

365
31

C. D. MARTELLI

Assistente Ordinario all' Istituto di Anatomia ed Istologia Patologica
di Napoli.

SUL CLOROMA

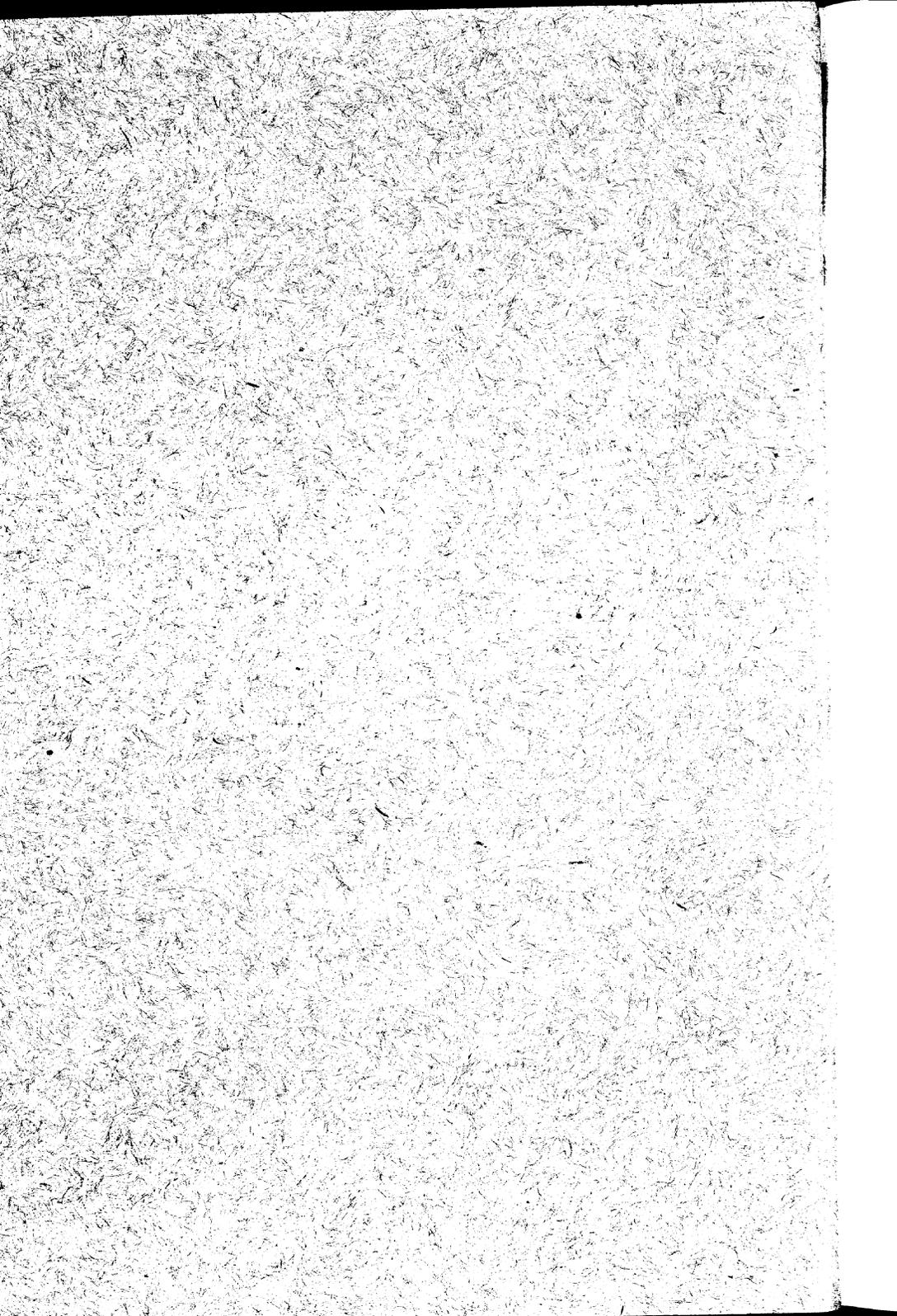
(clorolinfo e cloromielosarcomatosi)

*Estratto dalla "Gazzetta Internazionale di Medicina, Chirurgia, Igiene,
Interessi Professionali", Napoli, 1911 - N. 40-41-42-43*



m³
B
6
31

NAPOLI
Stabilimento Tipografico Fratelli Ruggiano
Vico Fico al Purgatorio, 1
1911



C. D. MARTELLI

L. Assistente Ordinario all'Istituto di Anatomia ed Istologia Patologica
di Napoli.

SUL CLOROMA

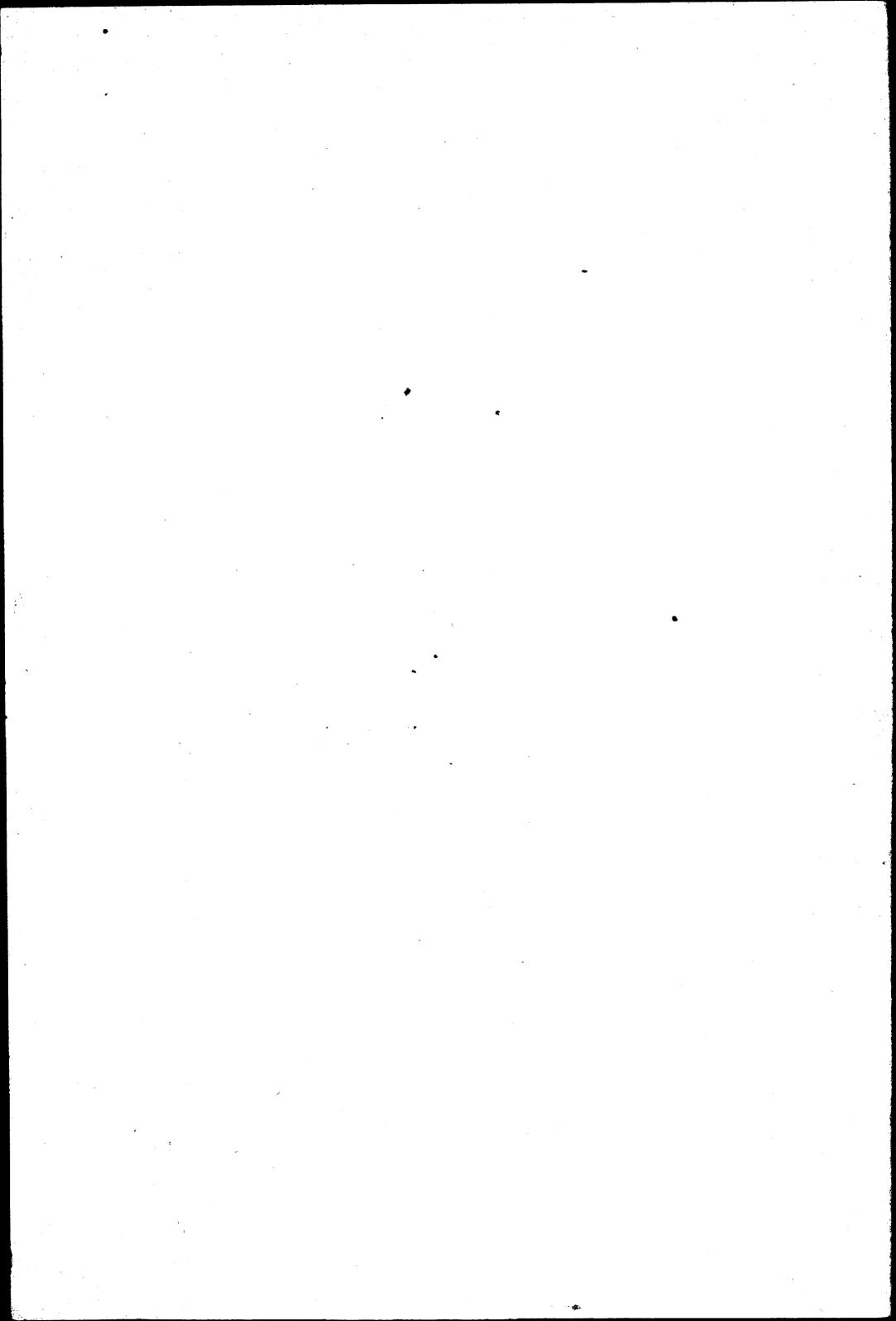
(clorolinfo e cloromielosarcomatosi)

*Trattato della "Leucemia Leucocytæmia" di M. B. van Cossygen, Leiden,
L'Encyclopædie des Sciences Médicales, Napoli, 1911, N. 10, 11, 19, 12.*



NAPOLI
Stabilimento Tipografico Fratelli Ruggiano
Vico Fiesol-Purgatorio, 1
1911

all'Ateneo Prof. Martelli
dedicato origin. di
Martelli



Se tal nome ha ancora diritto di esistere clinicamente per la speciale colorazione verde che caratterizza la malattia e ne rende possibile la diagnosi, esso non ha più alcuna ragione d'essere isto-patologicamente giacchè i tumori cloromatosi presentano anch'essi una struttura linfoide o mieloide affatto simile a quella del gruppo delle linfo e mielosarcomatosi onde essi devono, ragionevolmente, esser considerati come una semplice *varietà cloromatosi* di tale gruppo di cui posson ripetere i vari tipi. Riguardata in tal modo la questione, dovrebbero cessare le controversie degli autori se il cloroma debba annoverarsi fra le leucemie (Lazarus e Fleischmann, Klein e Steinhaus, Fabian Nägeli, Jacobaeus ecc.) o ascriversi fra i linfo o mielosarcomi (Hoering, Stenberg, Kauffmann, Roccavilla Banti, ecc.), oppure considerarsi come una forma mista; e, forse, non è inutile dilungarsi alquanto su questa rara forma morbosa e riportare, in succinto, i casi meglio studiati.

I.

E' probabile che Allen-Burns abbia per primo osservata nel 1821 tale affezione la quale fu, per molti anni, poco conosciuta perchè mal studiata ed incompletamente onde da alcuni fu ritenuta un cancro (cancro verde di Aran), da altri (Virchow) un sarcoma e solo più tardi, dallo studio microscopico

del sangue e dei tessuti, Recklingausen ne riconobbe la intimità col gruppo delle leucemie e la annoverò fra i linfo-sarcomi.

Oggi che profonde e complete indagini istologiche hanno rischiarato la natura della malattia, il nome di cloroma, ad essa dal King conferito nel 1849, dovrebbe del tutto sparire come entità morbosa a sé, e rientrare fra le forme di linfo e mielo-sarcomatosi delle quali ripete esattamente la struttura.

Tuttavia, anche di recente qualche autore (Saltikow) continua a credere che il cloroma non debba unificarsi con la leucemia nè coi linfo-sarcomi ma costituisca una speciale affezione degli organi ematopoietici, che pure avendo moltissimi punti di contatto con dette affezioni, non ne è, però, l'identica. Certo, istologicamente l'unico carattere distintivo e che diede alla malattia la speciale denominazione è il colore onde, a chi riguardi la questione dal solo lato morfologico non è lecito di ammettere differenze fra queste varie forme e di fare del cloroma una malattia autonoma. Ma a chi investighi più profondamente le cose può sorgere spontaneo il dubbio che non possa, per avventura, trattarsi di una speciale forma infettiva — di cui il colorito verde sarebbe un carattere essenziale e primario dovuto, forse, a reazioni biochimiche — la quale assuma, istologicamente, una struttura linfoide, mieloide o mista.

