



ISTITUTO «CARLO FORLANINI»
CLINICA FISIOLÓGICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
DIRETTORE : PROF. E. MORELLI

Dott. ALFREDO MONACO

**RICERCHE SISTEMATICHE
SULLA SOSTANZA PREAMILOIDE NEL FEGATO, NELLA
MILZA E NEL RENE DI SOGGETTI TUBERCOLOSI**

Estratto da ANNALI DELL'ISTITUTO «CARLO FORLANINI»
Anno IV, N. 5, Pag. 353-364



ROMA
TIPOGRAFIA OPERAIA ROMANA
Via Emilio Morosini, 17
—
1940-XVIII



RICERCHE SISTEMATICHE SULLA SOSTANZA PREAMILOIDE NEL FEGATO, NELLA MILZA E NEL RENE DI SOGGETTI TUBERCOLOSI

Dott. ALFREDO MONACO

Il reperto di quadri di amiloidosi generalizzata o localizzata, che presenta differenze notevoli etiologiche, anatomo-cliniche e istochimiche dalla amiloidosi classica si è notevolmente moltiplicato in questi ultimi tempi (LUBARSCH, KENUS, STEINHAUS, ZIEGLER, GROSS, HERXEIMER, ASKANAZY, PICCHINI, FABRIS, SOTTI, ecc.).

Queste forme atipiche vennero denominate dai vari AA. paramiloidosi, preamiloidosi, amiloidosi acromatica, fase non metacromatica del processo amiloide, nomi che con la loro stessa molteplicità denunciano l'incertezza della classificazione di sostanze simili, che differiscono solo in alcune proprietà, probabilmente perchè rappresentano fasi diverse di uno stesso complesso processo patologico, e assumono particolari aspetti in rapporto al terreno su cui evolvono o all'ambiente tissurale o umorale più o meno alterato in determinati settori. Occorre però tener presente che se le atipie sono numerose nell'amiloidosi localizzata e nella sistemica, rare lo sono nell'amiloidosi viscerale classica, e messe in tal caso in rapporto per lo più a fasi precoci del processo (KLEBS).

Queste fasi precoci mi sono prefisso d'indagare, perchè dal loro studio ritengo si possano ritrarre risultati utili, non solo dal punto di vista dottrinale, ma anche per la clinica sia dal lato diagnostico che terapeutico. Mi sono servito esclusivamente del materiale del nostro Settore, che è indubbiamente uno dei più ricchi per tal genere di ricerche. Infatti la tubercolosi è, per usare la parola espressiva del LUBARSCH, una delle malattie fondamentali nel determinismo dell'amiloidosi, e nell'etiologia del processo figurerebbe con una frequenza di gran lunga maggiore di tutte le altre malattie. Nell'ampia statistica del REITANO ascende al 69 %. Mentre nella tbc. si trova amiloidosi nel 12 % secondo lo SCORPATI, il quale dà un massimo di frequenza alla tisi fibro-ulcerosa bilaterale pluricavitaria (77,2 %), seguendo poi con una certa frequenza le forme essudative a tipo di polmonite, broncopolmonite, lobite (17,2 %).

Ho limitato le mie ricerche alla milza, al fegato e al rene, perchè questi sono gli organi inizialmente e più ampiamente compromessi nel processo amiloide.

La mia osservazione è stata portata su 212 casi, fra questi ho escluso le forme di amiloidosi già riconoscibili ad un esame macroscopico.

Ho scelto invece cinquanta casi, che anche ad un'osservazione attenta ed oculata e con la reazione macroscopica all'iodio, non presentavano segni

di amiloidosi, ma erano venuti al tavolo anatomico per quelle lesioni tubercolari del polmone o di altri visceri, che con la massima frequenza si trovano nell'etiologia del processo amiloide (forme polmonari ulcero caseose o cavitarie aperte di antica data, empiemi, forme osteoarticolari, ecc.).

Su questi cinquanta casi ho portato anche l'indagine istologica e in quaranta non ho ritrovato deposizione di sostanze, che ricordassero l'amiloide classica con tutte le colorazioni caratteristiche. Negli altri otto casi ho ritrovato la presenza di una sostanza amorfa, che presentava tutte le proprietà di deposizione, di disposizione, di aspetto morfologico della sostanza amiloide, ma ne differiva profondamente per le proprietà istochimiche.

Sono stati essi oggetto del mio studio.

Non ritengo opportuno fare una descrizione particolareggiata dei singoli casi perchè non esistono rilievi differenziali degni di nota, nè quelli che potevano esistere hanno importanza per il mio studio.

Faccio presente che non erano mai esistiti in vita nei soggetti in istudio, sintomi di amiloidosi, nè grave depauperamento delle condizioni generali, dello stato di nutrizione e sanguificazione, che siamo abituati a vedere nell'amiloidosi classica viscerale; tenendo d'altra parte nella dovuta considerazione che si trattava di soggetti venuti a morte per gravi lesioni tubercolari.

Le lesioni intestinali specifiche, se sono state frequenti, non hanno però rappresentato un reperto costante. L'esame anatomico dei singoli organi non ha messo in evidenza quei caratteri che sono propri del processo amiloide: non aumento di volume costante, non consistenza aumentata, non aspetto al taglio asciutto, lardaceo, ecc. La ben nota reazione mascoscopica all'iodio è stata costantemente negativa.

