giganti del tubercolo non devono confondersi certi ammassi di sostanza granulosa, che si trovano spesso nell'interno di vasi a pareti sottilissime circondate da cellule semoventi e molto dilatate; ammassi che sono talvolta alveolati, e che contengono sovente nel loro interno globuli sanguigni bianchi, i quali potrebbero esser presi per nuclei, non che alcuni globuli rossi.

G. Tizzoni ⁽²⁾ protestò contro il Ranvier ⁽³⁾, che lo ritenne (per un lavoro antecedente) ⁽⁴⁾ quale autore della confusione delle vere cellule giganti con altre figure date da trombi dei vasi sanguigni e linfatici, e da processi degenerativi degli epiteli dei tuboli. Lo stesso Tizzoni riconobbe di origine proliferata le cellule più comuni ad incontrarsi nel tubercolo, che io direi tipiche o proprie del neoplasma tubercolare, le quali risiedono ordinariamente nella spessezza di esso o nel centro. Chiamò poi *pseudo-cellule giganti* quegli ammassi di sostanza granulosa, che risiedono nell'interno dei vasi o dei canalicoli del testicolo, che sono abbastanza rari, e che si trovano senz'alcun ordine di sede nel tessuto tubercolare.

Dopo la non breve serie di opinioni emesse intorno alla origine ed essenzialità della cellula gigantesca nel tubercolo parrebbe che l'argomento fosse oramai esaurito; secondo il mio modo di vedere non l'è così.

In ognuno dei surriferiti lavori si trovano senza dubbio osservazioni, che io stesso ebbi a riscontrare vere; ma spesso e specialmente nelle ultime monografie la interpretazione non mi sembra rappresentare sempre una deduzione evidente dei fatti osservati. Laonde in questo mio lavoro ho cercato di moltiplicare le osservazioni, e parmi aver ottenuto un gran numero di preparati dimostrativi, i quali concorrono a stabilire una teoria forse più razionale, che meglio corrisponde ai fatti osservati.

Non farò una completa descrizione istologica del tubercolo, che non sarebbe mio compito, ma in succinto metterò in rilievo di questo neoplasma tutto ciò che coll'argomento ha relazione. Mi limiterò poi ad un esatto esame degli elementi polinucleati, che incontrai in tre speciali casi di tubercolosi, e ciò perchè studiando questi diversi tessuti tubercolari, che io scelsi, si possono stabilire le varietà possibili, i diversi stadi e gradazioni di tutti gli elementi polinucleati tubercolari.

⁽¹⁾ V. F. Colamiatti, *La cellula gigantesca* febbraio 1876 pag. 13. - *La sifilide nella produzione della tisi* gennaio 1877 pag. 26. ⁽²⁾ Estratto della Rivista Clinica di Bologna 1877 pag. 23, 24, 25. ⁽³⁾ Cornil e Ranvier, *Histolog. Patolog.* parte 3^a pag. 2106 e seg. ⁽⁴⁾ Tizzoni e Gaule, *Ein Beitrag zur Lehre von der Hodentuberculose*. Virchow's Arch. Bd. LXIII.

Nel maggio 1876 si riceveva nella Clinica chirurgica di Roma un bambino di anni 8, a nome Febo Cernitori, romano. Egli proveniva da genitori tubercolosi, ed era affetto da tumor bianco dell'articolazione coxo-femorale destra. Non passò molto tempo che l'infermo cessò di vivere con fenomeni di tubercolosi miigliare acuta generale.

All'autopsia, eseguita in questo Istituto fisico-patologico, oltre ai fatti locali, che rappresentavano il fomite dell'infezione, fu riscontrata tubercolosi miigliare del polmone e di altri organi cavitari.

Ultimata l'autopsia portai meco un grosso pezzo di polmone, e lo tenni ad indurire nella soluzione di acido cromatico (il mezzo per cento).

Esame microscopico. — Il polmone suddetto presentava nelle sottili sezioni tubercoli in vari periodi di sviluppo ed in diversi stadi di degenerazione caseosa. Inoltre tessuti interstiziali infiammati, ed in specie quelli che circondavano i noduli tubercolari; spesso pneumonite lobulare o catarrale, come suol dirsi.

I giovani tubercoli polmonari, nei quali ancora il centro non era in degenerazione caseosa, comunemente contenevano uno o più grandi corpi polinucleati, cioè: quei grandi elementi a più nuclei, che si notano a prima vista in tutti i tubercoli del corpo umano, e che sono stati appellati cellule gigantesche del neoplasma tubercolare.

Di tali elementi giganteschi quando se ne rinveniva un solo in un tubercolo, spesso risiedeva nel centro; quando erano in più (e non oltrepassavano mai il numero di cinque o sei), non era raro il caso vederli circondati dagli elementi tubercolari con certo ordine, in modo cioè da rappresentare tanti centri di altrettanti cumuli o noduli, quasi più tubercoli fusi in uno. Tal fatto però non era costante; altra volta le cellule giganti s'incontravano disperse in tutta la spessore del tubercolo, e raramente sulla estrema periferia. Questi grandi corpi polinucleati ordinariamente si trovavano in mezzo ad una prima zona di cellule tubercolari endotelioidi rotonde, fusiformi, appiattite; qualche volta poi erano circondati da corpuscoli tubercolari linfoidi.

I caratteri inerenti alle cellule gigantesche di questo caso erano i seguenti:

In qualunque direzione fosse caduto il taglio sulla cellula gigante, questa quasi sempre ricordava la forma cilindrica, cioè: o un cilindro tagliato trasversalmente, o longitudinalmente, o nel senso obliquo, o per le diverse curve troncato in varie sezioni.

Qualche volta si trovavano cellule gigantesche biforcute, o con ramo collaterale minore (Fig. 5, 7).

Il minimo di loro grandezza non raggiungeva nel diametro trasverso 0,014^{mm}.

Il massimo di grandezza presentava un diametro trasverso di 0,036^{mm}.

Rinvenni una cellula gigante nel centro di un tubercolo, che mentre nel diametro trasverso segnava 0,015^{mm}, nel longitudinale raggiungeva il diametro di 0,135^{mm}.

Nelle cellule giganti si distingueva una parete esterna, una sostanza che le riempiva, e molteplici nuclei.

La parete non sempre vi si riscontrava; quando esisteva era ordinariamente rappresentata da una zona trasparentissima, o qualche volta da strie o fibrille circolari. Dalla superficie esterna di dette pareti partivano, o ad essa venivano ad aderire

fortemente fibrille connettivali, che erano in connessione col reticolo o trama connettivale del tubercolo. Tal fatto si osservava colla spennellatura, o col dilavamento dei preparati, o dissociando i tessuti coll'ago.