Attualmente però, si ammette dalla massima parte degli autori che lo speciale colorito, che va da un bel verde splendente pisello sino al verde grigiastro più o meno oscuro, sia un carattere del tutto secondario il quale, infatti, può talvolta esser evidente solo in pochi tumori e mancare completamente nella maggior parte di essi, sparisce rapidamente per la azione dell'aria senza che si sia trovato il modo di fissarlo e lascia perfettamente intatta la primitiva struttura del tumore.

Sulla genesi e natura di tale pigmento colorante, furon varie le ipotesi e le discussioni ma molto scarse, al contrario, le serie ricerche di modo che, solo in questi ultimi tempi si è potuto, in certo modo, darne la dimostrazione. Così, dalle pure e stolidi ipotesi di Trewitrick e Dittrich che lo speciale colorito fosse dovuto a putrefazione, e di Balfour che lo ritenne di origine biliare, si giunge a Waldstein che lo crede derivato dal pigmento sanguigno, a Lang che lo attribuisce a speciali batteri a Sternberg, Türk, Fabian, Lusbarch, Recklingausen, Nägeli che ammettono

si tratti di una speciale colorazione parenchimale. Però, le ricerche di Huber, Chiari, Hoering, Virchow, avevano già da tempo constatato che la colorazione verde è dovuta a finissime granulazioni, brillanti e molto rifrangenti situate nel protoplasma cellulare; che essa resiste alquanto alla azione dell'acqua e della glicerina ed anche, per breve tempo, a quella dell'acido acetico e cloridrico; non da la reazione del ferro, colora la tintura di guaiaco in bleu e va rapidamente perduta per l'azione del cloroformio, etere, alcool ed anche per l'influenza dell'ossigeno atmosferico (1) e ne aveano dedotto che, con grande probabilità, dovesse trattarsi di granulazioni grasse, molto affini ai lipocromi (Ravot) e le recenti e fini indagini isto-chimiche del Suganuma hanno confermato che effettivamente trattisi di innumerevoli granulazioni pigmentarie che presentano le reazioni dei grassi e devono, con grande probabilità, ascrivarsi ai lipocromi.

Più recentemente ancora, però, il Paulicek ed il Wutscher, dallo studio di un caso di cloroma mieloido prevalentemente a mieloblasti ed in cui tali elementi erano maggiormente accumulati là dove era più spiccato il color verde, emettono l'ipotesi che questo sia dovuto appunto alla presenza dei mieloblasti senza pensare che vi son tumori formati esclusivamente da tali cellule — fra i quali uno, che sarà da me fra breve descritto — che non presentano alcuna colorazione e che, d'altro canto, buona parte dei cloromi sono costituiti da linfociti.

II.

Affatto oscura resta ancora la **etiologia** del cloroma nè può in alcun modo spiegarsi la spiccata preferenza che esso ha pel sesso maschile. Influssiscono quali cause predisponenti e coadiuvanti il sesso, l'età giovane, forse malattie antecedenti, quali la pertosse, gli orecchioni, il morbillo, la scarlattina, la difterite, il rachitismo e la tubercolosi, i traumatismi sulla testa e sulle

(1) Il TREVITICK riuscì a far ricomparire il colore verdastro tenendo il pezzo per 2 mesi in soluzione di formolo e poi passandolo in acqua ossigenata. La colorazione verde smeraldo, dovuta a lipocromi e che scompare rapidamente all'aria, può osservarsi anche in alcuni calcoli fecali (Barberio). L'assenza delle reazioni del grasso (Sudan III, a. osmico) è da riferirsi alla purezza del lipocromo.

regioni orbitarie (Hillier, Roseblath e Risel, ecc.) ma gli è evidente che la causa è infettiva e, probabilmente, dell'istessa natura di quella che produce le linfo o le mielosarcomatosi. In qualche caso (Pope e Reynolds) nel protoplasma delle cellule epatiche ed in alcune cellule endoteliali furono riscontrati microrganismi molto simili per aspetto al bacterium mallei che lasciarono sterile la cultura; altri parassiti furono anche riscontrati ma, come per la leucemia, giammai in ogni caso e specificamente (Jacobaeus). Malgrado ciò la *patogenesi* più probabile, sebbene tutt'altro che dimostrata, è che si tratti di una iperplasia — più o meno estesa, maligna ed atipica tanto da confinare in certi casi con la neoplasia — degli organi linfo-empoiетici per reazione ad un agente infettivo ancor del tutto sconosciuto e, forse, neppure unico.

III.

Clinicamente va distinta, per la durata, una *forma acuta* ed una *cronica* e, pel decorso, *forme tipiche* e *forme atipiche*.

La prima decorre in modo rapido, simile ad una infezione acuta, maligna e può talvolta assumere il quadro della leucemia acuta o dell'anemia perniciosa progressiva; le ultime, cioè le forme atipiche siano esse acute o croniche passano, quasi sempre, del tutto misconosciute in vita giacchè, potendo mancare la tumefazioni esterne (Waldstein, Ravot) ed anche le alterazioni ematiche non si ha alcun dato per pensare al cloroma che viene solo svelato all'autopsia dallo speciale colorito dei tumori interni.

Meno ardue a diagnosticare son le forme *tipiche croniche* in cui, sia per lo sviluppo dei tumori, sia per le speciali modificazioni della formola ematica divien possibile la diagnosi clinica. Anche queste, d'ordinario hanno decorso rapido da poche settimane a 7-8 mesi e raramente sino ad un anno (Dressler) ma tuttavia permettono di riconoscere il più delle volte nel loro decorso tre periodi: l'*esordio*, il *periodo di stato* e quello *terminale*.

1. Nel primo, che può anche durare sino a vari mesi, si inizia generalmente il quadro d'una grave anemia che progredisce di continuo quasi sempre accompagnata da lieve elevazione termica e qualche volta anche da disturbi oculari (esoftalmo, emeralopsia)

ed uditivi (ronzi, diminuzione del potere uditivo, vertigini) i quali son dovuti alla presenza del tumore intracranico che comprime il n. ottico e spinge in fuori il bulbo oculare ed infiltra la guaina del n. acustico (Steinhaus) e devono richiamare l'attento osservatore sulla possibilità d'un tumore endocranico che, per le alterazioni ematiche concomitanti, ed a maggior ragione se riscontrasi in un bambino, potrebbe essere di natura cloromatoso. Il sistema ghiandolare linfatico e la milza son lievemente iperplastici e sulla cute e mucose possono apparire delle leggere emorragie spontanee.

2. Il *periodo di stato* è molto più breve e distinto dalla apparizione del tumore che può anche non avvenire talvolta quando, come nel caso di Ravot, esso si sviluppi nel mediastino. Le sedi preferite dal tumore son la faccia e il cranio e massime le cavità orbitarie onde a ragione, come già s'è visto, i primi sintomi sono cranici. I quali aumentano straordinariamente d'intensità col crescere dei tumori che, non di rado, possono comparire all'esterno e riempire le cavità orbitarie (Melville-Dunlop) o nasali (Hoering) con le loro masse verdognole, dissolversi in iscolo verdastro dagli orecchi, onde la diagnosi diviene d'un tratto facilissima.

Altre regioni posson dare sviluppo ai tumori; e così la colonna vertebrale che divien dolorosa alla palpazione simulando un morbo di Pott o dando svariati fenomeni di compressione midollare; lo sterno, le costole che posson addimostrare una sindrome mammaria primitiva (Huber) o mediastinica (Waldstein, Ravot) ecc.

Frattanto appare il più delle volte nel sangue la sindrome leucemica che, a seconda dalla varietà del cloroma, è rappresentata a preferenza da linfociti o da mielociti. Le emasie posson scendere sino a meno di 1 milione ed appaiono forme immature di esse (normo e megaloblasti, policromatofili); i corpuscoli bianchi aumentano sempre di numero in modo straordinario (sino a 300, 500, 743,000) e di questi i linfociti e, molto più di rado, i mielociti, massime neutrofilo, posson raggiungere il 50, 70, 80 sino al 95 % della formola leucocitaria onde divengono scarsissimi gli eosinofili e scompaiono del tutto le mastzellen.

Se il decorso della malattia si prolunga, appare maggiormente ipertrofico il sistema linfatico. Non è raro riscontrare stomatite ulcerosa o gangrenosa; nell'urina tracce di albumina, acetone

(Sternberg) ed anche pigmento verde (Waldstein); sulla cute quasi sempre petecchie od altre forme emorragiche e talvolta (Fabian, Jacobaeus) — massime nelle forme mieloidi — nodi verdognoli variabili per numero, grandezza e sede (Fig. 1^a e 2^a), macchie grigio-giallastre (Pope e Reynold) oppure colorazione verde della cute del collo per diffusione dalle glandole pigmentate.

3. *Periodo terminale* — Quando la morte, come spesso accade, non ha messo ancora termine alle sofferenze dell'infermo, intervengono rapidamente in questo periodo gravi fenomeni di cachessia; il dimagrimento e l'anemia raggiungono un grado estremo, le emorragie cutanee e mucose si impongono, i denti cadono, la febbre si eleva (39°-40°) possono aversi vomiti, diarree e l'esito letale sopraggiunge per coma, convulsioni o per emorragia.

E' negli ultimi giorni che i leucociti del sangue possono raggiungere cifre altissime.

A voler essere molto minuziosi potrebbero oggi ammettersi sei varietà cliniche del cloroma:

a) Una prima varietà, molto più frequente di tutte le altre (circa il 74 %) e che Pfeiffer, Roseblath ecc. considerano come caratteristica del cloroma, si sviluppa nella età giovane con sintomi oculari ed uditivi dipendenti dallo sviluppo di un tumore intracranico, anemia e linfo o mielocitemia più o meno spiccata, decorso rapido e spesso febbrile. Tuttavia, neppure questa forma può ritenersi specifica dei cloromi giacchè s'è riscontrata anche in casi di linfadenia (Dittrich, Lauber, Herrick ecc.) ed anche in casi di linfogranulomatosi di cui qualcuno (Buschke), riscontrato dall'indagine istologica da biopsia di origine sifilitica, regredi felicemente in seguito ad opportuna cura.

b) In una seconda varietà, la sindrome ematica ed i tumori ghiandolari diffusi ma privi della specifica colorazione, l'assenza di fenomeni cranici, conferiscono l'impronta clinica della linfo o mieloadenia semplice onde non è possibile, in vita, una diagnosi differenziale (Türck).

c) La malattia può assumere l'aspetto ed il decorso della linfo o mielosarcomatosi nodulare e presentare anche nelle urine il corpo di Bence-Jones (Weinberg) ed essere, clinicamente, confusa con la malattia di Kahler.

d) La neoplasia può svilupparsi nelle glandole mediastiniche

ed appalesarsi con tutti i sintomi di una linfosarcomatosi neoplastica (Waldstein, Ravot).

e) in pochi casi i quali potrebbero divenire più numerosi con ricerche anatomo-patologiche complete, che, molto probabilmente, rivelerebbero lesioni iniziali, pigmentate di punti limitati della midolla delle ossa, i sintomi neoplastici e locali mancano del tutto e la malattia decorre come una grave anemia progressiva;

f) in altri rari casi, infine, le lesioni locali, più frequentemente bronco-faringee, richiamano sì vivamente l'attenzione, che la grave malattia generale può restare, massime sul principio, affatto misconosciuta. Così, ad esempio, nel 2° caso di Jacobaeus in cui trattavasi di un gravissimo cloromieloma complicato da profonde ulcerazioni boccali, si pensò da prima ad una volgare stomatite ulcerosa; nel caso di Port e Schütz la malattia fu preceduta da infezione flemmonosa della mano destra ed in quello di Paulicek da lesioni del faringe.