L'esame istologico mi ha dato dei reperti veramente interessanti: accanto a casi del tutto iniziali di deposizione di sostanza amorfa, si passa, attraverso una gamma crescente, ad altri casi in cui la deposizione è abbondante e diffusa a tutti e tre gli organi esaminati.

La milza si è mostrata costantemente lesa e questo reperto collima con quello della totalità degli AA. che hanno trovato quest'organo la sede prima e prediletta del processo amiloide.

Nei casi di più lieve deposizione la struttura del tessuto splenico era conservata e si notava solo alla periferia del follicolo la presenza di una sostanza amorfa, omogenea, senza nessuna struttura nucleare nel suo interno, che assumeva la forma di sottili e corte listarelle, situate fra l'endotelio ed il reticolo, che erano rispettati nella loro struttura.

Nei casi più avanzati invece la configurazione dell'organo era alterata: talora esisteva stato di congestione notevole senza però emorragie; spesso si notava iperplasia follicolare; costantemente non era più riconoscibile il centro germinativo, assumendo il follicolo un aspetto uguale nella parte centrale e nella periferia.

Ma ciò che più colpiva, e più ci interessa, era la deposizione di una sostanza amorfa, omogenea, senza alcuna struttura nel suo interno, in tutto simile morfologicamente alla sostanza amiloide. La deposizione era sempre più abbondante nei follicoli e precisamente alla loro periferia, raggiungendo in rarissimi casi l'arteriola centro follicolare, che per lo più restava indenne. Questo reperto del resto è quasi costante anche in casi di amiloidosi viscerale diffusa conclamata, riconoscibile già macroscopicamente (LUBARSCH, STILLING): anzi da alcuni AA. (FLEMMING, REITANO) questa relativa immunità è spiegata mettendola in rapporto con la funzione biologica del centro germinativo del follicolo. La sostanza amorfa si presentava sotto forma di blocchetti rettangolari od ovoidali a margini irregolari, o di zollette anche esse irregolari, che erano situate subito al di sotto dell'endotelio fra questo ed il

reticolo. In alcuni casi di più abbondante deposizione si aveva la formazione di cordoni di sostanza amorfa che avanzavano dalla periferia al centro del follicolo, spesso venendo a contatto o intrecciandosi addirittura con altri cordoni vicini. Tali formazioni cordoniformi, a margini frastagliati, erano però spesso interrotte nella loro continuità da fessure trasversali come se fosse avvenuta una retrazione della sostanza, convalidando l'ipotesi che possa avvenire in queste sostanze amiloide-simili una coartazione (SOTTI), in seguito ad eventuali modificazioni fisico-chimiche. Quando la deposizione era abbondante in due o più follicoli vicini, si aveva la loro fusione in una larga zona, in cui non erano più riconoscibili i costituenti, se non in base all'arteriola centro follicolare che spesso però appariva come situata in posizione eccentrica. La deposizione della sostanza omogenea alterava profondamente gli elementi costitutivi del follicoli ed i loro rapporti reciproci. Nei capillari del follicolo ad esempio, le cellule endoteliali venivano spinte dalla deposizione della sostanza, che invadeva la parete, nel lume vasale, il quale quindi spesso era ridotto a delle semplici fenestrature. Talora gli endoteli non erano più riconoscibili, ma si vedevano solo i loro residui.

Importante è però notare che mai ho riscontrato nell'interno delle cellule endoteliali deposizioni di sostanza amorfa, nè mai gli endoteli apparivano inclusi nella massa della sostanza stessa.

Il reticolo appariva spesso irregolare e discontinuo, perchè le fibre sembravano come spezzettate dal progredire del processo e talora incluse nella sostanza omogenea, senza però dimostrare alcun rapporto costante con la deposizione della sostanza in parola. D'altra parte è ben noto ormai dalle ricerche dello EBERT, confermate da ogni parte, che le fibre del reticolo vengono prima circondate e poi inguinate da un manicotto di sostanza amiloide. Esse però, anche quando sono così incluse e conseguentemente cadute parzialmente in atrofia, possono essere messe in evidenza con il metodo dell'impregnazione dell'argento ridotto, come dimostrò esaurientemente l'HOUCHE.

In conseguenza di questa deposizione le maglie del reticolo venivano ristrette, riducendosi spesso a semplici spazi lineari con scarsi elementi corpuscolati all'interno.

Le cellule linfocitarie delle maglie del reticolo scomparivano, dove esisteva deposizione di sostanza amorfa. Però, spesso erano visibili al limite della deposizione, linfociti con il protoplasma non più colorabile e con il nucleo in preda a fenomeni regressivi.

Uguali caratteri avevano i linfociti, che talora si trovavano inclusi nell'interno della sostanza omogenea, in tre o quattro elementi raggruppati. Anche nell'interno di queste cellule non ho mai osservato presenza di zolle o deposizione pur minima di sostanza amorfa, per cui si può a buon diritto ritenere che si trattava di una semplice inclusione meccanica. Nella polpa la deposizione era in generale assente nei casi iniziali, scarsa in quelli più avanzati e sembrava talora continuarsi nella parte periferica dei follicoli.

Essa presentava gli stessi caratteri che ho descritto nei follicoli: zolle o blocchetti irregolari o formazioni cordoniformi, di sostanza amorfa, situati tra l'endotelio ed il reticolo, con scomparsa delle cellule proprie della polpa, che però talora apparivano nei loro residui incluse nella sostanza amorfa stessa.