La massa protoplasmatica era di apparenza granulosa, spesso a grossi granuli, di colore talora giallo o giallo-verde.

I nuclei delle cellule giganti erano ovali allungati, quasi fusiformi. Non oltrepassavano in lunghezza il diametro di $0,012^{\text{mm}}$, ed in grossezza di $0,003^{\text{mm}}$ o poco più: erano provvisti di uno o due nucleoli, che apparivano come punti neri; erano disposti sempre col maggior diametro nel senso dell'asse longitudinale del cilindro, in modo che nel taglio trasverso della cellula gigante si presentavano di figura circolare; risiedevano alla periferia dell'elemento, ed avevano ordinariamente disposizione regolare da costituire una parete di nuclei. Qualche volta si vedevano nuclei in disordine nella spessore della cellula gigante, ma in tal caso non mancava la coroncina di nuclei alla periferia; ~~Altra~~ volta, ma raramente, l'elemento conteneva nuclei in tutta la spessorezza.

Nella molteplicità dei tagli incontrai due cellule giganti, le quali per un quarto di loro lunghezza erano fornite di massa granulosa gialliccia, per il resto poi presentavano minor diametro, mancavano di massa granulosa, e si vedevano come un fascio di nuclei fusiformi e trasparentissimi (Fig. 6).

Qualche volta si rinvenivano cellule gigantesche a margini irregolari, fornite di angoli più o meno acuti e nucleati, per i quali si congiungevano colle fibrille del reticolo. Questi elementi non erano dissimili dai precedenti, e solo si distinguevano per una certa retrazione della parete insieme alla massa; infatti spesso si notavano spazi tra gli angoli rientranti di esse e gli elementi tubercolari, che le circondavano.

Le cellule giganti però non sempre conservavano i caratteri da me enumerati; spesso per la degenerazione incipiente del nodulo tubercolare avevano perduto i nuclei, ed erano divenute poco trasparenti, ma conservavano la forma cilindrica o biforcata; altra volta s'incontravano in frantumi in mezzo a degenerazione caseosa, ma erano riconoscibili dalla sede.

Sulla periferia dei tubercoli qualche volta si trovavano sezioni di vasi riempiti da una massa granulosa di color gialliccio, frastagliata di nuclei, e che ricordava la massa del sangue in disfacimento. Questi corpi granulosi, che dirò di una seconda serie, col portare i preparati sul vetro porta-oggetti facilmente sfuggivano dal vase od alveolo.

In alcuni rari tubercoli ancora, oltre ai grandi elementi polinucleati descritti, ed i grandi corpi granulosi che riempivano i vasi, s'incontravano alcune grosse cellule del volume quadruplo di un corpuscolo linfoide o appena doppio di un elemento endotelioide con due o qualche volta quattro nuclei.

Differenti caratteri presentavano questi corpi polinucleati o grosse cellule, onde li dirò anche corpi polinucleati di una terza serie per distinguerli dalle due altre varietà di corpi polinucleati suddescritti, cioè:

Si vedevano principalmente sulla periferia del tubercolo, avevano forma sferica od ovalare, i loro nuclei al numero di due o raramente quattro risiedevano nel centro dell'elemento, il protoplasma era finamente granuloso e trasparentissimo, non

mostravano mai traccia di pareti cellulari, non avevano connessione col reticolo, in modo che come gli elementi tubercolosi erano innicchiati nella trama o rete di tessuto connettivo del tubercolo, e potevano esserne allontanate col dilavamento dei tessuti; qualche volta si vedeva chiaramente, che non appartenevano al tubercolo, ma ai tessuti infiammati circostanti.

Finalmente si rinvenivano, sebbene raramente, giovani tubercoli costituiti da un nodulo semplicissimo, privo affatto di elementi polinucleati, cioè: da un cumulo di corpuscoli tubercolari linfoidi innicchiati in un reticolo di fibrille connettivali. Ad evitare ogni equivoco, per ciò che riguarda la mancanza di elementi polinucleati in questi speciali tubercoli, dirò, che tagliai i tessuti sul microtomo, ed osservai taglio per taglio le diverse sezioni di un tubercolo; inoltre mi attenni sempre per questa osservazione alla ricerca di quei tubercoli, nei quali per la buona apparenza non si poteva sospettare fossero stati alterati da degenerazione regressiva, o per azione dei liquidi conservativi.

Per ultima osservazione: i noduli tubercolari, giovani a preferenza, presentavano alla periferia vasi sanguigni dilatati e fortemente injettati.

Le osservazioni, che ho notate in questo caso si ripetevano in tutt' i casi di tubercolosi migliare acuta del polmone; erano uguali ancora, ma meno evidenti, nella tubercolosi polmonare cronica.

Nel medesimo anno scolastico 1876 fu ricevuto in questa Clinica chirurgica un tal Francesco Ceroni, d'Imola, di anni 21, calzolaio. Egli si era portato nell'ospedale per esser curato di sei tumori nelle regioni cervicali di ambo i lati.

L'illustre direttore della Clinica prof. C. Mazzoni, dopo aver diagnosticato tubercolosi primitiva delle ghiandole linfatiche cervicali, le enucleò, e me ne incaricò dell'esame microscopico.

Conservai ancora quelle ghiandole nella soluzione di acido cromatico (mezzo per cento), e dopo indurite n' eseguii l'analisi; ebbi il seguente risultato.

Le dette ghiandole presentavano il centro in degenerazione caseosa; sulla periferia dei focolai di degenerazione s' incontrava una moltitudine di tubercoli in diversi stadi, follicoli ipertrofici, e scarso tessuto d' infiammazione cronica.

I giovani tubercoli risultavano di una o al più due cellule gigantesche, che occupavano il centro del nodulo; di un agglomerato di elementi tubercolari di forma endoteliale, cioè: di grosse cellule tondeggianti, appiattite, fusiformi, ovali, di apparenza vitrea con nucleo poco visibile; di una trama connettivale, che rappresentava il reticolo, nel quale gli elementi endoteliodi erano innicchiati, e stretti l'un contro l'altro; finalmente di una zona esterna di tessuto connettivo giovane, in mezzo al quale s' incontrava, però raramente, qualche cellula gigante nell' interno de' vasi, e delle grosse cellule con due o quattro nuclei nel centro.

Le cellule giganti, che risiedevano nel centro del tubercolo delle ghiandole linfatiche in parola, erano rappresentate in massima parte da grossi corpi protoplasmatici privi di pareti e nuclei, di forma circolare od ovale, e qualche volta figuravano una sezione di cilindro guardato nel senso dell'asse longitudinale; raggiungevano il diametro di $0,080^{mm}$, e quelle rinvenute in sezione longitudinale raggiungevano in lunghezza il diametro di $0,165^{mm}$, ed in larghezza $0,080^{mm}$.