Riassumendo, quindi, e sottilizzando ché in pratica, per vero, son le forme miste e complesse che si incontrano più di frequente — il cloroma può clinicamente appalesarsi come:

Varietà cranio-oftalmica (molto più frequente nei giovani e dovuta per lo più alla forma linfoide.

- » *linfoadenica.*
- » *nodulare* di linfosarcomatosi (morbo di Kahler).
- » *neoplastica* di linfosarcomatosi.
- » *anemica.*
- » *locale o cutaneo-mucosa.*

IV.

Da quanto si è detto fin qui, risulta chiaro che la *diagnosi clinica* di cloroma è impossibile quando e pel decorso acuto e per la mancanza di tumefazioni visibili allo esterno non si è chiamati neppure alla indagine del sangue ed è tutt'altro che agevole, anche quando appaiano i tumori molteplici e la sindrome ematica si appalesa con uno stato leucemico. Solo la comparsa di un tumore endocranico con i disturbi oculari ed uditivi di già accennati e la coincidenza di una linfo o mielocitemia, massime in un bambino, devono richiamar

l'attenzione sulla diagnosi di cloroma, la quale divien sicura quando o nella orbita o su qualche punto della cute compare la caratteristica colorazione verdastra.

E, come il cloroma assume clinicamente le altre varie forme linfo e mieloideniche e linfo e mielosarcomatose di questo gruppo — tanto che un cloroma aleucemico può trasformarsi in leucemia ed, inversamente, una leucemia può presentare in un bel momento localizzazioni neoplastiche e trasformarsi in cloroma (Paulicek e Wutscher) — così vedremo che, del pari, ne ripete quasi esattamente la struttura.

V.

Anatomia patologica macroscopica — Le tumefazioni cloromatose hanno origine dall'osso e, propriamente, dal midollo osseo; ad esse seguono, più o meno rapidamente, lesioni del periostio e, quasi sempre, di tutti gli altri organi e sistemi dell'economia.

Ne studieremo ordinatamente le alterazioni macroscopiche e di poi le microscopiche.

1. *Sistema osseo-midollare* — Senza alcun dubbio son le ossa del cranio le preferite e le maggiormente offese ma convien tenere presente che tutte le altre parti dello scheletro possono esser lese e nei casi, infatti, in cui una delicata e completa ricerca anatomo-patologica ha seguito alla autopsia, queste varie lesioni si son sempre addimostrate.

Masse di forma e volume diverso, quasi sempre ricche di pigmento verdastro, insorgono dalla cavità orbitale (Rosenblath e Risel, Sutherland, Paviot e Gallois, Roccavilla) dalla radice del naso (Hoering) e da altri punti diversi dello scheletro del capo e si diffondono nell'interno del cranio dando gravi fenomeni di compressione ed infiltrando di verde la duramadre (Dock, Melville e Dunlop) di cui provocano emorragie (Weinberg), le guaine dei nervi ottici ed olfattivi, l'orecchio medio (Dreuler), il labirinto (Gade), il condotto uditivo esterno (Lubarsch), l'apofisi mastoide (Dunlop) e le cellule mastoidi (Behringe Wicherkievicz), i seni petrosi (Aran) potendo anche protuberare all'esterno con grosse masse verdi che giungono talvolta a riempire completamente le cavità orbitarie, le fosse nasali

oppure fanno ernia sulle diverse regioni del capo dopo aver quasi completamente distrutto l'osso onde riesce facile penetrare con una lama attraverso tale massa nello interno del cranio.

Tutte le altre parti dello scheletro posson presentare lesioni; noduli circoscritti, masse neoplastiche di varia grandezza oppure depositi piatti di estensione variabile possono ratrovarsi sulla colonna vertebrale (Hoering, Weinberger, Dock) ed infiltrarne la cavità rachidiana (Rosenblath e Risel); sulle costole (Trevithick, Klein e Steinhaus) e sullo sterno (Dock) ed approfondirsi sul mediastino (Sutherland, Ravot, Melville, Dunlop), sul bacino e sulle ossa iliache (Paviot e Gallois) ecc.

Dalle accennate ricerche sembra che le prime localizzazioni del cloroma avvengano appunto nel midollo delle ossa sotto forma di piccoli noduli circoscritti semplicemente in qualche osso; in seguito, per diffusione del processo, l'intero midollo può assumere un aspetto pioide di color verdastro (Paviot e Fayolle). Da ciò è dipeso che in molti casi, in cui la autopsia non è stata completa né minuziosa e l'esame del midollo è stato trascurato o limitatamente praticato, si è creduto alla integrità di questo ed alla genesi periostale della neoplasia. E forse, non è assurdo né azzardato ammettere che se si investigasse, nelle autopsie dei casi dubbi, più addentro e sottilmente il sistema midollare, la malattia diverrebbe molto meno rara.

I noduli intramidollari non rimangono per lo più limitati; essi infiltrano la sostanza ossea reseccandola quasi completamente e si diffondono sul periostio ove possono apparire come masse piatte di colorito verdastro, oppure svilupparsi come enormi tumori pigmentati.

2. *Sistema linfatico.* — Delle *glandole linfatiche* presentansi più spesso lese quelle cervicali, bronchiali, mediastiniche, mesenteriche ecc. (Banti) che possono raggiungere—massime nelle forme ad andamento cronico — un volume considerevole od enorme addirittura, tanto che nel caso di Paviot e Fayolle le glandole attorno alla testa del pancreas erano a tal segno ipertrofiche e conglomerate da formare una massa enorme in cui l'intero organo spariva completamente.

Tutti i tessuti linfatici dell'organismo reagiscono più o meno spiccatamente onde può notarsi ipertrofia delle placche di Pa-

yer (Paviot e Fayolle, Gallois) che può anche del tutto mancare (Ravot), delle tonsille e sistema linfatico della bocca e faringe (Weinberger, Jacobaeus, Paulicek ecc.) del timo ecc. Tali tumefazioni e tumori del tessuto-linfoadenoido e delle linfoghiandole, possono presentarsi colorati in verde da pertutto o, solo in parte; non è raro che una spiccata colorazione si osservi solo in piccoli gangli appena tumefatti. Talvolta può anche incontrarsi — a preferenza nelle glandole peribronchiali — la tubercolosi; non mancano, per ultimo, osservazioni di casi, specialmente a decorso acuto, in cui le glandole presentavano poche modificazioni nè molto importanti (Klein, Stheinhaus, Türk, Sternberg).

La *milza* è quasi sempre tumefatta e può presentare masse verdastre alla superficie od infiltramenti cloromatosi od anche, agglomerati neoplastici attorno all'arteria splenica.

3. *Apparato digerente.* — Oltre alla ipertrofia dell'elemento linfoide della bocca, di già notata, e a profonde ed estese ulcerazioni della mucosa orale e faringea sovente riscontrabili, possono osservarsi infiltramenti verdastri alla base della lingua ed all'epiglottide (Sternberg, Türk) alla volta del palato, alla parte posteriore del faringe (Hoering, Paulicek) ed inoltre alle gengive ed alle amigdale in modo da dare, talvolta, il quadro di una intensa stomatite scorbutica (Jacobaeus).

Nello stomaco ed intestino non è raro incontrarsi con echimosi o piccole emorragie (Dock, Sutherland, Melville, Dunlop ecc.); con infiltramenti verdastri più o meno diffusi i quali possono raggiungere ed oltrepassare la muscolare formando delle ulcerazioni sottosierose.

Il *fegato* trovasi per lo più ingrossato; talvolta anemico con degenerazione grassa; possono anche notarsi ispessimento e macchie verdastre diffuse sulla capsula periepatica e, spesso, pure noduli cloromatosi nell'interno dell'organo. I quali, più frequentemente, occupano i dintorni della vena porta all'ilo del fegato.

Anche il *pancreas* e le *glandole salivari* possono presentare di tali infiltramenti più o meno voluminosi e diffusi. Così Hoering trovò la sottomascellare completamente sostituita da un grosso nodulo; Souterland fortemente infiltrate la parotide e la sottomascellare; in questo caso il pancreas si è riscontrato fortemente compromesso da noduli verdastri neoplastici.

4. *Apparato respiratorio* — Macchie verdastre e noduli anche verdastri e disseminati possono talvolta riscontrarsi sulle pleure; inoltre emorragie (Weinberger), ispessimenti notevoli ed anche, come nel caso di Ravot, raccolta di essudato gelatiniforme rosso-giallastro che costituiva una specie di tessuto areolare e riempiva, in parte, il cavo pleurico.

Nei polmoni si scorgono noduli disseminati di color verde, sia nel parenchima (Melville, Dunlop) oppure semplicemente alla superficie (Rosenblath e Risel); noduli che posson anche presentare centri caseificati, come nel caso di quest'ultimi autori, e si trovano per lo più numerosi alla radice del polmone donde possono penetrare nel parenchima lungo le guaine dei vasi (Kauffmann). Può anche notarsi punti emorragici ed edematosi.

5. *Apparato circolatorio* — E' quello che presenta minori alterazioni; tuttavia non è molto raro scorgere, sulla superficie del cuore, petecchie (Sutherland) degenerazione grassa ed emorragie pericardiche e miocardiche (Weiberger); macchie verdastre sulla superficie esterna dei ventricoli (Dunlop) ed infiltrazioni neoplastiche delle carni del cuore (Dock); pericardite fibrinosa (Ravot) con ispessimenti ed infiltramenti nodulari della sierosa.

Più rare ancora, son le lesioni dei vasi sanguigni, dei quali i più alterati son quelli cranici che possono presentare placche ed infiltrati neoplastici verdastri. Ma anche l'aorta, come nel caso di Ravot, può rimanere impigliata nella massa neoplastica e presentarsi fortemente infiltrata.

6. *Apparato uro-genitale* — I reni presentano, quasi sempre, macchie verdastre alla superficie od anche noduli nell'interno del parenchima e, talvolta, si scorgono infiltrate tutte le piramidi del Malpighi.

Macchie ed infiltramenti simili possono ritrovarsi sulle ovaie, prostata, vescica ed in tutte le altre parti di questo apparato.

7. *Sistema glandolare endocrico* — Trewithick riscontrò nuclei cloromatosi nella tiroide e nuclei e depositi neoplastici furono anche descritti sulle capsule surrenali; molto più oscura è l'anatomo-patologia della pituitaria la quale, però deve risentirsi molto per la sua sede endocranica, luogo preferito dai tumori cloromatosi.



8. *Sistema neuro-muscolare* — Sembra che il primo resti affatto incolume e che, malgrado la presenza dei tumori nella cavità del cranio, il cervello ed i nervi da esso derivanti, non presentino alcuna infiltrazione neoplastica e che tutti i sintomi cefalici e sensitivi sarebbero dovuti semplicemente a fenomeni di compressione. Infatti i nervi ottici ed acustici che attraversano talvolta, le masse neoplastiche restano affatto immuni e solo presentano infiltrate le loro guaine.

All'opposto, tutto il sistema muscolare può presentarsi infiltrato da noduli cloromatosi.

9. *Cute ed annessi* — La prima è pallidissima a causa della intensa anemia e può anche presentare una lieve colorazione verde (Hoering). Talvolta notasi edema diffuso o localizzato alla faccia ed ai malleoli; spesso ecchimosi o petecchie; di rado anche tumori multipli o macchie diffuse di color verdastro (Jacobaenus, Pope e Reynold, Smhith) che rendono evidente la diagnosi.