Nei vasi spesso erano visibili intorno alle pareti listarelle omogenee, che talora li circondavano completamente.

In alcuni rari casi si aveva scomparsa della struttura delle pareti stesse, caduta dell'endotelio, e trasformazione del vaso in un dischetto amaro omogeneo forato al centro.

Mai mi è riuscito però vedere nell'interno del vaso masserelle di detta sostanza a sé stanti o incluse nel protoplasma di cellule di qualsiasi tipo,

mentre è noto come siano state spesso riscontrare nel lume vasale e in stretto rapporto con la sostanza amiloide cellule giganti, descritte ed interpretate in vario modo.

Il che d'altra parte è ritenuto raro da alcuni (TSUNODA), negato da altri (REITANO).

Queste cellule descritte per la prima volta da SCHILDER nell'amiloidosi della tiroide, furono in seguito ampiamente studiate dal FISCHER, che le mise in rapporto con il processo amiloidotico: esse sono grosse cellule con più nuclei ben colorabili e ricchi di cromatina, con protoplasma contenente vacuoli granuli lipoidei, residui nucleari e zollette di sostanza amiloide, e furono ritenute dagli AA. cellule giganti da corpo estraneo, mentre da altri furono interpretate come megacariociti (KAUFFMANN, LUBARSCH).

Ritenute costanti nell'amiloidosi localizzata da alcuni (HÜBSCHMANN), da altri no (SOTTI), sono state descritte in stretto rapporto con gli endoteli nasali. Si è cercato d'indagarne la natura nella riproduzione sperimentale del processo per svelarne un'eventuale origine reticolo-endoteliale, il che avrebbe molta importanza per la patogenesi stessa dell'amiloidosi (DOMAGK, SMETANA).

Però allo stato attuale delle ricerche nè la patologia umana nè quella sperimentale sono riuscite a delucidare in maniera univoca il problema, che resta quindi ancora aperto all'indagine ed allo studio.

Nei miei casi non ho ritrovato presenza di tali cellule giganti non solo nel lume dei vasi, ma neanche in rapporto o nell'interno della sostanza. Esistevano è vero in due casi e in quantità piuttosto abbondante, cellule giganti ma esse erano completamente estranee alla sostanza amorfa, cioè erano in punti, dove non esistevano nemmeno tracce della deposizione. Non credo però che un numero relativamente tanto limitato di casi, mi autorizzi a trarre conclusione o infirmare ipotesi di tanti autorevoli AA.; mi limito perciò alla semplice constatazione del reperto.

Nel fegato, che macroscopicamente non presentava mai caratteri tali da far sospettare la presenza di amiloidosi, la deposizione di sostanza amorfa non è stata costante, avendola riscontrata in soli sei casi su otto. Mai ho riscontrato deposizione nel solo fegato, la cui amiloidosi isolata è del resto rarissima (EIGER).

Rispetto al rene, che ho trovato in soli due casi colpito dal processo, la deposizione è stata più frequente ed abbondante. Ciò è in accordo con quello che hanno ritrovato la maggior parte degli AA. sebbene altri (BÖRTCHER, REITANO) mettano quest'organo in ordine di frequenza dopo il rene.

Degna del massimo interesse è a questo riguardo l'osservazione di alcuni AA. (SCHRANKE, MORGENSTERN), i quali hanno constatato come il fegato venisse maggiormente compromesso, anche rispetto alla milza, in particolari condizioni economico-sociali, come il periodo bellico in Germania e il periodo di carestia in Russia. Non entro nella considerazione e nella interpretazione di questi fatti, perchè mi allontanerei troppo dai limiti prefissimi nel presente lavoro.

Nei casi da me osservati, la deposizione era in quantità notevolmente più scarsa che nella milza, tranne un caso in cui vi era intensa deposizione nel fegato, scarsa ed iniziale presenza di sostanza amorfa alla periferia dei follicoli della milza.

La struttura epatica non era mai profondamente alterata e i lobuli epatici erano sempre riconoscibili nella loro individualità. In qualche caso vi era stasi notevole, talora coesisteva degenerazione grassa, ma questo reperto non è stato affatto costante. La sostanza amorfa si presentava anche nel fegato sotto forma di blocchetti irregolari, e in qualche caso di travate

anch'esse irregolari e fessurate nella loro lunghezza o nel loro spessore. La sede di deposizione era subito al di sotto dell'endotelio dei capillari lobulari, che spesso appariva discontinuo per la caduta di uno o più elementi che erano in preda a fenomeni regressivi. Spesso il lume degli spazi lacunari epatici veniva ristretto, fino quasi a scomparire, dalla deposizione stessa. Le cellule parenchimali, quando la quantità di sostanza amorfa non era abbondante, venivano più o meno compresse o deformate e il protoplasma cadeva spesso in preda a processi degenerativi; nei casi più avanzati invece, si aveva al posto delle trabecole di REMAK la presenza di travate cilindriche omogenee, senza struttura.

Al limite della deposizione le cellule epatiche apparivano come schiacciate dal procedere del processo, che agisce su di esse per semplice azione meccanica, come è del resto oggi ammesso da tutti gli AA.

Le cellule di KUPFER non mostravano speciali alterazioni. Talora apparivano addossate al deposito di sostanza, ma mai nell'interno di esso, nè nel loro protoplasma si notava mai presenza di zollette di sostanza amorfa.