Tra i molteplici tagli si trovavano pochi tubercoli di recentissima data, nei quali la cellula gigantesca si presentava distintamente fornita di diverse parti, cioè: di una massa centrale incolore a minuti granuli, di una serie di nuclei disposti in corona alla periferia, o in forma di un ammattonato in quelle che rappresentavano un cilindro sezionato nell'asse longitudinale, e finalmente di una parete costituita da una zona esilissima e trasparente a doppio contorno, come una membrana anista (Fig. 10).

I nuclei erano voluminosi (larghezza 0,009^{mm}, lunghezza 0,012^{mm}), erano tondeggianti, ovali o reniformi.

Come ho detto poco innanzi, parimenti che alla periferia dei tubercoli del polmone analizzato si rinvenivano sezioni di vasi riempiti di una massa granulosa, la quale in genere poco si allontanava dalla massa delle cellule giganti.

Eguali ancora a quelle descritte nel tubercolo del polmone erano le grosse cellule della terza serie, cioè, quelle cellule di forma endotelioide con due o quattro nuclei centrali.

Verso la fine dello stesso anno 1876 un caso di tubercolosi primitiva della glandola mammaria con riproduzione nelle glandole linfatiche del cavo ascellare dello stesso lato fu raccolto dall'abile chirurgo dott. Egidii. Egli, amputata la mammella, ed enucleate le glandole linfatiche, rimise quei tessuti immersi nell'alcool diluito al prof. Durante per l'analisi microscopica, e questi me li offrì.

Dalle mie osservazioni risulta quanto segue.

Il tumore, che aveva sede nella glandola mammaria, era costituito d'abbondante tessuto congiuntivo iperplastico, entro cui erano disseminati tubercoli e focolai caseosi.

I tubercoli, che si rinvenivano in questo tessuto, non erano dissimili da quelli descritti nel caso precedente; se non che spesso si vedevano più tubercoli insieme chiusi in un grande spazio od alveolo di tessuto connettivo fibroso ed elastico.

Le cellule giganti ordinariamente non erano centrali, ma non si trovavano fuori della spessezza del tubercolo, e spesso nelle vicinanze di esse si rinvenivano varie cellule giganti più piccole, e qualche volta delle grosse cellule con due o quattro nuclei centrali.

Distinguo gli elementi polinucleati di minor grandezza in cellule giganti piccole ed in grosse cellule con due o quattro nuclei centrali, poichè le prime, quantunque di ugual volume delle seconde, conservavano lo stesso tipo, che predomina nelle così dette cellule giganti del tubercolo, cioè: forma cilindrica, contorta, nuclei periferici ecc., mentre le seconde, come nei casi precedenti, avevano due o quattro nuclei centrali, erano tondeggianti, ovoidi, mancavano di parete, ed erano rarissime ad incontrarsi.

In questo terzo caso la maggior parte delle cellule giganti avevano nuclei molto visibili, e del tutto simili per forma e grandezza a quelli del caso precedente.

Speciale menzione meritano alcune delle cellule gigantesche situate verso il centro dei tubercoli di quest'organo.

Oltre alle cellule giganti fornite di una parete esterna di apparenza fibrillare, se ne rinvenivano di quelle, che all'esterno della corona de' nuclei erano cinte da un alone di aspetto vitreo o zona jalina (Fig. 13 a), la quale poteva raggiungere la spessezza di 0,010^{mm}.

S'incontravano cellule giganti, che mancavano affatto di pareti, ma erano chiuse in una cinta di tessuto fibrillare, col quale avevano solo pochi punti di contatto; sembravano chiuse come in un alveolo, che non riempivano completamente.

Sovente si trovavano cellule giganti, nelle quali si vedeva un vacuolo nel centro della sostanza granulosa: rinvenni una cellula gigante, nella quale la sostanza granulosa ed i nuclei erano scomparsi affatto, e non vi rimaneva che un vacuolo chiuso dalla conservata parete della cellula (Fig. 14 f); a riconoscere la cellula gigante era d'uopo osservare il preparato rivoltato, si vedeva che nella sezione inferiore era provvista di sostanza granulosa e nuclei (Fig. 15).

Qualche volta i nuclei di una cellula gigante erano trasformati in altrettante vescicole.

Finalmente conservo ancora un preparato ottenuto dopo migliaia di tagli, in cui si vede una bella cellula gigante nella spessezza di un tubercolo, che mentre serba tutti i caratteri delle altre cellule giganti limitrofe, presenta di più un altro fatto degno della più grande considerazione, cioè: mentre in una metà si nota la solita filza di nuclei periferici, nell'altra metà i nuclei disposti anche in corona sono circondati da un'areola di protoplasma finamente granuloso e più trasparente della massa granulosa della cellula gigante. Con altre parole: su di un lato della cellula gigante i nuclei rappresentano i nuclei di altrettante cellule tondeggianti od ovali, che alla loro volta si trovano nella spessezza ed alla periferia della cellula gigante (Fig. 12).

Per ultima osservazione su questo caso dirò, che si trovava un certo numero di cellule giganti, le quali si allontanavano alquanto dal tipo finora descritto; ma spesso però conservavano qualcuno dei caratteri, che faceva ricordare che anche queste appartenevano alla medesima classe, cioè: alcune di esse, mentre mancavano di pareti, presentavano margini irregolari, erano fornite di una molteplicità di nuclei sconfinati e senz'ordine, pure, ora per la sede nel centro del tubercolo, ora perchè in un limitato punto della periferia conservavano ancora tracce della parete, ora finalmente perchè su di un sol punto i nuclei si trovavano con un cert'ordine periferico, facevanmi convincere che anche queste cellule giganti erano della medesima natura di tutte le altre sudescritte.

Le glandole linfatiche ascellari secondariamente attaccate dalla tubercolosi non presentavano particolarità degne di rilievo. In questi organi notavasi estesa degenerazione caseosa, sviluppo enorme di tessuto congiuntivo giovane, in mezzo a cui qua e là vedevasi qualche tubercolo ancora ben conservato con cellule giganti centrali, che talora non si allontanavano dal tipo di quelle descritte nelle glandole linfatiche prese da tubercolosi primitiva, e talora si accostavano a quelle rinvenute nei tubercoli della mammella.