La glandola mammaria può, anch'essa, presentare estese alterazioni, infiltramenti e noduli d'un bel colore verde e, nel caso di Huber, in cui la mammella affetta venne estirpata, finanche il nuovo tessuto di granulazione assunse lo speciale colorito.

Riassumendo, il tumore cloromatoso si sviluppa dal midollo osseo ed è perciò che l'osso ed il periostio presentano le prime e più gravi alterazioni. Dal periostio la neoplasia può diffondersi ed infiltrare i tessuti vicini e può anche invadere tutti gli altri organi e sistemi dello organismo ed, a preferenza, quello emopoietico.

VI.

Istopatologia — Istologicamente, come già s'è accennato, bisogna distinguere un cloroma linfoide ed uno mieloide o, come più esattamente convien dire, una cloro-linfo-sarcomatosi ed una cloro-mielo-sarcomatosi, forme che si diversificano alquanto anche per la fisionomia clinica oltre che per la loro fine tessitura. La quale è affatto simile a quella delle linfo e mielosarcomatosi da cui non sarebbe possibile differenziarla senza la presenza del caratteristico pigmento, onde è inutile dilungarsi soverchiamente sulla minuta descrizione di essa.

Tuttavia convien trattare partitamente di queste due forme le quali posson presentare una varietà aleucemica ed una leucemica che spesso, si osserva solo nei periodi avanzati della malattia e, talvolta, solo poco prima della morte.

A — CLORO-LINFO-SARCOMATOSI

È la forma studiata per la prima e, relativamente, frequente nei primi tempi, quando ancora la diagnosi della varietà mieloide era resa difficile dalla insufficienza della tecnica ematologica.

Essa si appalesa clinicamente più di frequente sotto la varietà *cranio-oftalmica* — e perciò più spesso nei giovani — ed anche, ma più di rado, sotto le altre varietà tranne quella locale dovuta, almeno secondo le osservazioni sin'ora pubblicate, solo alla forma mieloide.

I. Sistema emo-linfopojetico e sangue. — a) *Midollo* —

L'aspetto normale od emopoietico del midollo è del tutto scomparso e scorgesi, invece, un nuovo tessuto composto, quasi esclusivamente, da grosse cellule mononucleari di varia grandezza, di forma rotondeggiante o, più di rado, irregolare, con grosso nucleo rotondo che assume intensamente i colori basici, e tenue alone protoplasmatico acidofilo; talvolta il nucleo può anche assumere aspetto informe e sembrar, quasi, formato da vari nuclei fusi assieme o, più probabilmente, da un nucleo unico in cariocinesi atipica od anche, in pienosi. Fra tali elementi che rispondono a tutte le note morfologiche e microchimiche delle cellule linfoidei osservansi scarsi polinucleari granulosi e, raramente, anche gli altri elementi del midollo osseo nel quale possono trovarsi abbondantissimi i cristalli di Charcot-Leyden (Banti).

Un sottile reticolo connettivale — che solo speciali metodi mettono bene in evidenza — sostiene questa abnorme proliferazione linfoide la quale si fa strada attraverso l'osso — usurandolo o provocando alla periferia processi di osteite condensante — e giunge nel periostio ove si sviluppa rigogliosamente formando delle placche diffuse o grosse masse neoplastiche verdi. Le quali presentano anch'esse una fine tessitura linfoide e son costituite da un reticolo connettivale, più o meno abbondante ed atipico,

fra le cui maglie si annidano gli elementi linfoidi di varia grandezza disposti sia molto irregolarmente sia, talvolta, in cordoni dovuti ad uno speciale adattamento dello stroma. Nello interno della neoplasia i vasi sono anch'essi infiltrati, spesso obliterati, molte volte usurati; in alcuni casi predomina un grande sviluppo di vasi sanguigni e linfatici neoformati.

Queste masse neoplastiche periostali — nelle quali si scorgono spesso focolai necrotici e caseosi — hanno grande tendenza a diffondersi nei tessuti vicini onde i connettivi, i muscoli e, più di rado, le guaine nervose, non tardano a mostrarsi infiltrati degli elementi neoplastici che si sostituiscono al tessuto normale.

b) Sistema linfatico — Tutte le varie fasi, delle linfadenie semplici, delle linfadenie sarcomatose e delle linfosarcomatosi possono anche qui riscontrarsi nei gangli linfatici. Sul principio, quando la glandola è ancor poco tumefatta nè presenta colorazione verdastra, si osservano in essa semplici fatti iperplastici: dilatazione dei seni che si mostrano riempiti di vari elementi — a preferenza mononucleari — forte proliferazione di linfociti ed anche di plasma cellule. In uno stato più avanzato, la normale struttura glandolare va sempre più desaparendo e si rende difficile il riconoscere i vari elementi di esso perchè un nuovo tessuto linfodenoide con struttura più o meno atipica comincia ad infiltrarsi ed a rendere tutto uniforme. In questo stadio (linfadenico semplice) però, la capsula rimane ancora integra e le ghiandole restano relativamente libere l'una dall'altra.

Più tardi, in uno stadio più avanzato (linfadenia sarcomatosa) la struttura linfatica va sempre più desaparendo e la capsula presenta numerose infiltrazioni linfoidi, finchè in un ultimo periodo (linfosarcomatoso) un tessuto linfodenoide in gran parte atipico e ricco di pigmento verde in tutto simile a quello già descritto nei tumori ossei, sostituisce completamente l'antica glandola, invade la capsula ed il connettivo pericapsulare inchiodando le glandole, tortemente ingrossate, l'una all'altra e formando delle grosse masse, nel cui centro possono anche riscontrarsi focolai necrotici o caseosi. Nè è raro che, lesioni tubercolari si associno a quelle già descritte.

Processi identici si riscontrano *nella milza* onde, dalle lievi

infiltrazioni che giungono nel parenchima seguendo le guaine perivascolari, si giunge agli infiltramenti diffusi che disgregano i corpuscoli di Malpighi, e rendono uniforme l'organo annullandone la normale struttura.

Tali infiltramenti possono riscontrarsi anche nel timo e a preferenza nel connettivo perilobulare (Paviot e Gallois) e diffondersi, talvolta, al punto che la struttura lobulare sparisce completamente (Weinberger) ed un tessuto uniforme, linfoadenoidale sostituisce l'organo di cui, qualche raro corpuscolo di Hassal permette il riconoscimento.

c) *Sangue* — Già dai primi momenti, quando ancora può del tutto far difetto la sindrome leucemica, compaiono in queste le note di grave oligocitemia ed oligocromemia al punto che le emasie possono discendere a meno di 1 milione e l'emoglobina al 10-15 %.

Con l'avanzarsi del male, e talora solo verso la fine, compare quasi sempre lo stato leucemico a tipo linfocitico. Elementi linfocitici di varia grandezza dalle piccole cellule a nucleo molto colorato a cellule più grandi con nucleo anch'esso ipercromico e che, quasi sempre, trovansi in maggior numero, a grossi elementi con nucleo appena tinto da colori basici e con protoplasma che può essere poco visibile o, talvolta, molto abbondante (forme che si assomigliano moltissimo ai mieloblasti), possono raggiungere il 70, 80, 95 % della formola leucocitaria, mentre sono enormemente diminuiti i polinucleari neutrofili, divengono rari gli eosinofili e mancano, quasi sempre, i metabasofili. Non sempre appaiono né, quasi mai, raggiungono cifre elevate, gli ematoblasti.

Solo eccezionalmente in qualche caso di cloroma cronico, si è visto mancare lo stato leucemico e, talvolta, sostituire da polinucleosi più o meno spiccata; ma non di rado, però, nelle forme acute, le modificazioni del sangue son così poco spiccate o caratteristiche che il lieve aumento dei linfociti a spese dei polinucleari non è sufficiente a distogliere l'attenzione dalla grave sindrome anemica ed a richiamarla sulla probabile leucemia linfatica, in tali casi, in vero, appena accennata.

II. **Apparati e sistemi** — a) *Apparato digerente* — Di questo è il tessuto linfoide che mostrasi maggiormente predisposto agli infiltramenti neoplastici i quali nella bocca, sulla volta palatina,

nel faringe, sulle amigdale posson dare estese ulcerazioni, approfondirsi nei tessuti sottomucosi e giungere sino all'ulcerazione ed alla gangrena. E così pure, nello stomaco e nell'intestino, i centri linfoidi presentano, non di rado, infiltramenti neoplastici che perforano talvolta la tunica muscolare e giungono sino alla sierosa.

Nel *fegato* si scorgono infiltramenti circoscritti a guisa di linfomi che prediligono gli spazi porto-biliari e mostrano, anche essi, un parenchima composto di linfociti ed uno stroma connettivale più o meno evidente.

Spesso si hanno anche infiltramenti diffusi di tutto il sistema capillare intralobulare onde i capillari appaiono dilatati e zaffati di linociti e le cellule epatiche presentano note evidenti di atrofia e, quasi sempre, di degenerazione grassa.

Anche il *pancreas* partecipa al processo presentando infiltramenti in vario modo diffusi visibili, talvolta, anche ad occhio nudo, per la caratteristica colorazione. In qualche caso, l'infiltrazione è così intensa che la struttura dell'organo scompare quasi del tutto e vien sostituita da un tessuto linfoide fra cui si notano gruppi di elementi glandulari sotto forma di blocchi granulosi che non sempre bastano a far riconoscere il pancreas.

Nelle *ghiandole salivari*, al pari del pancreas, possono osservarsi specifici infiltramenti sia diffusi che nodulari.

b) *Apparato respiratorio* — Come s'è già accennato macroscopicamente, le *pleure* posson esser sede di infiltramenti diffusi, spesso notevoli come, a mo' d'esempio, nel caso di Ravot in cui « la pleura viscerale e parietale erano ispessite e saldate in modo da formare un guscio spesso, costituito da un reticolo connettivale nelle cui maglie notavansi isolotti linfocitari di grandezza varia a seconda del sito ». E tale intensa infiltrazione, continuavasi pure, nei muscoli intercostali e nel diaframma.

Noi *polmoni* gli infiltramenti linfoidi, spesso molto accentuati nelle glandole dell'ilo, possono approfondirsi nel parenchima, sia sotto forma di cilindri neoplastici circondanti i bronchi od i vasi sia come noduli disseminati e più o meno numerosi.

c) *Apparato circolatorio* — Oltre agli ammassi epicardici ed endocardici, su mentovati, che presentano, per lo più, la caratteristica colorazione verde e struttura linfoide è degno di nota

l' infiltramento della parete dei piccoli vasi , massime di quelli inglobati nella massa neoplastica, che arrestasi per lo più nell' avventizia ma può anche talvolta, approfondirsi sino all' endotelio ed usurarlo. I vasi più grossi restano, anche in tali condizioni , relativamente integri e presentano, solo, fatti di compressione.

d) *Apparato uro-genitale* — A prescindere dai soliti fatti infiammatori e degenerativi i reni possono, talvolta, non presentare alcun infiltramento, tal' altra presentarne in tutti i punti ma, specialmente, al disotto della capsula. In qualche caso, nelle grosse cellule secretive dei tuboli contorti , si sono osservate fini granulazioni giallo-verdastre, molto probabilmente della stessa natura cloromatosa , e che vengono eliminate per la via renale. Nell'urina, infatti, oltre alle solite note di nefrite, può anche riscontrarsi una spiccata colorazione giallo verdastra (Jacobaeus) di cui sarebbe illogico negare le relazioni con la sostanza cloromatosa.