La deposizione iniziava in alcuni casi alla periferia del lobulo, in altri nel mezzo, e si estendeva di là verso il centro, senza però mai raggiungere la vena centro lobulare. A carico dei vasi si notava spesso deposizione più o meno abbondante intorno alle pareti, sotto forma di zollette irregolari che si disponevano per lo più circolarmente, senza presentare però mai continuità, nè distruggere i costituenti delle pareti, trasformandoli in manicotti di sostanza amorfa.

Anche nel fegato non ho mai riscontrato presenza di cellule giganti in rapporto alla sostanza amorfa.

Della loro importanza nel processo amiloide abbiamo già detto sopra. A proposito delle cellule giganti, un'altra osservazione, che ho potuto fare, mi sembra invece del massimo interesse. È noto come in soggetti venuti a morte per tubercolosi, polmonare in specie, siano oltremodo frequenti lesioni specifiche nel fegato e nella milza, anche se clinicamente la localizzazione non era svelabile. Istologicamente poi sono reperibili in questi organi lesioni tubercolari, di varia data, con una frequenza che si aggira intorno al 85 % dei casi, come hanno dimostrato PANÀ e DADDI nel nostro Istituto.

Ora nei casi da me osservati solo in due, come ho già detto, ho potuto riscontrare nella milza cellule giganti, rapportabili al tipo LANGHANS; in tutti gli altri non solo non ho potuto ritrovare cellule giganti, ma nemmeno altri elementi che mi potessero far sospettare la presenza di lesioni tubercolari, ciò che dagli AA. predetti era stato visto in un caso di amiloidosi viscerale.

È ben difficile interpretare questo fenomeno se non con una sostituzione da parte della sostanza in parola del tessuto di granulazione tubercolare. Questo reperto, se costante, presenterebbe alto interesse nella patologia, e mi propongo perciò di studiarlo sistematicamente e con ricerche citologiche appropriate.

Nel rene ho avuto reperto scarsissimo in soli due casi, nei quali piccole zollette o listarelle di sostanza amorfa erano depositate nei glomeruli con le stesse caratteristiche d'aspetto e di deposizione che ho descritto negli altri organi. Non mi dilungherò perciò nella descrizione.

Riassumendo quanto ho esposto, si può dire che esisteva, negli organi esaminati, la presenza di una sostanza omogenea, senza struttura nucleare nel suo interno, che si depositava al di fuori degli elementi cellulari, di qualsiasi natura essi fossero, che era in stretta dipendenza del sistema vasale ed aveva quindi tutti i caratteri morfologici e di deposizione della sostanza amiloide classica. Di questa però non ne aveva alcune proprietà importanti, fondamentali: le istochimiche. La sostanza amiloide infatti, che con l'eosina

si colora in rosa più o meno chiaro e con il Van Gieson in giallo, verso determinate sostanze mostra una peculiare proprietà, la così detta metacromasia.

Già VIRCHOW e MICKEL, separatamente l'uno dall'altro, indicarono per riconoscere istochimicamente l'amiloide dalle altre sostanze amorfe, omogenee, la colorazione allo jodio che tinge in bruno la sostanza amiloide. Seguirono poi le colorazioni con il Lugol che colora l'amiloide in bruno mogano; quella con il Lugol ed acido solforico, che dà un viraggio al violetto scuro (KYEGER). Nel 1865 poi HESCLL, JÜNGERS e CORNIL scoprirono le reazioni metacromatiche con i colori di anilina. Ma il metodo, che, per la nettezza delle immagini e per la sufficiente sensibilità, diventò classico e largamente usato per la diagnosi e lo studio del processo amiloide, è quello con il violetto di metile o di genziana con il quale la sostanza amiloide assume una tonalità rosso rubino o rosa, mentre il resto del preparato resta bleu più o meno intenso.

Numerose sono state però nel corso degli anni le modificazioni apportate al metodo originale per renderlo più sensibile e persistente, dato che la metacromasia scompare in breve tempo. Fra tutte mi è sembrato che una delle migliori sia quella proposta dal SOTTI, che consiste nel colorare le sezioni molto a lungo in una soluzione diluita (precisamente colorazione per 24 ore in una soluzione di tre gocce di violetto di metile in cc. 20 di acqua) e montare direttamente il preparato, senza differenziazione in acqua acidulata. Con questa tecnica il metodo si dimostra molto più sensibile e la metacromasia si conserva anche a lungo.

Per la sensibilità molto indicato è anche il metodo del rosso Congo, suggerito da BENNHOLD nel 1922, con il quale la sostanza amiloide si colora in rosa chiaro. Numerosi altri metodi sono stati inoltre proposti, quale quello al cresil-violetto, che dà metacromasia in rosso; quello al verde jodio, che dà colorazione violetto pallida dell'amiloide; quello al bleu Unna che colora questa sostanza in rosso chiaro; quello al bleu Nilo cloridrico che la colora in azzurro brillante; quello di Russel che la colora in azzurro, ecc.

Io, per i miei preparati, ho usato sistematicamente solo alcuni di questi metodi e precisamente quello con il Lugol, e Lugol ed acido solforico, le colorazioni con il violetto di metile e il violetto di genziana, sia nei procedimenti classici, sia nella modificazione del SOTTI, la colorazione col rosso Congo e quella con il cresil-violetto, oltre naturalmente all'ematossilina-eosina e al Van Gieson.