Dalle varie osservazioni fatte nell'esame de' tre casi esposti, e ripetute in vari pezzi patologici, raccolti in diverse autopsie, risulta una evidente differenza di caratteri essenziali tra quei grandi corpi con nuclei periferici, più comuni ad incontrarsi nel tubercolo, così dette cellule giganti, e tra quelle cellule tubercolari grosse con due o quattro nuclei centrali, che s'incontrano raramente. La differenza nei caratteri essenziali costituisce varietà di tipi istologici; da ciò nacque in me l'idea della diversa provenienza. E questa la ragione, perchè io comincio dal distinguere nel tubercolo due prime serie di corpi polinucleati, e ne ricerco l'origine.

Prima di occuparmi dell'origine di quei grandi corpi a nuclei periferici o cellule giganti, terrò parola intorno a quella delle grosse cellule con due o quattro nuclei centrali.

Questi elementi del tubercolo per tutti i loro caratteri, la forma dell'elemento, l'aspetto del protoplasma, la mancanza di pareti, la centralità, ed il limitato numero de' nuclei, evidentemente non possono essere altro che cellule connettivali o endotelioidi in via di proliferazione. È oramai comune il fatto, che dove esiste un processo lento di proliferazione si rinvencono elementi, i quali prima di scindersi in elementi minori aumentano in volume, ed il nucleo prolifera. In tutte le infiammazioni croniche e subacute, della cornea, del pannicolo adiposo, della sierosa, nella lebbra, nell'elefantiasi, negli alveoli polmonari durante una pneumonite; in tutte le neoplasie, epitelioma, sarcoma (meno nel sarcoma gigante-cellulare, in cui è dubbia tal origine delle cellule giganti, come diremo); finalmente in molti processi di proliferazione fisiologica, nell'inserzione placentare dell'utero, e nel normale riassorbimento delle ossa si riscontra il fatto suaccennato. Tali cellule del tubercolo quindi, che sarebbero le vere cellule giganti, e che dagli osservatori o non furono incontrate, o furono ritenute come gli elementi primordiali delle comuni cellule giganti, quando qualche volta si rinvencono, io le riconosco elementi in via di proliferazione, o cellule madri viste nel momento di dividersi in cellule minori.

Ma hanno la medesima provenienza quegli enormi corpi polinucleati a nuclei periferici, che così comunemente s'incontrano nel tubercolo, e che per i primi attirarono l'attenzione degli osservatori, e si acquistarono il nome di cellule giganti del tubercolo? Rappresentano essi un periodo di maggiore sviluppo di quelle grosse cellule, che ho chiamato elementi tubercolari in via di proliferazione? Il Foà partigiano dell'origine prolifera per la massima parte delle cellule giganti, poichè ammette anche l'origine da fusione, riconosce in quelli elementi connettivali in proliferazione il primo periodo di sviluppo delle cellule giganti del tubercolo. È egli vero quanto dice il Foà di aver cioè visto stadi di passaggio tra gli elementi connettivali in via di proliferazione e le cellule giganti del tubercolo nella tubercolosi del cervello? Lo Schüppel nel suo lavoro dichiara, non aver mai potuto osservare stadi di passaggio dalla cellula connettivale alla cellula gigante del tubercolo. Io inoltre nelle mie ricerche mi son convinto, che gli elementi delle due serie conservano il loro diverso tipo nei loro diversi diametri; ho visto cioè cellule giganti tubercolari, che non raggiungevano in grossezza il diametro di $0,014^{mm}$, eppure conservavano tutti i caratteri per riconoscerle dell'identica natura delle grandi cellule giganti tubercolari, cioè: forma cilindica, contorta, nuclei periferici e disposti a costituire parete, ecc. Questi elementi per me non sono che cellule giganti di minor grandezza. Le cellule in via di proliferazione poi nel tubercolo non raggiungono gran volume, ne ho viste del diametro di $0,020^{mm}$, ma nel loro massimo diametro come nel piccolo conservano sempre l'aspetto di grosse cellule endotelioidi col nucleo in proliferazione, cioè: forma rotonda ed ovale, protoplasma di aspetto appena granuloso, nuclei centrali in proliferazione.

A mio vedere quindi, le cellule giganti del tubercolo ripetono un'origine, che non è la prolifera; invece tutt'i caratteri dicono per la provenienza vasale, cioè: i vasi siano sanguigni che linfatici attaccati dal processo tubercolare, e prendendo parte attiva con tutt'i loro elementi, si trasformano in questa specie di corpi polinucleati.

Mentre alcuni de' caratteri notati nei tre casi destano il sospetto di tal origine, altri o tutti insieme la dimostrano evidentemente. Ed invero l'osservazione che in alcuni casi di tubercolosi le cellule giganti hanno forma cilindrica quasi costante, ed i nuclei pressochè fusiformi corrispondono pel loro asse longitudinale all'asse longitudinale della cellula, risiedono alla periferia dell'elemento, e sono ravvicinati e disposti regolarmente da costituire una parete, desta l'idea, che le cellule giganti non sono che altrettanti tubi tappezzati di nuclei d'endotelio, e riempiti di sostanza granulosa. La presenza delle pareti in una gran parte di cellule giganti, ora di apparenza fibrillare finissima, ora quale una cinta fibrillare più spessa, ora quale zona vitrea o jalina, non può che concorrere all'idea, che fosse la parete vasale ancora non riassorbita o distrutta dal processo di proliferazione. I granuli di pigmento giallo o giallo-verde, che talvolta si rinven- gono nel centro della cellula gigante, fanno supporre la loro provenienza da distruzione dei globuli del sangue. La produzione di vacuoli nelle cellule gigantesche del tuber- colo desta il sospetto che nello stabilirsi un coagulo in un vaso la parte solida, cioè, la fibrina separandosi dalla parte sierosa, questa si raccolga in uno spazio regolare, e dia così origine a quelle specie di cavità od alveoli ripieni di liquido trasparente. Dimostrative poi sono quelle cellule giganti biforcute, o con ramo collaterale minore; e le altre, che per i tre quarti di lor lunghezza mancando di sostanza protopla- smatica prendono in quella parte l'aspetto di fasci di nuclei; o per dir meglio si mani- festano talquale un tratto di vase, che per un quarto di sua lunghezza costituisce la cellula gigante, e pel resto rappresenta un vase avvizzito. Dimostrativo è quel preparato, nel quale si vede una parte di nuclei della cellula gigante, che risiedono nel centro di altrettanti endotelii rigonfiati, i quali alla lor volta son situati verso la periferia del gran corpo polinucleato (Fig. 12a).