Negli ureteri e nella vescica , tranne qualche infiltramento linfoide, non si nota, di solito, altro di anormale.

e) *Sistema glandolare endo-crino* — Come s' è già detto nella anatomia macroscopica, noduli cloromatosi ed ispessimenti diffusi colorati in verdastro possono trovarsi alla superficie ed all' interno della tiroide, dei surreni , provocare fenomeni degenerativi per compressione e sostituirsi , in parte al tessuto sano.

f) *Sistema neuro-muscolare* — Solo le guaine nervose si lasciano infiltrare dal tessuto linfo-sarcomatoso il quale, per compressione, può apportare anche dei seri disturbi sensitivi o motori. Il sistema muscolare, all' opposto , è uno dei meno resistenti all' infiltrazione neoplastica la quale si insinua fra le fibre muscolari provocando fenomeni di degenerazione ed atrofia ed, infine, sostituendosi completamente ad esse.

g) *Cute ed annessi* — Si è già descritto innanzi le varie alterazioni che l' infiltrazione cloromatosa può indurre nella cute e nella glandola mammaria onde è superfluo ripeterle qui.

Casuistica

Non sarà opera vana, per lo studioso, raccogliere tutti i casi bene accertati di cloromi linfoidi sparsi nella letteratura e darne qui un breve sunto. Altrettanto sarà fatto, in seguito, per i cloromi mieloidi tralasciando le forme dubbie e qualcuna che, per mancanza di tempo, non ci è stato possibile di riscontrare sul testo originale.

Osserv. I. — (Hoering 1891).

Ragazzo di anni 6, rachitico, malaticcio da qualche anno, il quale comincia ad avvertire dolori agli orecchi con gonfiori retroauricolari e sordità ed, in seguito, tumefazione frontale ed aumento di tutta la sfera cranica, esoftalmo e, dopo 5-6 mesi, forte ipertrofia delle glandole cervicali e febbre intensa che in pochi giorni lo conduce a morte.

La *diagnosi clinica* fu di tumore maligno intracranico di origine ossea o pachimeningitica con atrofia del cervello.

Alla *autopsia* si riscontrarono tumefazioni accentuate, massime in corrispondenza del lobo temporale destro, dure o di colorito verde; duramadre ricoverta da numerosi e piccoli focolai di tessuto identico, che circondano la meninge media ma risparmiano completamente il cervello il quale presenta solo disturbi da compressione. Tumefazioni verdastre sullo scheletro del naso, numerosi nodoli sulle apofisi mastoidei e agli angoli mascellari; gangli cervicali e bronchiali molto ingrossati e fortemente pigmentati; ispessimenti giallo verdastri sulla volta palatina e sulla parete posteriore del faringe; noduli neoplastici sulla pleura e sul polmone destro e grosse masse neoformate nel mediastino posteriore e nei tessuti prevertebrali. Degli organi toracici, solo il cuore rimane risparmiato giacchè la carotide e la giugulare d'ambo i lati trovansi inglobata dal tumore; inoltre in corrispondenza della parotide si notano ispessimenti neoplastici colorati in verde e noduli della stessa natura nella glandola sottomascellare e finanche nelle fosse nasali che ne restano riempite quasi completamente. Nell'addome si notano numerosissime glandole ipertrofiche e colorate in verde, infiltramenti nei reni e depositi verdastri sulla capsula epatica che presentasi anche ispessita.

Macroscopicamente tali tumori mostrano al taglio una superficie liscia, non molto ricca di succo, uniformemente verdastra che assume, dopo qualche giorno, un color grigio sporco.

Istologicamente presentano un finissimo stroma reticolare di connettivo ed un parenchima ricchissimo di cellule per la maggior parte linfociti onde all'A. sembra evidente trattarsi di un tumore linfomatoso che ei chiama *clorolinfoma*.

Il pigmento verde non dava le reazioni del sangue e si impregnava in nero con l'acido osmico al pari dei grassi.

Osserv. II. — (Dock 1893).

Trattasi d' un giovanetto sui 15 anni di buona salute e privo affatto di antecedenti familiari il quale, senza alcuna causa palese, comincia a soffrire di anemia e di dolori oculari; sintomi che andarono rapidamente aggravandosi ed ai quali non tardarono ad aggiungersi esoftalmo, epistassi, sordità e vertigini ed, in seguito anche, masse neoplastiche, dure, immobili al disopra dei bulbi oculari ed anche nelle regioni temporali. Vi era ipertrofia della milza e leggera della tiroide; all' esame del sangue si notavano 3,150000 g. r., 743,000 c. b. — di cui la maggior parte linfociti — pochi polinucleari, qualche normoblasto e assenza di eosinofili e mielociti. L'inferno muore dopo 3 mesi e mezzo dall' inizio del male, con diagnosi clinica di leucemia.

All' Autopsia: grosse masse verdastre nelle cavità orbitarie infiltranti i muscoli temporali il pericranio e la pachimeninge, risparmiando completamente il cervello; periostio sternale e dalla colonna vertebrale ispessito e con depositi verdastri; noduli neoplastici cloromatosi nel timo, sull' orecchietta sinistra al disotto della pleura, nella milza, fegato, rene, pancreas; gangli mesenterici ingrossati. *Istologicamente* i tumori — che aveano una consistenza elastica nell' orbita, cartilaginea sulla colonna vertebrale e gelatinosa nel canale rachidiano — eran formati da cellule rotonde, mononucleate simili ai linfociti e da un delicato stroma reticolare molto ricco di vasi. Nelle cellule dei tuboli renali si notavano fini e brillanti granulazioni giallo-verdastre dall'A. interpretate come pigmento grassoso.

Osserv. III. — (Pavio e Gallois 1896).

Fanciullo di anni 8 debole ed anemico ma senza antecedenti

morbosi. Apre la scena l'emeralopsia cui, dopo qualche mese, seguono esoftalmo considerevole, sordità quasi completa e scolo di pus verdastro dall'orecchio sinistro, sonnolenza continua e violenta cefalea ed infine, tumefazione dell'apparato glandolare, comparsa di due tumori nelle fosse temporali e, dopo sei mesi dall'inizio, morte. L'esame del sangue rivelava una enorme diminuzione degli eritrociti.

Anatomicamente il midollo osseo presentavasi verdastro, il periostio delle pareti orbitali era invaso da masse verdastre che formavano anche delle grosse striscie sulla duramadre e dei depositi nei seni e sui vasi centrali ed in molte ossa del cranio; ispessimenti ed infiltrazioni verdastre sulle ossa iliache, grossa piastra neoplastica lungo la faccia posteriore dello sterno ed un nodulo claromatoso sulla I costola sinistra. Sistema linfatico ipertrofico e pigmentato; infiltramento dei gangli dell'ilo del fegato e testa del pancreas; iperplasia delle placche di Pajet ed infiltramento della amigdala sinistra; gangli mesenterici molto ingrossati, molli, violacei. Sui reni macchie verdastre e noduli nell'interno di essi, nel polmone destro e sulla faccia superiore del diaframma. La vena porta e l'arteria splenica sono circondati da ammassi neoplastici.

Il *reperto istologico* delle masse neoformate presenta una tessitura reticolare nelle cui maglie si contengono numerose piccole cellule rotonde con grosso nucleo simili a linfociti, i quali si dispongono pure a mò di striscie nel fegato a preferenza negli spazi portalì. In presenza di tintura di guaiaco il tumore acquista un color bleu che in seguito diveniva verde giallastro; con la para-fenilendiamina acquistava un tono viola intenso che spariva dopo pochi minuti.

Osserv. IV. — (Paviot e Fayolle 1897).

Bambino di 10 mesi ammalato sin dalla nascita il quale viene ammesso in Clinica ove riscontransi forte anemia generale, ipertrofia del fegato e della milza, ingrossamento dei gangli inguinali, ascellari e cervicali ed a preferenza di quelli retro-auricolari, tumefazione profonda delle due fosse temporali. L'esame del sangue rivelava leucocitosi e quello dell'urine aumento di urati; le condizioni andarono gradatamente peggiorando; comparvero vomiti, febbre elevata e, dopo poco più d'un mese dall'ammissione in Clinica, l'ammalato venne a morte.

All' *autopsia* il midollo di tutte le ossa lunghe, corte, piatte, appare trasformato in una massa purulenta di color spiccatamente verdastro; le glandole linfatiche, fortemente ipertrofiche presentano al taglio tinta verdastra; il pancreas è quasi del tutto scomparso in una massa cloromatosa verde che si estende anche sul fegato sotto forma di strisce e vi penetra con la capsola di Glisson.

Nel rene, son profondamente colorate in verde le piramidi di Malpighi ma risparmiata la s. corticale; similmente rimangono incolumi la milza ed il cuore nè si osserva alcuna lesione sul periostio del cranio e delle volte orbitarie.

Non fu praticato l' esame istologico onde non è possibile, attribuire questo caso con sicurezza alle forme linfoidi o mieloidi di cloroma.

Osserv. V. — (Rosenblath e Risel 1901).

Giovanetto di anni 15 il quale, dopo un paio di mesi di dolore alla coscia destra, cominciò a presentare esoftalmo destro, forte pallore e debolezza ed ingorgo dei gangli cervicali; in seguito punti dolorosi lungo lo sciatico anche di destra ed emorragie sottocutanee nell' arto, esoftalmo pronunciatissimo— onde fu mestieri enucleare l' occhio e scovrire, nel fondo dell'orbita un grosso tumore duro—cefalea intensa ed apatia pronunciata, epistassi grave e larga macchia emorragica attorno al foro lagrimale sinistro, paralisi facciale dello stesso lato, ed in ultimo febbre (38.5) e morte. Come i gangli, anche la milza era alquanto ipertrofica; il sangue, quasi normale su in principio, presentava negli ultimi giorni intensa leucemia—300000 c. b. di cui la maggior parte leucociti mononucleari — e fortissima anemia (1,000000 di g. r. con numerosi poichilociti).

L' *autopsia* discovre numerosi tumori verdastri che si iniziano dalla colonna vertebrale — di cui invadono anche il canale—e dalle ossa craniche infiltrandosi nei muscoli e tessuti prevertebrali e sulla duramadre, riempiendo la fossa orbitaria destra, e dando metastasi nel polmone destro. Le glandole sono alquanto ipertrofiche specie quelle mesenteriche che raggiungono un volume enorme; la milza, al contrario è poco tumefatta. Il midollo osseo dell' omero presentasi poltaceo e verdastro.

Istologicamente questo presentasi formato da numerosi mielociti e qualche ematoblasto; i tumori rivelano una tessitura

grossolanamente reticolare nelle cui maglie si contengono numerose cellule rotonde, con scarso alone protoplasmatico e grosso nucleo grande quanto un corpuscolo rosso, le quali, da questa incompleta descrizione, non si saprebbe in verità se classificare fra i grossi linfociti od anche fra i mieloblasti (1).

Osserv. VI. — CASO II. (Roseblath e Risel 1901).

Ragazzo di 8 anni che, una settimana dopo aver ricevuto un colpo sulla testa, comincia a mostrarsi apatico ed a presentare esoftalmo bilaterale ed anemia che si va man mano accentuando sempre più.

Le glandole linfatiche superficiali cominciano a tumefarsi; compaiono numerose petecchie sulle spalle, braccia, natiche; l'esoftalmo si accentua e divengono obbiettivi i sintomi di tumore endocranico; si hanno dolori ossei agli arti inferiori e ripetute epistassi in seguito alle quali, dopo tre mesi di malattia, avviene la morte.

Nel *sangue* vi erano per ogni mm. c. 2.300.000 emasie e 37.000 leucociti.