Con nessuno di questi metodi mi è riuscito di mettere in evidenza una netta, sicura e persistente metacromasia.

Diaframmando molto e a luce piuttosto scarsa, era possibile scorgere in alcuni casi che corrispondono a quelli nei quali la deposizione era più abbondante e la sostanza appariva come coartata, una certa differenza di tonalità di colorazione fra la sostanza amorfa e il fondo del preparato, specie usando il rosso Congo e il violetto di metile nella modificazione proposta dal SOTTI; e precisamente in tali casi, con il primo la sostanza si vedeva colorata in roseo molto carico, con il secondo invece in rosso brillante molto intenso. Questo reperto incompleto, non probativo in modo netto per la metacromasia, limitato a qualche punto di alcuni preparati mi autorizza a ritenere che nel complesso le reazioni caratteristiche dell'amiloide erano assenti.

Qual'è il significato e la natura di questa sostanza morfologicamente non distinguibile dall'amiloide.

Ho già detto di aver sistematicamente usato il Van Gieson; questo mi ha escluso un processo di degenerazione ialina anche dal punto di vista istochimico; difatti la sostanza in esame mai ha assunto un color roseo o rosso con questo metodo. D'altra parte sono note le differenze fra il processo amiloide e quello ialino, sebbene alcuni AA. anche autorevoli (HERNHEIMER,

REKLINGHAUSEN, REINHARDT, ecc.) ne abbiano sostenuta una stretta relazione, fondandosi principalmente sulla frequente coesistenza delle due sostanze e SCHMIDT abbia anche ammesso una reversibilità fra i due processi. Il LUBARSCH sulla base di ricerche eseguite in vitro con le quali cambiando artificialmente lo stato di dispersione di diverse sostanze proteiche, si sono ottenute alcune delle reazioni istochimiche della sostanza amiloide, sostiene che fra le due sostanze non vi sia altro che una differenza di stato fisico-chimico.

Il che mi pare però che contrasti proprio con esaurienti ricerche fisico-chimiche, che hanno dimostrato come la sostanza jalina sia costituita da proteine degradate, con peso molecolare relativamente basso, e che hanno debole carica elettrica, mentre le sostanze costitutive dell'amiloide hanno costituzione chimica molto complessa, con peso molecolare molto elevato e carica elettrica forte (PETROFF).

Ma, a parte queste ricerche pur tanto interessanti, anche istologicamente esistono fra i due processi differenze ben nette, che sono fissate dal SORTI in tre punti principali:

1° la jalinosi non solo non procede il processo jalino, ma anzi spesso è assente proprio in quelli stati iniziali in cui dovrebbe essere più abbondante;

2° una netta differenza di comportamento esiste nelle due sostanze verso i coloranti;

3° nell'amiloidosi la localizzazione e la distribuzione delle alterazioni sono costanti e ben determinate in rapporto ai vasi; nella jalinosi le alterazioni non sono affatto costanti in rapporto ai vasi. Ciò trova conferma in quanto si ammette oggi sulla natura nel processo amiloide.

Infatti mentre molti AA. (CORNIL, BÖTTCHER, KYBER, LEBER, CONNHEIM, ecc.) hanno ritenuto che questo fosse, a simiglianza di quello jalino, un processo degenerativo, ricerche più accurate ed anche recenti hanno indotto a riconoscere nell'amiloidosi un processo infiltrativo (SCHMIDT, SCHICK, LUBARSCH, BIRCH, HIRSCHFELD, KEELS, ZIEGLER), fondandosi principalmente sulla diffusione dell'amiloidosi agli organi di più diversa natura e la preferenza, specie negli stati iniziali, della alterazione per il sistema connettivo-vascolare.

Per tutte queste ragioni credo che nei miei casi si possa con facilità e sicurezza escludere la degenerazione jalina, ed ammettere invece senz'altro che si tratta di una sostanza che ha alcuni caratteri dell'amiloide.

Difatti di questa ne sono state descritte numerose varianti, alle quali sono stati dati anche dei nomi (paramiloidosi, fase non metacromatica del processo amiloide), che con la loro molteplicità denunciano l'incertezza nosografica di queste varie forme, pur scorrendo la stretta relazione con il processo amiloidotico tipico. In verità però le maggiori e più costanti atipie tintoriali sono state riscontrate nelle forme localizzate, e in quelle forme che PICCHINI e FABRIS hanno denominato sistemiche. Il LUBARSCH, che si è molto e competentemente occupato del processo amiloide, a conclusione di un suo lavoro sull'argomento, dice che tra amiloidosi locale e amiloidosi generale debbono esistere parecchi gradi di passaggio, ma non sappiamo perchè in alcuni casi predomina l'una, in altri la seconda e fra l'una e l'altra esistono gradi intermedi. Egli anzi cerca di fissare i caratteri anatomo-clinici di queste forme atipiche, riassumendoli in cinque punti fondamentali:

1° mancanza completa di sostanza amiloide negli organi che usualmente ne sono la sede prediletta;

2° deposito al contrario abbondante in quegli organi, che usualmente sono poco o punto colpiti;

3° formazione e deposito sempre nodulare, sia pur in elementi alle volte più grossi alle volte più piccoli;

4° assenza parziale o totale delle usuali reazioni, che servono a svelare la comune amiloide;

5° mancanza di una di quelle malattie fondamentali, che siamo soliti riscontrare nel processo amiloide classico.