Il Colamiatti, il Tizzoni, il Ranvier sostenitori della distinzione in cellule giganti vere, ed in pseudo-cellule giganti del tubercolo potrebbero obiettare, che gli elementi da me incontrati, e che riconosco di origine vasale, appartenessero alla classe da loro distinta col titolo di pseudo-cellule giganti, mentre la generalità delle cellule giganti del tubercolo rimarrebbe sempre di origine proliferata, e perciò sarebbero vere cellule. Anch'io ho rinvenuto sulla periferia dei tubercoli figure sopranumerarie di cellule giganti, ossia sezioni di vasi riempiti di una massa granulosa frastagliata di nuclei, e che ricorda la massa del sangue in disfacimento; anch'io riconosco questi corpi per trombi vasali troppo evidenti: ma son convinto anche che gli elementi di cui ho voluto parlare innanzi, appartengono al gran numero delle cellule giganti del tubercolo sia per la sede, che per i caratteri generali, ovvero a quelle che i suac- cennati osservatori chiamano cellule giganti vere, e che se le pseudo-cellule giganti dei medesimi osservatori sono trombi vasali, ciò non toglie che tutte le altre cellule giganti possano aver origine vasale.

Il Foà non parla di distinzione di caratteri delle cellule giganti del tubercolo, e quindi riesce molto vago; ma il Colamiatti parlando della disposizione dei nuclei nelle cellule giganti del tubercolo, che egli le dice vere, si esprime così: « la loro disposizione alla periferia può avere talora un aspetto elegante, paragonabile forse al rivestimento cilindrico semplice di alcuni canali, aspetto questo, che fu già rivelato come caratteristico delle cellule giganti, che si riscontrano nei tubercoli, ma che però

può in queste mancare, od esser poco pronunziato, e trovarsi anche in altre cellule non tubercolari (¹) ». Il Tizzoni parimenti nella sua descrizione delle cellule giganti vere, tra gli altri caratteri aggiunge che questi elementi giganteschi talora hanno nuclei alla loro periferia di forma ovale o a bastoncini disposti regolarmente (²). Nè il Colamiatti, nè il Tizzoni però ricercano la ragione, perchè debba trovarsi questa ordinata disposizione nei nuclei di molte cellule giganti.

D'altronde se si studiano le cellule giganti di altri processi patologici, sulle quali non può cader dubbio della loro origine proliferata, non si rinviene mai quella disposizione di nuclei, nè gli altri caratteri da me suesposti: infatti se rivolgiamo la nostra attenzione alle cellule giganti scoperte dal Bizzozero nel midollo delle ossa, e nella milza (³), troviamo che sono caratterizzate da ammassi di nuclei centrali o più o meno raccolti nel centro, che non hanno mai pareti e sono di forma ovale o reniformi. Io ho avuto l'opportunità di osservare innumerevoli tagli di un sarcoma polimorfo studiato dal prof. Durante (⁴), in cui spesso si vedevano enormi cellule con un gruppo caratteristico di nuclei di proliferazione nel centro. Trovandomi presso il medesimo prof. Durante, quando egli preparava il materiale pel suo lavoro sui tumori (⁵), ho potuto ancora molto spesso vedere grosse cellule di proliferazione, e negli epiteliomi, e nei sarcomi magno e fuso-cellulare, le quali avevano nuclei centrali, e mancavano costantemente di tutti quei caratteri, che si rinvenivano nelle cellule giganti del tubercolo.

Rivolgendo la mia attenzione a questi fatti, cioè alla centralità dei nuclei nelle cellule, nelle quali non si può mettere in dubbio l'origine proliferata, e non sapendomi dar ragione colla medesima origine della disposizione dei nuclei, che il Colamiatti dice elegante, nelle cellule giganti del tubercolo, maggiormente mi sono confermato nell'opinione, che le cellule giganti tubercolari sono di origine vasale, origine la quale per se stessa spiega tant'ordine ne' nuclei, e tutti i caratteri delle cellule giganti descritte.

Non ho incluse tra le cellule di origine proliferata quelle del sarcoma giganto-cellulare, e quelle della carie delle ossa, poichè anche in questi processi patologici le cellule giganti possono essere di origine vasale, e quindi presentare caratteri somiglianti alle cellule giganti del tubercolo. Il Visconti riconobbe l'origine vasale nelle cellule del sarcoma giganto-cellulare (⁶). Il dottor S. Cacciola mio amico, e che studia nel medesimo laboratorio, quando io aveva quasi completate le ricerche sulla cellula gigante del tubercolo, si occupò dell'origine delle cellule giganti del sarcoma giganto-cellulare e di quelle della carie delle ossa, e provò col suo lavoro (⁷) la provenienza vasale di quelle cellule giganti.

Molti di coloro, i quali si occuparono dell'origine delle cellule giganti del tubercolo, accettarono col Langhans l'idea, che le cellule giganti oltre all'origine proliferata potessero anche qualche volta provenire dalla fusione di elementi minori, e sostennero tal opinione appoggiandosi alle osservazioni seguenti.

(¹) L. c. pag. 5. (²) L. c. pag. 27. (³) Giornale Morgagni 1869 pag. 465. (⁴) Atti dell'Accad. med. di Roma pag. 81 anno 1876. (⁵) Durante. *Epiteliomi*. Tesi di concorso per la cattedra di anatomia pat. di Catania, ottobre 1875. (⁶) L. c. pag. 120. (⁷) Gazzetta medica di Roma, maggio 1877.

Rustizki aveva richiamato l'attenzione su di alcune cellule giganti rinvenute nell'interno di corpi estranei porosi messi nei sacchi linfatici delle rane, e aveva riconosciuto che provenissero dalla fusione di elementi minori. Ziegler aveva ottenuto cellule giganti tra due vetrini introdotti nel tessuto connettivo sottocutaneo della piega dell'inguine dei cani e conigli, e si era convinto si originassero dalla fusione di cellule più piccole. Il Foà⁽¹⁾, dopo aver prodotto nei conigli una pneumonite tagliando i vaghi e iniettando nel polmone polvere di cinabro, aveva trovato nell'interno degli alveoli polmonari o un semplice ammasso di cellule epiteliali un po' ingrossate, contenenti granuli di cinabro, o singole cellule epiteliali di volume assai cresciuto con due o quattro nuclei e con ammassi di granulazioni colorate, o finalmente dei grandi ammassi di protoplasma, che parevano sfiancare le pareti dell'alveolo contenenti molti nuclei, e nummoli circoscritti di granuli colorati. Questi nuclei colla loro disposizione, secondo il succitato osservatore, appartenevano da prima a singole cellule, dalla cui totale fusione derivava la massa protoplasmatica in discorso.

Per quanto fossi convinto dell'origine vasale delle cellule giganti del tubercolo, stando ai caratteri suesposti, i quali escludono ancora l'origine da fusione, pure non tralasciai occuparmi di qualche esperimento in proposito.