Similmente alla precedente osservazione, la *necropsia* rivela tumori intraorbitari di color giallo verdastro e masse simili nella fossa naso-faringea di sinistra e lungo la colonna vertebrale, alla parte interna del manubrio dello sterno, all'unione della 2^a e 3^a costola ed attorno al 3^o inferiore della diafisi femorale destra. I gangli cervicali, mesenterici e bronchiali fortemente tumefatti e di color verde; due di questi ultimi con centro caseificato. Un piccolo tumore, con centro egualmente caseificato, si nota nel lobo superiore del polmone sinistro. Il midollo osseo è rosso e piuttosto molle ed *istologicamente* risulta di mielociti, questa cellula gigante e scarsi corpuscoli rossi nucleati. I tumori e le masse neoplastiche hanno l'aspetto di quelli già descritti nel caso precedente e Rosenblath li considera come clorolinfosarcomi, solo per lo speciale colorito differenti dagli ordinari linfo-sarcomi.

(1) Non m'è riuscito di poter leggere il lavoro originale e le scarse notizie ricavate dai referati, non autorizzano ad alcuna discussione.

Del resto, anche altri casi qui descritti, andrebbero, forse, annoverati fra i cloromi mieloidi, per quanto possa inferirsi dalle incomplete e non sempre esatte indagini istologiche ed ematologiche.

Osserv. VII. — (Melville-Dunlop 1902).

Ragazzo di anni 5 il quale sofferse di pertosse a 6 mesi e di morbillo a 3 anni e, spesso, di ecchimosi cutanee non sempre in relazione con cause evidenti. Nel maggio del 1901 comincia a presentare intensa anemia e, dopo una forte causa reumatizzante, febbre con brividi, cefalea e in seguito dimagrimento, anemia, insonnia ecc. Nella metà di agosto compare l' esoftalmo; in ottobre accesso del cuoio capelluto, albuminuria e qualche po' di febbre. Frattanto tutti i sintomi generali si accentuano e l' esoftalmo diviene molto più pronunziato; i gangli linfatici si ipertrofizzano e compaiono masse dure porporine sul palato, altre sul mascellare di destra, sulle tempie, nelle orbite; masse le quali, nei principi di novembre compaiono all' esterno sotto forma di masse verdastre, ed infine, il 16 si ha la morte per cachessia. Gli *esami di sangue* alla distanza di un mese davano: Hb. 32-12%, G. R. 1.800.000-815.000 con qualche ematoblasto, C. B. 23,500-123.000 di cui il 73% di linfociti, 17% di polinucleari e 50% di mielociti.

All' *autopsia* si riscontrarono le gengive molli, verdastre e la volta palatina, le amigdale, la faringe invase da masse e depositi cloromatosi i quali si notano pure sulla faccia interna del periostio, sulle coste e sulla colonna vertebrale, sulla calotta cranica, nei seni della base circondanti i nervi ottici ed i globi oculari, sulla duramadre ed infine piccoli noduli o macchie verdastre alla base dei ventricoli cardiaci e nei reni. L' apparato glandolare è tumefatto da pertutto ed i follicoli intestinali e qualche glandola della testa del pancreas di color verde. Del medesimo colore è anche il tessuto spongioso delle ossa.

Istologicamente la neoplasia risultava da numerosi grossi linfociti contenenti granulazioni grassose, rinserrati in un reticolo connettivale piuttosto spesso.

Osserv. VIII. — (Sutherland 1902).

Ragazzo di circa sei anni nella cui anamnesi si notano una otite suppurata, la pertosse ed il morbillo. La malattia si inizia con piccole tumefazioni preauricolari, dolorose—accompagnate da diminuzione dell'udito—le quali andarono progressivamente crescendo nel mentre comparvero tumori duri e grossi sulle fosse temporali, sulla guancia diritta, sulla volta del palato, edema

delle palpebre, retinite edematosa, milza e glandole ipertrofiche ed in ultimo, profondo dimagrimento, forte cefalea, febbre alta e morte dopo un paio di mesi dal cominciamento del male. Lo esame del sangue rivelava oligocitemia (2.200.000 emasie) con leucocitosi.

Alla *necropsia* si rinvennero anche tumori delle orbite con esoftalmo più pronunciato a destra; il tumore genuino sembrava originarsi dalla glandola mascellare; le glandole linfatiche del collo e le amigdale erano ipertrofiche come pure la parotide, e tutte presentavano una colorazione verdastra. La quale si osservava anche nella diploe, nei seni, sulle ossa temporali, sullo sterno ed in varie parti del mediastino sotto forma di depositi o di noduli neoplastici riscontrabili anche sulla milza — enormemente ingrossata — sul fegato, sui reni, sull'appendice renale, sulla vescica e retto ed in tutto il sistema linfatico e sulle ossa.

L'*esame microscopico* rivelava che l'intima struttura di questi tumori risultava da grandi cellule mononucleari eguali ai grandi linfociti che s'erano anche riscontrati all'esame del sangue.

Osserv. IX. — (Hichens 1903).

Fanciullo di 4 anni senza antecedenti anamnestici degni di nota il quale, di botto, presenta paralisi facciale sinistra accompagnata da dolori cefalici onde, dopo 15 giorni di sofferenze, si decide ad entrare in clinica. Quivi si notano anemia, febbre non troppo elevata, dolore all'orecchio destro con grave diminuzione dell'udito, tumefazione non spiccata nella fossa temporale destra e qualche petecchia. Dopo 12 giorni dell'ammissione in Clinica, senza che i sintomi generali e locali avessero avuto il tempo di accentuarsi, l'infermo morì rapidamente in seguito ad abbondante epistassi, nè si ebbe il tempo di praticare alcuna analisi di sangue nè di pensare alla vera diagnosi.

All'*autopsia* si riscontrano piccole masse neoplastiche di color verdastro nelle cavità orbitarie ma niente di particolare nel cervello e nelle meningi e neppure nell'apparato pleuro-pulmonale e cardiaco. Ammassi neoplastici pigmentati e noduli si osservano pure sul fegato, sui reni, sul pancreas e, appena iniziali, sul muscolo temporale destro.

Istologicamente questi ammassi risultavano di numerosi piccoli linfociti tenuti assieme da uno scarsissimo stroma connettivale, in qualche punto, del tutto assente. Notavasi anche fra

le cellule, una sostanza chiara, trasparente, amorfa che conferiva al tessuto l'aspetto d'un mixosarcoma iniziale. Il sistema osseo midollare non venne esaminato.

Osserv. X. — (Kauffmann 1907).

Giovane di 23 anni immune da antecedenti ereditari e personali, il quale comincia a presentare anemia e stanchezza che vanno sempre più accentuandosi nel mentre le ghiandole linfatiche o la milza si iperplasizzano e nel sangue si rendono sempre più manifeste le note di grave anemia.

L'*esame necroscopico* mise in evidenza una placca di color verdastro sul periostio della tibia che approfondivasi nell'osso; ghiandole linfatiche periaortiche ed all'ilo del polmone ingrossate e di color verde; da queste ultime l'infiltramento cloromatoso si approfondiva nel polmone seguendo le guaine dei vasi. La milza era molto tumida, di color rosso pallido e nei reni si notavano anche piccoli noduli cloromatosi.

Istologicamente i tumori presentavano una struttura linfoide, analoga a quella del linfosarcoma onde l'Autore avvicina il cloroma più a questo che alla leucemia.

Osserv. XI. — (Weinberg 1907).

Giovanetto di anni 15 il quale, dopo una scarlattina sofferta comincia a dimagrire e—dopo 5-6 mesi — a presentare perdita dell'appetito, dolori diffusi alla colonna vertebrale, diminuzione dell'udito e della vista, paralisi facciale, macchie di porpora ed epistassi. Eravi accentuata aligocitemia ed oligocromemia e la formola leucocitaria in due analisi di sangue dava: linfociti grandi 76-70 %, medi 10-15 %, piccoli 10 %, neutrogranulociti 27 %. Le condizioni dello infermo andarono rapidamente aggravandosi e, dopo un paio di mesi dall'inizio dei suoi disturbi avvenne la morte.

L'*autopsia* rivelò una anemia fortissima con degenerazione grassa del cuore, fegato e reni; macchie e noduli cloromatosi in gran numero sulla duramadre ove notavansi pure emorragie estese: emorragie e macchie pigmentate sulle meningi, sull'epicardio, sui polmoni e sulle pleure; numerosi noduli cloromatosi sulla faccia esterna del pericardio, sullo stomaco e sulla vescica; tumori della colonna vertebrale con compressione sul midollo ed infiltrazioni cloromatose in corrispondenza della milza, reni, fegato ed alla radice dei polmoni.

All' *esame microscopico* del m. osseo, gli elementi mieloidi normali son quasi scomparsi del tutto e sostituiti dalle grosse cellule mononucleari che già s' eran osservate nel sangue; le stesse cellule di varia grandezza, trattenute da un reticolo connettivale più o meno abbondante formano la tessitura dei gangli cloromatosi e degli ammassi e noduli neoplastici in cui si osservano estesi focolai necrotici.

Osserv. XII. — (Caso I Fabian 1908).

Donna di anni 45, senza antecedenti ereditari ma sempre anemica ed estenuata, si ammalò il 4 agosto 1906 di febbre con dolore ed arrossamento di gola, albumina e cilindri nella urina e rumore sistolico sul cuore. Il 25 entra all'ospedale ove si constata anemia, e debolezza che si andarono sempre più accentuando nel mentre la milza aumentava di volume, comparivano dei piccoli nodi disseminati in vari punti della cute ed emorragia delle tonsille sino a che l' inferma si spense il 20 dicembre. L' *esame del sangue* praticato il 3 novembre ed il 18 dicembre dimostra chiaramente il rapido progresso dell'anemia: Em. 45-16, Erit. 3,360000 - 800000, Leuc. 8000-220-000 di cui piccoli e medi linfociti 14-35 %, grossi mononucleari con nucleo a forma di fava e protoplasma non granuloso 73-61 %, polinucleari neutrofilii 13-4 %.

La *diagnosi anatomica* fu di: Cloroleucemia - Iperplasia del timo della g. sottomascellare e delle g. linfatiche mesenteriali. Midollo osseo grigio rossastro anche nella diafisi femorale. Nodi multipli, cloromatosi nella cute e nei reni con infiltramento del cieco e necrosi della mucosa. Iperplasia dei follicoli linfatici del faringe, epiglot. ileo, vescica e fegato. Gravissima anemia generale con emosiderosi e deg. grassa centro-acinale del fegato e metamorf. grassosa del cuore e dei reni. Edema polmonale. Petecchie subpleurorali e subepicardiali. Struma colloide.

Istologicamente il pigmento non era rilevabile nei preparati a fresco nè si impregnava affatto col Sudan III. I tumori ed i noduli cloromatosi erano formati quasi esclusivamente da grosse cellule mononucleari con protoplasma non granuloso e da uno stroma connettivale, non sempre molto evidente.

Osserv. XIII. — (Ravot (1908).

Giovane di 24 anni, con antecedenti ereditari di tubercolosi,

ma vissuto sempre in buona salute si ammala di pleurite destra per cui entra all'Ospedale ove si notano considerevole ispessimento della pleura destra—forse tubercolare—ma non febbre, dispnea ed in seguito micropoliadenopatia al lato destro del torace e sotto la clavicola onde sorge il sospetto di un tumore. Infatti le condizioni generali e locali peggiorano rapidamente; i gangli linfatici si ingrossano; la zona di ottusità pleurica aumenta fortemente avanti ed indietro, la dispnea diviene imponente ed il polso frequentissimo, e, dopo un mese dalla entrata in clinica, l'infermo soccombe per asfissia. Allo esame del sangue si notarono 3,926,000 glob. rossi e 26350 bianchi.