Ho voluto riportare per esteso le conclusioni di un autore tanto autorevole per far presente come è impostato il problema delle amiloidosi atipiche e come esse si applichino benissimo alla maggior parte dei casi descritti.

Però la sostanza da me repertata non ha le proprietà descritte dal LUBARSCH, specialmente per quanto riguarda la distribuzione negli organi e l'etiologia, che sono invece uguali a quelle dell'amiloidosi viscerale classica, di cui ha anche le proprietà isto-morfologiche.

L'unica differenza invece della sostanza da me studiata dall'amiloide classica è data dal comportamento anormale verso quelle sostanze coloranti, ritenute caratteristiche della sostanza amiloide.

Come interpretare questo reperto? Già il KEBLS aveva descritto una amiloidosi acromatica, mettendola in rapporto ad uno stadio precoce del processo, e tale credo che sia da ritenersi anche la sostanza, che ho ritrovato nei miei casi.

Infatti, a parte le proprietà istochimiche, sebbene esistessero le condizioni etiologiche per l'istituirsi del processo amiloide, non vi fu nè in vivo nè al tavolo anatomico alcun sintomo nè alcun segno che lo potesse far sospettare. Se l'assenza dell'albuminuria alta ed oscillante in quantità (TRAUBE, NAZARI, WAGNER, ecc.) e della sintomatologia renale più grave (ROSENBERG, SACRES, BELL, DIXON), nonchè della diarrea è spiegabile per l'assenza di lesioni renali ed intestinali, quello che maggiormente è da notare è l'assenza di qualsiasi segno al tavolo anatomico: non ingrossamento notevole, non durezza nè aumento di peso degli organi; niente che ricordasse l'aspetto della milza a sagù o della milza a prosciutto, non aspetto grigiastro, asciutto, vitreo, cereo o lardaceo al taglio del fegato e del rene; a ciò si aggiunga che, malgrado la morte per tubercolosi, lo stato di nutrizione e sanguificazione non era costantemente e profondamente scaduto fino alla grave cachessia, che è quasi la regola nell'amiloidosi viscerale conclamata.

Considerando d'altra parte i reperti istologici, abbiamo visto come la sostanza amorfa era costantemente e più abbondantemente presente nella milza, mentre nel fegato la deposizione non era costante, e le alterazioni del rene scarsissime e limitate a due casi. Questo comportamento è tipico dell'amiloidosi iniziale. Per tutti questi caratteri anatomico-clinici, mi pare lecito ammettere che la sostanza amorfa da me ritrovata si debba considerare l'espressione di uno stadio precoce del processo amiloide, una sostanza preamiloide. Questa ipotesi è confortata anche dai risultati della patologia sperimentale. Infatti nella riproduzione negli animali del processo amiloide, usando i mezzi più vari (batteri, introduzione enterale e parenterale di proteine o di altre sostanze anche inorganiche, diete iperproteiche in regime di sete o no), è stato osservato, sebbene negato da alcuni AA. (FINZI), uno stadio acromatico dell'amiloidosi (FRANCK), o più spesso la mancanza di alcune reazioni metacromatiche caratteristiche dell'amiloide (FAVILLI, LETTERER, MORELLINI) attribuito da alcuni AA. (MAXIMOW, DAVIDSOHN, SCHEPILEWSKY) ad una immaturità della sostanza, che anzi DAVIDSOHN e SCHEPILEWSKY chiamano proprio stadio preamiloide del processo. Anch'io, in un lavoro sperimentale di prossima pubblicazione, provocando ascessi cronici con infezioni sottocutanee di stahlococchi piogeni aurei in topolini bianchi, ho ottenuto, dopo un

trattamento amiloidogeno di poco più di un mese, la deposizione nella milza e nel fegato di una sostanza amiloide-simile, ma senza le caratteristiche istochimiche dell'amiloidosi classica.

Caratteri inoltre costanti e differenziali dell'amiloidosi sperimentale in generale rispetto a quella umana, sono, oltre le dette proprietà istochimiche, l'assenza di quelle alterazioni macroscopiche degli organi tanto tipiche della patologia umana (KRAWKOW), e la rapidità di riproduzione del processo che è stato ottenuto anche dopo poche ore dell'istituzione del trattamento amiloidogeno (DOMAGK).

Esistono quindi alcuni punti di contatto fra la sostanza che ho più sopra descritta e l'amiloidosi sperimentale. Ciò potrebbe venir spiegato dalla considerazione dei momenti etiopatogenetici del processo. Infatti le ricerche sperimentali hanno stabilito che a base dell'amiloidosi vi è una « inondazione di proteine eterologhe » (KUCZYNSKI) nel sangue, le quali in presenza di un fattore tissurale, nel senso di una alterazione di alcuni parenchimi, darebbero la deposizione di amiloide, con la compartecipazione delle cellule del S. R. E. secondo alcuni AA. (DOMAGK, SMETANA, ecc.).