Nel corso scolastico 1876 raccolsi in questa Clinica chirurgica un pezzo di sughero, poichè essendo stato introdotto dal prof. Mazzoni in mezzo ai tessuti vivi per mantenere in giusta posizione il mascellare inferiore resecato nei suoi condili, vi era rimasto ventiquattro giorni. Dopo non lungo tempo, avendolo conservato nella soluzione di acido cromatico (il $\frac{1}{2}$ per 100), eseguii dei sottili tagli, e li sottoposi al microscopio. Ecco quanto osservai: Per l'ordinario si notavano delle cellule vegetali ripiene di corpuscoli semoventi, ma qualche volta il vano delle cellule vegetali era riempito di sostanza di apparenza protoplasmatica, in mezzo alla quale si trovavano molti nuclei somiglianti ai suaccennati, ed allora il contenuto di una capsula vegetale ricordava una cellula gigante.

Questo mio esperimento non è dissimile da quello del Rustizki: però in me ingenerò il dubbio, che quegli ammassi protoplasmatici con nuclei disseminati non fossero che coaguli di essudati fibrinosi, in mezzo a cui si trovavano impigliati corpuscoli di migrazione. Il prof. Durante, osservando quei preparati, impressionato anche egli da una tale apparenza, manifestò in proposito all'Accademia Medica di Roma il suo proponimento di studiare tal argomento, onde possibilmente risolverne la questione.

E d'uopo ritenere perciò, che intorno alla teoria basata su questi esperimenti ancora non è detta l'ultima parola: ma volendo anche accettare una tale teoria, per quanto queste osservazioni possano valere a provare la fusione di più elementi nell'interno di spazi circoscritti, non possono al certo avere alcun valore a confermare l'idea della produzione libera di cellule giganti da fusione in mezzo ai tessuti.

Dopo questa riflessione io credo che se si deve accettare la probabilità, che le cellule tubercolari si fondano per costituire cellule giganti, si debba solamente accettare per gli elementi endovasali, cioè: gli endotelii dei vasi, prendendo parte al processo tubercolare, aumentano di volume e proliferano, ma trovando una resistenza

(1) L. c.

ad occupare maggiore spazio per le pareti vasali, e per la medesima disposizione, tendono a fondersi col loro protoplasma; ne favorisce allora la fusione il liquido circolante, il quale, infiltrando il protoplasma delle cellule endoteliali, e coagulando, dà un'apparenza omogenea a tutta la massa protoplasmatica. Il preparato da me rinvenuto nella tuberosità della mammella, nel quale si vedono su di un lato della cellula gigante endotelii col loro protoplasma in parte ben conservato, favorisce la mia idea.

Sta quindi per me in questo special modo di costituirsi il trombo la differenza di aspetto delle cellule giganti che il Colamiatti e il Tizzoni dissero cellule giganti vere, da quelle che i medesimi osservatori riconobbero per pseudo-cellule giganti. Nelle prime predomina la proliferazione delle cellule endoteliali, l'aumento in volume del protoplasma di queste cellule, che si fonde, ed in minima parte vi concorre il coagulo fibrinoso; nelle seconde invece predomina il coagulo fibrinoso, e in questo rimangono imbrigliati i corpuscoli rossi e bianchi del sangue.

Mi corre l'obbligo in questo punto di ricordare che il giorno 25 febbraio prossimo scorso, quando mi decisi comunicare queste mie ricerche all'Accademia Medica di Roma, l'egregio prof. Ettore Marchiafava, aiuto nella cattedra di Anatomia patologica di questa Università, mostrò dei preparati di tubercolosi del polmone, i quali non erano dissimili da alcuni de' miei, che io presentava al consesso scientifico. Anche il Marchiafava raggiungeva i medesimi miei risultati, ed era convinto dell'origine vasale, se non altro, secondo lui, per una parte delle cellule giganti del tubercolo. Nella sua opinione quindi si accostava a quella del Tizzoni, del Colamiatti, ecc.

Hering opinò che la massa granulosa protoplasmatica delle cellule giganti fosse il contenuto vasale coagulato per l'azione dei liquidi conservativi.

Si oppone a ciò il fatto di aver io spesso rinvenuto rottami di cellule giganti in mezzo alla degenerazione caseosa; ciò suppone la preesistenza del coagulo alla morte dell'individuo tubercoloso. Inoltre io ho potuto costatare la presenza delle cellule giganti anche nei tagli a fresco delle glandole tubercolari.

Coloro, i quali hanno ammesso l'origine vasale per tutte le cellule polinucleate del tubercolo, non sono stati concordi nello stabilire, se tali corpi provenivano dal sistema vasale sanguigno, o dal sistema vasale linfatico.

Dalle mie varie osservazioni mi sono convinto che le cellule giganti del tubercolo possono originarsi nell'uno e nell'altro sistema di vasi: esistono cioè cellule giganti di produzione vasale sanguigna e cellule giganti di produzione vasale linfatica.

Il diametro ordinariamente piccolo delle cellule giganti del tubercolo del polmone, la presenza di pareti con strie circolari, la molteplicità, l'aspetto fusiforme, la disposizione dei nuclei, il colore spesso gialliccio, o qualche volta giallo-verde del contenuto, la presenza non rara di grossi granuli, che ricordano i globuli del sangue in disfacimento, o la presenza di globuli ancor ben conservati, che ricordano i corpuscoli sanguigni, furono tutti indizi, i quali mi convinsero che le cellule giganti della spessezza dei tubercoli del polmone provengono dai vasi sanguigni. Però con ciò non intendo escludere del tutto che nel tubercolo del polmone vi possano esser cellule giganti di origine vasale linfatica, e specialmente per quelle di minimo diametro, nelle quali non sono rimarchevoli caratteri speciali.

Sono evidentemente poi trombi sanguigni quei corpi, che s'incontrano sulla

periferia dei tubercoli del polmone, sulla periferia dei tubercoli delle ghiandole linfathe ecc., e che il Colamiatti ed il Tizzoni chiamarono pseudo-cellule giganti.

Ad altra conclusione sono stato portato per le cellule giganti del centro dei tubercoli delle ghiandole linfathe, e specialmente nel caso da me descritto di tubercoli primitivi delle ghiandole linfathe cervicali.