L'*autopsia* non rivela lesioni molto interessanti della cavità addominale tranne forte aumento di volume e colorazione verdastra dei gangli mesenterici, di cui esiste un forte ammasso nella concavità del duodeno, ipertrofia del fegato e della milza, piccolo nodulo cloromatoso sul rene, assenza di ascite, infiltramenti delle ovaie.

Interessantissimo è il reperto toracico. Già nei muscoli della parete si osservano noduli verdastri e le glandole clavicolari ed ascellari sono grandi e verdi. All'apertura si osserva un grosso tumore che occupa interamente il mediastino inglobando tutti gli organi contenutivi e fa corpo col polmone destro—di cui la pleura è trasformata, in tutta la sua estensione, in un guscio lardaceo, ispessito nell'interno del quale vi è un essudato gelatiniforme giallastro—e con lo sterno donde sembra che la neoplasia si sia originata. Il polmone sinistro è quasi normale; vi è pericardite e sul cuore si nota qualche piccolo nucleo cloromatoso.

Istologicamente i tumori risultano da un fine reticolo connettivale, adenoideo contenente cellule mononucleari linfoidi di varia grandezza. Le linfoglandole hanno perduto la loro struttura e si presentano uniformemente stivate da cellule linfoidi e tale aspetto si osserva anche nel midollo osseo di cui, gli elementi normali ed il grasso sono quasi del tutto scomparsi a livello dello sterno. Nel fegato si notano linfomi neoplastici negli spazi porta e presenza di numerosi linfociti nei capillari; nei reni niente di anormale.

Osserv. XIV. — (Caso II. Steinhaus 1909).

Uomo di 28 anni nella cui anamnesi remota si ricordano fa-

cili e ripetute epistassi ed in quella prossima il tifo con ascesso faringeo. La grave malattia si è iniziata con indebolimento dell'udito, vertigini ed esoftalmo bilaterale, cui non tardarono a seguire emorragie boccali, rettali e congiuntivali, tumefazioni al braccio sinistro, febbre e — dopo appena 12 giorni dallo inizio del male — temperatura di 39° continua, pronunciato esoftalmo, ulcerazioni della mucosa boccale, tumore e nodi piatti nelle regioni sottoaccipitale ed a sinistra dello sterno, sulle coste, sul braccio sinistro, alle gambe; porpora emorragica diffusa a tutta la persona ed ematuria, ed infine dopo pochi giorni, morte. La milza era poco tumefatta e nel sangue si contavano 2 milioni di emasie con 80,000 leucociti di cui il 91 % di linfociti.

All' *autopsia* si osservò una grossa piastra verdastra spessa 1 cent. aderente allo sterno; tumori verdastri sulle articolazioni condro-sternali e sulla faccia posteriore dello sterno ed ai due lati della colonna vertebrale con infiltrazioni del connettivo e dei muscoli adiacenti; sulla faccia esterna delle ossa craniche usuranti l'intero osso e penetranti nella cavità cranica con infiltramenti sulla dura madre. Il midollo osseo è rosso grigiastro, consistente; nei muscoli del braccio sinistro vi è inspessimento ed infiltrazione siero-emorragica. Tumori verdi tappezzano le ossa orbitarie e spingono in fuori i bulbi; nelle pleure e nel pericardio si riscontra liquido ematico; il timo è completamente atrofico ma la milza ed il fegato sono ingranditi e nel rene si trovano vari noduli verdastri.

Istologicamente i tumori erano formati da uno stroma connettivale fibrillare fra le cui maglie erano contenute cellule con grosso nucleo omogeneo e scarso protoplasma basofilo del tutto simili ai grossi linfociti. Nelle glandole linfatiche ingrossate e nella milza si notava l'istessa struttura linfosarcomatosa.

B — CLOROMIELOSARCOMATOSI

Tale varietà, messa per la prima volta in evidenza dal Türk nel 1903 ed estremamente rara in sul principio, è divenuta, man mano, sempre più frequente poi che la moderna tecnica ematologica ha permesso di differenziare e distinguere più agevolmente i diversi componenti morfologici del sangue. È molto probabile,

quindi, che la scarshezza di osservazioni nei tempi andati sia stata solo relativa ai metodi di indagine i quali non permettevano di differenziare questi vari elementi onde il mieloblasta, a protoplasma basofilo ed omogeneo, veniva facilmente scambiato col grosso linfocita, ed una forma squisitamente mieloide veniva descritta, invece, fra quelle linfoidi. Tale supposizione è, inoltre, avvalorata dal fatto, doloroso a constatarsi, che anche oggi, in cui gli svariati metodi di tecnica permettono di differenziare quasi sempre agevolmente queste due forme, si continui, talvolta, in detta confusione.

Anche clinicamente, come s'è già accennato, posson correre notevoli differenze fra la varietà linfoide e la mieloide del cloroma; così, ad esempio, mentre la forma cranio-oftalmica è quasi specifica della prima e preferisce l'età giovane, la forma locale, cutaneo-mucosa, invece si riscontra solo nella età adulta ed è legata alla seconda varietà; ma, del resto, tali distinzioni sono alquanto superflue in pratica in cui le due varietà raggiungono entrambe rapidamente l'esito letale ed anche la semplice diagnosi di cloroma sfugge molto spesso alla diagnosi clinica.

I. Sistema emo - linfopojetico e sangue. — a) Midollo — Sia diffusamente che in modo circoscritto—onde di frequente non rivela ad una superficiale autopsia— questo presentasi verdognolo, aumentato di consistenza o, talvolta, anche diminuito, ed al microscopio si osserva un enorme aumento delle cellule mieloidi, spesso fortemente stivate fra di loro, ed una relativa diminuzione degli elementi della serie linfoide ed emoglobinica, assieme con un reticolo connettivale poco abbondante e non sempre, perciò, bene evidente (Fig. 5^a). Degli elementi mieloidi prevalgono i mieloblasti ed i mielociti neutrofilii (Fig. 6^a) e son scarsi e talvolta rari quelli acidofili e le mastzellen; tuttavia in qualche caso (Jacobaens, Fabian, Paulicek, ecc.) riscontransi anche numerosi eosinofili (Fig. 3^a) e non rare cellule giganti. Scarsi sono anche gli elementi immaturi della serie emoglobinica (normo e megaloblasti) e poca importanza assume in tali casi il tessuto linfoide. In qualche caso abbondano le forme mielogene di passaggio e quelle atipiche, difficili od impossibili a classificarsi, e che ne rendono arduo lo studio istopatologico e danno adito alle più svariate interpretazioni sulla natura e genesi degli elementi del sangue, non sempre, in vero, molto giuste

e felici. In altri prevalgono le lesioni vasali sotto forma di ispessimenti della parete ed infiltramenti mieloidi, talvolta molto cospicui, dell'avventizia (Jacobaeus) onde sembrerebbe che le cellule neoplastiche si originassero direttamente da quelle avventiziali (Fabian). Dal midollo il processo cloromatoso si estende, e talora con estrema e maligna rapidità, all'osso usurandolo e provocando fenomeni di decalcificazione, di metaplasia fibrosa (Fig. 4^a) per cui esso diviene fragilissimo, ed al periostio sul quale forma, — come già nella varietà linfoide — depositi verdastri che presentano la medesima struttura e le stesse caratteristiche del tessuto midollare. Sono anche frequenti, in esso, i cristalli di Charcot-Neumann.

b) Anche qui, le *glandole*, la *milza*, la *tunica adenoidea dell'intestino*, l'*apparato linfoide della bocca*, il *timo*, ecc. possono presentarsi notevolmente iperplastici e talvolta gravemente offesi. In qualche caso, però, l'iperplasia spleno-ganglionare può esser assente (Steinhaus) e la diagnosi clinica rendersi ancor più oscura. Solo nei casi poco avanzati e nelle parti ove il processo è all'inizio, è possibile di riconoscere la struttura della milza e delle linfoglandole la quale dispare gradatamente a misura che un nuovo tessuto mieloido, costituito dagli elementi già descritti, invade metastaticamente l'organo trasformandone la tessitura linfoide in mieloido ed annullando quasi del tutto il tessuto primitivo normale (Fig. 6^a e 7^a).

Da tale infiltramento, il reticolo resta quasi sempre diradato nè è raro, riscontrare edema. Talvolta (casi di Port e Schutz, Weinberg, ecc.) possono riscontrarsi nelle glandole e nella milza estese associazioni tubercolari con tutti i loro attributi, ma ciò non s'è ancora osservato nel m. osseo.

c) *Sangue* — In questo sono enormemente aumentate (sino a 360.000, Pope e Reynold, 365.000 Türk) i corpuscoli bianchi e, quasi sempre, estremamente diminuiti (sino ad 800.000) i corpuscoli rossi. Notasi, per lo più, una spiccata leucemia mieloido ricchissima di mielociti e mieloblasti che possono in qualche caso raggiungere il 95 % della formula leucocitaria. Prevalgono i neutromielociti ma possono anche in qualche caso (Jacobaeus, Pope e Reynold) trovarsi anche numerosissimi gli acidofili i quali, d'ordinario sono molto scarsi; son quasi sempre molto

rare anche le mastzellen. I polinucleari si mostrano sempre diminuiti talvolta sino al 2 % (2° caso Jacobaeus); sono anche più piccoli che normalmente e posson esser privi di granulazioni od averle solo rudimentali. Fortemente diminuiti, sino al 14, 8, 2 % sono i linfociti e non è improbabile, a dire di Jacobaeus, che nei casi in cui questi si rinveunero in gran numero (40, 50 %) si siano descritti, quali grossi linfociti, le grandi cellule midollari mononucleari a protoplasma basofilo (mieloblasti). In quasi tutti i casi, ad eccezione di quello di Türk, si riscontrano, sebbene non in gran numero, normo e megaloblasti e talvolta (Jacobaeus) una colorazione verdastra del siero di sangue.