Cioè la sostanza amiloide non esiste preformata nel sangue, da dove viene depositata nei tessuti, ma si forma in seno ad essi per un processo ancora non delucidato; infatti mentre KUCZYNSKI pensa ad una intossicazione proteica per una abnorme disintegrazione proteica, che darebbe deposizione nei tessuti quando vi è soprasaturazione dei prodotti della disintegrazione nei liquidi organici, DOMAGK e SMETANA pensano ad una elaborazione delle proteine disintegrate da parte delle cellule del S. R. E.; MORGENSTERN pensa ad un prodotto di abnorme e incompleta elaborazione delle proteine, che dallo stato di sol passerebbero nei tessuti allo stato di gel per combinazione con l'acido condroitinsolforico, preesistente nei connettivi secondo LEUPOLD; infine il LETTERER recentemente ritiene che « l'amiloidosi è una malattia, che si sviluppa in base ad una reazione precipitante fra antigene e anticorpo nell'intimità dei tessuti » e ritiene che le amiloidosi atipiche siano dovute ad un alterato rapporto fra antigene e anticorpi.

Ad ogni modo, come dice NEUBERG, le sostanze amiloidi rappresentano diverse fasi di un processo di trasformazione delle proteine, e le diverse fasi avrebbero caratteri diversi di colorabilità (NEUBERG, KOCH, LEUPOLD, LOESCHKE). Ciò infine è convalidato anche dalle già citate ricerche in vitro (KUCZYNSKI, MISLOWITZER, KLEINMANN), con le quali, cambiando lo stato fisico-chimico di alcune sostanze proteiche, si sono ottenute alcune delle reazioni istochimiche della sostanza amiloide.

Da queste considerazioni mi sembra giustificato ritenere che, per i caratteri istochimici da una parte, e per quelli anatomico-clinici dall'altra, la sostanza da me repertata possa ritenersi uno stadio iniziale del processo amiloide, uno stadio preamiloide.

Per poterlo dimostrare in modo matematico si dovrebbe ritrovare in uno stesso caso la presenza della sostanza acromatica vicino a quella metacromatica in uno stesso organo o in organi diversi di uno stesso individuo.

Ma ancora più interessante e dimostrativo sarebbe il poter seguire l'evoluzione del processo amiloidogeno in vivo. Questo è quanto stiamo tentando di fare il prof. LUZZATTO ed io, nel nostro Istituto, mediante la puntura del fegato, che si è dimostrata perfettamente innocua nelle nostre mani. Il metodo permetterebbe inoltre una diagnosi precoce dell'amiloidosi, che sarebbe molto importante, oltre che per i fini clinici, anche per quelli terapeutici.

Infatti l'amiloidosi è stata considerata, fino ad oggi, una complicazione grave delle malattie, che la determinano, aggravante il quadro clinico e accelerante l'exitus. Se invece esistesse in realtà uno stadio preamiloide, si po-

trebbe e si dovrebbe ricercare un mezzo terapeutico adatto ad arrestare o a far regredire il processo.

Questo problema si ricollega infatti alla tanto discussa possibilità di riassorbimento della sostanza amiloide. Il che se è stato da alcuni AA. (LITTEN, CIPRIANI, RAEBLMANN, VALDESTRÖM) ammesso in patologia umana, invero alquanto ipoteticamente, è negato da quasi tutti gli AA. da VIRCHOW in poi, è stato al contrario ampiamente dimostrato dalla patologia sperimentale. (DAVIDSOHN, GREGORIEFF, DANTCHAKOW, MORGENSTERN, FAVILLI, PUCCINELLI, ecc.).

Il meccanismo del riassorbimento sarebbe dovuto, secondo la maggior parte degli AA., alla formazione di un tessuto di granulazione con la partecipazione attiva di cellule istocitarie (FAVILLI) di cellule linfocitarie (PUCCINELLI). Ma a parte queste considerazioni, a me nel presente lavoro basta aver messo in evidenza che esiste una sostanza amiloide acromatica, che ha i caratteri istologici della forma viscerale classica, ma che non si accompagna ai segni anatomici e clinici dell'amiloidosi conclamata, per cui si può considerare uno stadio precoce del processo; credo perciò di poter porre le seguenti conclusioni:

1° mediante ricerche eseguite nel Settore dell'Istituto C. Forlanini, ho ritrovato istologicamente in soggetti venuti a morte per tubercolosi cronica, la presenza di una sostanza amorfa che ha tutti i caratteri morfologici dell'amiloide. Al pari di questa, essa ha la massima intensità di deposizione della milza; seguono in ordine decrescente il fegato e il rene;

2° la sostanza in esame non fu mai sospettabile in vivo, nè fu diagnosticabile mai macroscopicamente al tavolo anatomico;

3° la sostanza studiata con i metodi di colorazione classici e specifici dell'amiloide ne differisce, perchè mai ha assunto la caratteristica metacromasia, denunciando in tal modo proprietà istochimiche diverse dalla sostanza amiloide classica;

4° tale sostanza, che ha etiologia, deposizione viscerale, proprietà isto-morfologiche simili a quelle della sostanza amiloide classica ma ne differisce per le caratteristiche istochimiche, è presumibilmente uno stadio precoce del processo amiloide. Questa constatazione mi ha indotto a studiare con altri metodi il complesso problema dell'amiloidosi, e preamiloidosi per poterne eventualmente stabilire i rapporti reciproci.