La mancanza in quegli enormi corpi polinucleati di pareti, che ricordino le tuniche vasali sanguigne, mi fece sospettare l'origine vasale linfatica. Non esistono vasi sanguigni del diametro di $0,080\text{mm}$ che non abbiano ben sviluppate pareti vasali. Nè potrà obiettarsi che le pareti vennero distrutte o riassorbite, poichè le mie osservazioni furono fatte su tubercoli recentissimi, ne' quali, come nei tubercoli del polmone o in quelli delle mammelle, le cellule giganti avrebbero dovuto conservare, almeno qualche volta, pareti rappresentate da strie circolari. Ed a chi pensasse che l'enorme grandezza delle cellule giganti del centro del tubercolo delle ghiandole linfathe potesse esser causata assolutamente dall'ingrossarsi e proliferare degli endoteli del vase d'origine, dirò che ciò dovrebbe accadere principalmente in quelle cellule giganti cariche di nuclei, come quelle del tubercolo del polmone (fig. 4): ma io invece ho visto nel centro dei tubercoli delle ghiandole linfathe del mio caso enormi cellule giganti con nuclei scarsi, e che intanto non avevano indizio di pareti.

È comune il fatto d'incontrare nelle ghiandole linfathe normali vasi linfatici e lagune linfathe della grossezza di $0,080\text{mm}$. In tali vasi le pareti sono tenuissime; quindi trova fondamento l'idea che le cellule giganti del centro del tubercolo delle ghiandole linfathe siano di origine vasale linfatica.

Schüppel ha negato l'origine vasale linfatica, specialmente alle cellule giganti del tubercolo delle ghiandole linfathe, per aver incontrato cellule giganti nei follicoli. Si sa che nei follicoli delle ghiandole linfathe non v'esistono vasi linfatici.

A ciò sarebbe da obiettare che i vasi sanguigni, i quali penetrano nel centro del follicolo, sono sempre vasi di piccolissimo diametro; ma siccome lo Schüppel non ha parlato della grandezza, ne' dei caratteri istologici minuti delle cellule giganti da lui rinvenute nel follicolo, e si è espresso in un modo tutto favorevole per l'origine vasale sanguigna, è a supporre che egli incontrò qualche trombo di quei vasi sanguigni, i quali penetrano nel follicolo. Dall'osservazione quindi di quelle piccole cellule giganti o trombi sanguigni nel centro del follicolo egli trasse un principio generale, e mise sotto la stessa categoria tutte le cellule giganti, che s'incontrano nelle ghiandole linfathe tubercolari.

Ma ammesso anche che lo Schüppel avesse visto nel follicolo delle ghiandole linfathe proprio quelle false cellule giganti, le quali io riconosco d'origine vasale linfatica, credo non possiamo attenerci ad una tale osservazione.

Io conservo preparati di ghiandole linfathe normali, in cui i linfatici furono iniettati con gelatina di pesce colorata: in questi preparati si trovano trombi di iniezione di forma cilindrica, che si vedono nel follicolo, e pur nondimeno risiedono nel sistema linfatico. Probabilmente, credo, o sono trombi dei seni, o trombi dei vasi linfatici, che per la direzione in cui cadde il taglio si mostrano nella spessezza del follicolo.

Con ciò non intendo sostenere assolutamente che tutte le cellule giganti del centro dei tubercoli delle ghiandole linfathe sieno di origine vasale linfatica, poichè

vi sono delle glandole linfatiche, nelle quali i tubercoli si sono originati in un tessuto connettivo di nuova formazione, in cui sono anche vasi sanguigni dilatati o neoformati. Così in quelle glandole del cavo ascellare prese da tubercolosi secondaria non poteva più dirsi che i tubercoli avessero sede in un tessuto glandolare, ma bensì in un tessuto ricco di congiuntivo neoformato, ed eminentemente vascolare. Credo quindi poter accettar l'origine vasale linfatica per quelle enormi cellule giganti con scarsi e grandi nuclei del centro di quei tubercoli, i quali si originarono nel tessuto midollare delle glandole, dove cioè i vasi sanguigni hanno un piccolo calibro.

Nel caso descritto di tubercolosi delle glandole linfatiche cervicali i tubercoli erano disseminati nella sostanza midollare, mentre le glandole avevano conservato un aspetto poco lontano dal normale, e le cellule giganti del centro dei tubercoli erano grandi e con scarsi nuclei; avevano la forma circolare od ovalare, e raramente di un cilindro tagliato nel diametro longitudinale (come si vede nella Fig. 11 a).

Le cellule giganti dei tubercoli della mammella e di altri organi (tra i quali le glandole linfatiche che subiscono trasformazioni di tessuti) ora si presentavano con caratteri da ricordare i vasi sanguigni, ed ora con caratteri da ricordare i vasi linfatici.

Stabilita l'origine vasale delle cellule giganti del tubercolo, sorge la domanda, quali sono le cause di tal produzione?

Difficilissimo è un tal compito, ed io non farò che esporre delle ipotesi probabili.

Il Klebs inoculando della sostanza tubercolare in una cavia trovò nel diaframma una serie di cellule giganti, le quali erano disposte secondo il decorso dei vasi linfatici. Questo fatto appoggerebbe l'idea che la sostanza tubercolare assorbita dai linfatici sia causa di trombi o di cellule giganti. Quindi coll'esperimento del Klebs si può concludere con la ipotesi che la causa della trombosi, per la quale si originano le cellule giganti, sia rappresentata da sostanza infettiva penetrata nei linfatici.

Lo Schüppel manifesta l'idea, che nei casi di tubercolosi miagre generale, per quei tubercoli, i quali cominciano con una cellula gigante centrale, bisogna trovare nel sangue la ragione della diffusione. Cioè, una sostanza infettiva specifica, o sottili elementi tubercolari in circolazione sarebbero per lui la causa per sviluppo della cellula gigante nell'interno dei vasi sanguigni.

Per lo Schüppel quindi le cellule giganti non solo avrebbero origine vasale sanguigna, ma la causa che n'eccitò la produzione sarebbe un elemento specifico circolante.

Nell'esame della tubercolosi delle glandole linfatiche notai il fatto, che i giovani tubercoli con cellule giganti centrali costantemente si trovavano in vicinanza dei focolai caseosi: ciò mi fece sospettare, tenendo anche conto dell'osservazione del Klebs, che la sostanza caseosa del focolare penetrata nei linfatici fosse la causa determinante il trombo o false cellule giganti, e queste dassero origine al tubercolo. Qualche volta, come ho riportato nelle osservazioni sulla periferia dei tubercoli del polmone, notai vasi sanguigni, in cui il contenuto insieme agli endotelii era per trasformarsi in cellula gigante. Per questa osservazione sospettai che altra volta per la diffusione di un processo di flogosi alle pareti vasali si potesse determinare la trombosi, e quindi cellule giganti: oppure che gli elementi delle pareti vasali attaccati

dal processo di granulazione tubercolare trasformandosi in prodotti di granulazioni, prendessero l'aspetto di quei corpi, che furono detti cellule giganti.