RIASSUNTO

L'A. descrive nella milza, nel fegato e nel rene una sostanza amorfa, che ha tutti i caratteri morfologici e le modalità di deposizione della sostanza amiloide, dalla quale però differisce per l'assenza delle caratteristiche colorazioni metacromatiche. Rifacendosi inoltre ai dati clinici, anatomici ed istologici ritiene questa sostanza amorfa espressione di uno stadio precoce del processo amiloide.

RÉSUMÉ

L'auteur décrit dans la rate, dans le foie et dans le rein une substance amorphe, qui a tous les caractères morphologiques et les façons de deposition de la substance amyloide, de la quelle elle diffère toutefois pour l'absence des caractéristiques colorations métachromatiques.

En se reportant en outre aux données cliniques, anatomiques et isthologiques il rétient cette substance amorphe comme l'expression d'un stade précoce du procès amyloïdotique.

ZUSAMMENFASSUNG

Verf. beschreibt eine, in der Milz, der Leber und der Niere vorgefundene, amorphe Substanz die alle morphologischen Kennzeichen und auch die gleiche Beisetzungsweise des Bodensatzes aufweist wie diejenige der Amyloidsubstanz von der sie sich jedoch durch das Fehlen der charakteristischen metachromatischen Färbungen unterscheidet. Auf Grund der klinischen, anatomischen und histologischen Zeichen, hält Verf. genannte amorphe Substanz für den Ausdruck eines Frühstadiums des Amyloidprozesses.

SUMMARY

The A. describes in spleen, liver and kidney an amorphous substance, that has all morphologic characters and deposition's modalities of amyloid substance, from which thereupon differs for the absence of characteristic metachromatic paintings.

Basing besides on clinical, anatomical, histological facts believes that amorphous substance expression of a precocious stadium of amyloid process.

RESUMEN

El autor describe en el Dazo, hígado y riñón, una substancia amorfa que tiene todos los caracteres morfológicos y las modalidades de deposición de la substancia amiloide, pero de la cual se diferencia por la ausencia de las características coloraciones metacromáticas. Refiriéndose, además, a los datos clínicos, anatómicos e histológicos retiene que esta substancia amorfa su expresión de un estado precoz del proceso amiloide.

BIBLIOGRAFIA

- BERNARD, SCHMIDT, WOODHOUSE. — Atypical amyloidosis with macroglossia: « J. Path. & Bact. », 47, 1938.
- BENNHOLD. — Eine spezifische amyloidfärbung mit Kongrot: « Münch. Mediz. Woch. », 1922.
- BURUMCEKI. — Atypical amyloidosis: « Virch. Arch. f. path. Anat. », 302, 1938.
- CAVALLACCI. — Osservazioni sull'amyloidosi sperimentale: « Pathologica », 1934.
- CECONI. — Medicina interna.
- CORNIL. — Manuel de l'histologie pathologique Paris, 1922.
- DADDI-PANÀ. — Ricerche batteriologiche e istologiche sulla diffusione dei bacilli di Koch negli organi di soggetti morti per tubercolosi polmonare: « Ann. Ist. C. Forlanini », 1938.
- DANTSCHOKAW. — Ueber die Entwicklung und resorption experimentell Erzeugter Amyloidsubstanz in den Spiegel drüsen von Kaninchen: « Virch. Arch. Bd. », 187, 1896.
- GEBLERSTEDT. — Elective insular paramyloidosis of pancreas; study of senile amyloidosis: « Beitr. z. path. Anat. u. z. allg. Path. », 101, 1938.
- KAUFFMANN. — Anatomia patologica.
- KOLETSKY & STECHER. — Primary systemic amyloidosis: « Arch. Path. », 362, 1938.
- LETTERER. — Studien über Art und Entstehung der Amyloids: « Ziegler's Beiträge » V. 75, 1926.
- LETTERER. — Neue Untersuchungen über die Entstehung des Amyloids: « Virch. Arch. », 293, 1934.

- LUBARSCH. — « Virch. Arch. », 170, 1891, 271, 1929, 274, 1930.
LUBARSCH HENKE. — Monografia-trattato Anatomia Patologica.
LUSTIG-RONDONI. — Patologia generale, Soc. Ed. Milano.
MARCOLONGO e ROTTA. — Sindromi cliniche e fenomeni caratteristici dell'amiloidosi renale : « Arch. per le scienze mediche », 59, 1935.
MORELLINI. — Amiloidosi sperimentale in rapporto alla infezione tubercolare : « Arch. Ital. Anat. e Istol. Patol. », 1936.
PICCHINI e FABRIS. — Paramiloidosi : « Arch. sc. med. », v. 54, n. 22.
PUCCINELLI. — Sulle reazioni istochimiche e sulla regressione dell'amiloide sperimentale : « Atti Soc. Tosc. Sc. Nat. », 1927. — Nuovo contributo allo studio della reversibilità dell'amiloide sperimentale : « Lo Sperimentale », 1929.
ROKITANSKY. — « Lehrbuch der Path. Anath. », 1846.
SCORPATI. — L'amiloidosi al nostro tavolo anatomico, 5 Congresso naz. lotta contro la tbc. Roma, 1935.
SMETANA. — Relazione fra S. R. E. e formazione dell'amiloide : « The Journ. of. exp. Med. », 45, 1927.
SOTTI. — Contributo alla conoscenza dell'amiloidosi del laringe : « Pathologica », v. XX. 1928.
MORGENSTERN. — Zur frage über amyloidosis und resorption : « Virch. Arch. », v. 259, 1926.

58810

~~337398~~