In ultimo rimane la questione dell'essenzialità della cellula gigante nel tubercolo. Come ho notato altrove, ricercando con esattezza nella tubercolosi miigliare acuta del polmone, s'incontrano qualche volta tubercoli privi di cellule giganti. Inoltre l'origine vasale delle cellule giganti del tubercolo è per se stessa un argomento negativo. È vero che nella tubercolosi bisogna ammettere una condizione speciale, la quale esercitando la sua azione sulle pareti vasali e sul liquido circolante determini con tanta frequenza le cellule giganti da dover riconoscere nel tubercolo la presenza di esse quasi costantemente, ma devesi ancora convenire che se il tubercolo per condizioni infettive generali si origina in sedi, in cui non esistono vasi linfatici o sanguigni, la cellula gigante deve mancare. Il prof. Armanni riproduceva la tubercolosi nella cavia inoculando sulla cornea dell'animale la sostanza caseosa soluta nell'acqua distillata: esaminando i noduli miigliari, che si stabilivano sulla cornea venti giorni dopo l'inoculazione, li trovava costituiti da un cumulo di elementi linfoidi: l'osservatore non parlò di cellule giganti, ma accennò alla tubercolosi generale, che ne seguiva all'animale.

Quindi sebbene la cellula gigante per condizioni inerenti al processo tubercolare manca raramente nel tubercolo, pur nulladimeno non può riconoscersi come un elemento costitutivo essenziale.

Lo Schüppel annette tal importanza alla presenza della cellula gigante, specialmente nella tubercolosi delle glandole linfatiche, che la crede in questi organi indizio infallibile della tubercolosi escludendo qualunque altro processo patologico.

Se la cellula gigante del tubercolo è un trombo dei vasi sanguigni, come lo Schüppel medesimo riconosce, devesi convenire che essendo varie le cause della trombosi si può trovare anche in altri processi patologici. Infatti io ho rinvenuto false cellule giganti in glandole infiammate cronicamente, che nè clinicamente, nè istologicamente potevansi considerare tubercolose. Non riporto il caso per brevità.

È d'uopo però riconoscere il fatto della frequenza: nella tubercolosi la cellula gigante, meno in singoli tubercoli, si trova costantemente; in altri processi poi, come nell'infiammazione cronica delle glandole linfatiche, s'incontra eccezionalmente, o per dir meglio con pochissima frequenza.

In conclusione i grandi corpi polinucleati del tubercolo, che furono detti cellule giganti, per me non sono che false cellule di origine vasale, mentre le grosse cellule tubercolari con tre o quattro nuclei centrali, che raramente s'incontrano, non sono stadi primordiali di sviluppo delle medesime false cellule giganti, ma elementi tubercolari in via di proliferazione.

Può dar origine a quei grandi corpi polinucleati del tubercolo tanto il sistema vasale sanguigno, quanto il sistema vasale linfatico. Predominano quelli d'origine vasale sanguigna nel tubercolo del polmone, e quelli d'origine vasale linfatica nei tubercoli sviluppati nel tessuto midollare delle glandole linfatiche.

Le cellule giganti non sono elementi costitutivi essenziali del tubercolo, quantunque vi si rinvengano quasi costantemente.

SPIEGAZIONE DELLE FIGURE

- FIG. 1. Sezione di un tubercolo del polmone (oc. 3. ob. 7. Harnatch) trattato col dilavamento. *a* Cellula gig. del centro del nodulo vista nel suo diametro trasverso, e nelle connessioni col reticolo. *b* Elemento tuberculare con gruppo di nuclei centrali.
- FIG. 2. Idem (idem) *a* Cellula gig. della spessorezza del tubercolo vista in sezione obliqua.
- FIG. 3. Idem (idem) *a* Cellula gig. del centro del tubercolo vista nel diametro longitudinale.
- FIG. 4. Idem (idem) *a* Cellula gig. centrale con molteplici nuclei.
- FIG. 5. Idem (idem) *a b* Cellula gig. con ramo collaterale minore.
- FIG. 6. Idem (idem) *a a* Cellula gig. della spessorezza del tubercolo, la quale per i tre quarti di sua lunghezza presentavasi priva di sostanza granulosa, e come un vase avvizzito. *c* Elemento endotelioide del tubercolo con nucleo in proliferazione.
- FIG. 7. Idem (idem) *a a* Cellula gig. della spessorezza del tubercolo con ramo collaterale minore. *b* Cellula gig. di piccolo diametro.
- FIG. 8. Idem (idem) *a* Cellula gig. vista nel diametro longitudinale. *b* Cellula gig. vista nel diametro trasverso, nella quale notavasi una parete esterna dell'aspetto di zona vitrea o jalina.
- FIG. 9. Idem (idem) *a* Cellula gig. sezionata nel diametro longitudinale, la quale era situata nel centro di un cumulo di elementi endotelioidi, e mostrava evidentemente dopo il dilavamento le sue connessioni col reticolo. *b* Cellula gigante, nel di cui centro vedevansi dei corpuscoli somiglianti ai corpuscoli del sangue.
- FIG. 10. Sezione di un tubercolo delle ghiandole linfatiche cervicali (idem ingran.) *a a* Cellula gig. centrale. *b b* Cellule endotelioidi col nucleo in proliferazione.
- FIG. 11. Idem (idem) *a* Cellula gig. vista nel diametro longitudinale. *b* Cellula endotelioide con nucleo in proliferazione.
- FIG. 12. Sezione di un tubercolo della mammella (idem ingran.) *a* Cellula gig. in cui al lato destro si notavano una serie d'endoteli, che gradatamente fondevano il loro protoplasma colla sostanza granulosa della medesima cellula gig., per apparire sul lato sinistro come nuclei di questa.
- FIG. 13. Idem (idem) *a* Cellula gigante, nella quale notavasi una parete esterna dell'aspetto di una zona vitrea o jalina a doppio contorno. *b* Cellula gig. chiusa in un alveolo fibrillare. *c* Cellula gig. di piccolo diametro. *e e* Cellule endoteliali con nucleo centrale in proliferazione.
- FIG. 14. *a* Cellula gig. con pareti fibrillari. *b* Cellula gig. con corpuscoli somiglianti a quelli del sangue. *d* Cellula gig. con grossi granuli centrali da ricordare corpuscoli del sangue in disfacimento. *f* Cellula gig. in cui il contenuto era sostituito da un vacuolo, e la parete si presentava in parte fibrillare, in parte come una zona vitrea. *e g l m n o q* Cellule gig. diverse. *h k y p* Cellule tuberculari con gruppo di nuclei centrali.
- FIG. 15. Della cellula gigante *f* della figura 14 vista capovolta, vista cioè in una sezione dove scompariva il vacuolo.