II. **Apparati e sistemi.** — a) *Apparato digerente* — L'infiltramento mieloide può appalesarsi sulle *labbra* (Lazarus e Fleischmann) nella *bocca*, *faringe*, ecc. sotto forma imponente da simulare gravi processi cancrenosi, o l'angina di Ludwig, o il noma ed oscurare del tutto la vera malattia (Jacobaeus, Laz. e Flesch., Paulicek). La mucosa dello *stomaco*, dello *intestino* (Sternberg) possono presentare infiltramenti mieloidi che si approfondano sin nelle tuniche muscolari ed il *fegato* presenta quasi sempre estese e gravi lesioni degenerative, spesso infiltramenti mieloidi, a preferenza perivascolari intorno agli spazi portali, ed in qualche caso (Jacobaeus) anche infiltrazioni parvicellulari. Infiltramenti e noduli mieloidi si osservano non di rado sul pancreas (Pope e Reynold) e nelle ghiandole salivari, i cui parenchimi vengono più o meno estesamente sostituiti dal nuovo tessuto.

b) L'*apparato respiratorio* non isfugge al processo ed, oltre che nella mucosa del naso (Port e Schutz), infiltrazioni più o meno profonde possono riscontrarsi sul laringe, sulle pleure e nei polmoni.

c) Il *sistema cardio-vascolare* offre lesioni sia nell'organo centrale, sotto forma di infiltramenti e noduli cloromatosi sul miocardio e sui due foglietti pericardiali sia, ed ancor più, quali diffusi infiltramenti perivasali. Si è già visto come in qualche caso (Jacobaeus) le pareti vasali presentino cospicue alterazioni infiammatorie e degenerative e grossi depositi di cellule mieloidi, talora atipiche, nell'avventizia, le quali, seguendo il decorso dei vasi si infiltrano negli organi e nei tessuti con una rapidità e

malignità tale che è raro osservare nelle forme linfoidi. Talvolta l'iperplasia avventiziale assume un tipo spiccatamente endotelioide onde Fabian, dallo studio del suo caso, si credette autorizzato ad ammettere l'esistenza di una terza varietà di cloro-leucemia: cioè la forma endotelioide.

d) I soliti infiltramenti e noduli mieloidi non risparmiano alcun tratto dell'*apparato uro-genitale*, e la prostata. (Steinhaus), la vescica (Pope), i reni (Weinberg, Jacobaeus, Steinhaus) si presentano lesi. In questi, può talvolta trovarsi associata la tubercolosi (Port e Schütz).

e) Il sistema *neuro-muscolare* presenta, quasi sempre invaso dal processo ma l'infiltrazione risparmia, sino ad un certo punto, il tessuto nervoso, di cui però infiltra profondamente le guaine e le meningi associandosi spesso ad emorragie. I muscoli, all'opposto, resistono pochissimo all'invasione e nei casi gravi, con forte tendenza espansiva, grosse porzioni di essi si presentano distrutte e completamente sostituite dal tessuto neofornato.

f) *La cute ed i connettivi* si prestano all'infiltramento mioide più spiccatamente che al linfoido il quale, solo in qualche caso, vi si è propagato dalle ghiandole del collo affette. Nel 1° caso di Jacobaeus, la infiltrazione della cute, sotto forma di molteplici noduli cloromatosi, fu rilevante; in altri casi si sono osservati piccoli tumori duri, spostabili, a cute integra e talvolta, anche, macchie grigio-giallastre della cute (Pope e Reynold). Spesso, seguendo le guaine perivascolari l'infiltramento aggredisce il connettivo intorno alle ghiandole, il tessuto vertebrale e nel caso di Jacobaeus non ha neppur risparmiato il tessuto adiposo sottocutaneo ove ha formato, ammassandosi, i tumori già descritti.

Casuistica

Osserv. I. — (Türk 1903).

Uomo di anni 38 di buona salute e senza antecedenti ereditario. Comincia a presentare intensa anemia grande perdita di forze e dopo 3 tre mesi emorragie gengivali, retiniche, qualche ecchimosi congiuntivale, leggera tumefazione splenica. Il sistema linfatico ghiandolare e della cavità boccale e faringea è normale; solo all'angolo del mascellare qualche piccolo ganglio

quanto un pisello. In due esami di sangue si riscontra: Glob. rossi, 1,060000-583,000, emoglobina 14-10, corpusc. bianchi 42.000-365,000 di cui mielociti 47 % granulociti neutrofilii 32 % qualche raro mielocito eosinofilo ed il resto di linfociti ordinari. Si fece diagnosi di leucemia mieloide e la morte accadde per coma.

All' *autopsia*. Colorazione verdastra diffusa del midollo osseo della colonna vertebrale, coste, sterno, e testa dell' omero con depositi verdastri appiattiti sullo sterno e vertebre. Piccoli ammassi verdastri sui reni; tumefazione dei follicoli alla base della lingua e di qualche glandola linfatica e della milza nelle quali istologicamente riscontrasi una tessitura mieloide. I tumori ed il midollo osseo eran formati esclusivamente da mielociti neutrofilii, numerosi eosinofili, scarse emasie adulte o nucleate. Da pertutto furono riscontrati numerosi i cristalli di Charcot-Leyden e la diagnosi anatomica fu di cloro-leucemia mieloide.

Osserv. II. — (Trevithick 1903).

In questo caso, la cui descrizione lascia molto a desiderare, si avea clinicamente anemia gravissima, cefalea, ipertrofie glandulari di varie regioni del corpo e tumori nodosi sulle costole.

All' *autopsia* si notarono numerosi ammassi di sostanza verdastra nel tessuto sottoperiosteale dello sterno e del cranio e di altre ossa; ammassi e noduli cloromatosi sulla duramadre e nei plessi coroidei; nelle glandole, nella milza, nel fegato, pancreas, tiroide, aorta e nelle due ovaie.

Questi ammassi risultavano istologicamente formati da cellule mononucleari che l'Autore interpreta come epitelioidi e le fa derivare da iperplasia dell'endotelio dei gangli linfatici senza alcuna analogia con le forme sarcomatose. In queste cellule è contenuto il pigmento cromatico che egli attribuisce ad anormali processi di decomposizione.

Osserv. III. — (Klein e Steinhaus 1904).

Uomo di 38 anni di buona salute che comincia a lamentarsi di dolori nella coscia destra, nello sterno ed in qualche costola ai quali seguono ispessimenti ben limitati sulle coste e sullo sterno, anemia intensa e debolezza marcata e rapidamente aggravantesi, nevrite dello sciatico, paralisi facciale e morte in meno di un mese e mezzo. Nel sangue si riscontrò aumento

dei leucociti che da 20,000 salì a 41,000 con 16-32 % di mielociti.

L' *autopsia* rivelò masse e noduli verdastri in corrispondenza dello sterno, coste e colonna vertebrale, aderenti all'osso ed infiltranti i tessuti vicini; piccoli nodi sulle ossa del cranio, nei reni ed uno più grosso nella prostata. La milza era poco tumefatta e il sistema linfatico quasi integro; il midollo osseo da pertutto diffidente, in alcune parti rosso in altre verdastro (femore); i tumori sternali comprimevano il polmone destro.

Istologicamente le masse neoplastiche risultavano in maggior parte formate da mielociti neutrofilii e da rari granulociti; nel midollo, oltre a queste cellule neutrofile, si notano anche linfociti, eosinofili ed eritrociti. Nella milza e nelle ghiandole linfatiche si riscontrano numerosi leucociti mononucleari, ma non mielociti. Le masse neoplastiche trattate con la tintura di guaiaco, si tingono in bleu.

Osserv. IV. — (Lazarus e Fleischmann 1905).

Giavane donna, incinta, comincia a presentare piccole emorragie multiple della pelle, mucose e della congiuntiva, ulcerazione del labbro inferiore e della lingua stomatite e faringite gravissima, grande ipertrofia della milza e dei gangli linfatici e morte in meno di un mese.

L' esame del sangue mostrava una forte diminuzione delle emasie ed un grande aumento dei corp. bianchi i quali ragguinsero i 91,000 - 220,000 per c. c. con 61 % di grossi elementi non granulosi con nucleo voluminoso (molto probabilmente mieloblasti), 30 % di mielociti neutrofilii, 6 % di linfociti ed il 3 % di polinucleari neutrofilii e di mielociti eosinofili senza alcuna mastzellen e corpuscoli rossi nucleati.

All' *autopsia* si riscontrarono tumori grigio-verdastri in vari punti dello scheletro ed in vari organi, enorme ipertrofia della milza e di tutto l'apparecchio linfatico estese e profonde infiltrazioni della mucosa boccale, della lingua, del faringe con vaste distruzioni.

Microscopicamente questi tessuti neofornati risultavano di cellule mieloidi in parte a protoplasma omogeneo, in parte con granulazioni neutrofile tenute assieme da uno stroma connettivale.

Osserv. V. — (Sternberg 1905).

Donna di anni 55, senza antecedenti degni di nota, la quale dopo sei mesi di stanchezza, malessere generale, dolori toracici ed anemia sempre più aggravantesi, è obbligata a letto da febbre, anemia intensa, tumore all'ano e numerosi, piccoli tumori alla porzione inferiore del retto, emorragie retiniche, cisti boccali ed in altre parti del corpo che non tardarono a produrre la morte per cachessia. La milza ed il sistema linfatico restaron sempre normali; il fegato un pò dolente ed all' esame del sangue si riscontrava: g. r. 3 - 3,500000; emoglobina 35; c. b. 86 - 100,000—di cui circa il 70 % di grosse cellule mononucleari, in massima parte mielociti granulosi neutrofilii, 12,8 % di polinucleari neutrofilii ed il resto di linfociti ordinari e scarsi eosinofili — ed infine, rari normoblasti e megaloblasti.

All' *autopsia*: midollo osseo molle, grigio-rossastro o verde pallido; milza e tessuto linfatico ganglionare, delle tonsille, della base della lingua e dell' epiglottide leggermente ipertrofico ed infiltrato di pigmento verdastro; grossi infiltramenti del cieco, dell' ileo e del grosso intestino che giungono sino alla mucosale e di cui alcuni presentano alla superficie della mucosa ulcerazioni crateriformi.

Istologicamente questi infiltrati composti degli stessi elementi del sangue (in maggior parte neutromielociti, con qualche polinucleare, linfociti ed ematoblasti) presentano una struttura affatto simile a quella del m. osseo, nel quale il tessuto linfoide è scarsissimo e predominano i mielociti, e Sternberg crede che essi non siano da rassomigliare alla leucemia e considera il suo caso come un cloromielosarcoma.

Osserv. VI. — (Weinberger 1905).

Fanciullo di anni sette che, pochi mesi prima dello sviluppo della malattia avea sofferto di grave pertosse. Comincia a presentare ulcerazioni boccali, dipoi escrescenze della mucosa faringea, tumefazione della glandola sottomascellare ed, in seguito, di tutte le altre glandole della milza e del fegato con anemia intensa e progressiva e febbre elevata sino a 40°7. Non vi erano dolori ossei e l' *esame del sangue* rivelava: Hb 40.45, globuli rossi 1.896.000, corpuscoli bianchi 79.200 e di questi 10 % di veri granulociti neutrofilii, 20 % di polinucleari con granuli poco apparenti e decifrabili 20 % di mielociti neutrofilii e 25 % di

mielociti eosinofili ed il resto, piccoli e medi linfociti col 2 %, di forme irritative.

All' *autopsia* si riscontrò un clorosarcoma con iperplasia del fegato, della milza, delle glandole linfatiche e di tutto l'apparato linfoide; con noduli cloromatosi multipli nei due reni ed al lobo inferiore del polmone sinistro; con infiltrazione della mucosa boccale e faringea ed estese ulcerazioni. Qualche ganglio peribronchiale si riscontrò affetto da tubercolosi cronica.

L' *esame istologico* del midollo osseo dimostrò una tessitura riccamente mieloide, soprattutto di mielociti neutrofilii, ricchi di pigmento verde nel loro citoplasma; struttura analoga nella milza e nelle linfoglandole di cui era scomparsa ogni normale conformazione topografica e citologica; noduli mielocitari nel fegato, a preferenza negli spazi portali, e numerosi focolai della stessa natura nei reni ed in altre parti dell' organismo.

Osserv. VII. — (Port e Schutz 1907).

Martino H. di anni 16, tipografo, ebbe il 2 novembre 1906 schiacciata l' estremità del medio sinistro. Ne seguì un flemmone pel quale ricoverò all' ospedale ove, il 7 gennaio 1907 si constatò che in corrispondenza delle cicatrici operatorie la cute era sollevata alquanto ed in un punto poi vi erano delle granulazioni di colore oscuro, sporchie ed inoltre grande pallore e febbre sino a 38°7. La cute fu sollevata, il pus fu evacuato residuando delle granulazioni torpide di cattivo aspetto ma lo stato generale andò sempre più aggravandosi; comparvero vomiti frequenti, espettorato sanguigno, petecchie, epistassi, onde l' anemia si rese sempre più profonda, la temperatura elevatasi a 39°1, scese, negli ultimi giorni, a 37°5, il polso divenne misero, piccolo a 120 e l' 11 febbraio si ebbe la morte.

Nè la milza nè il sistema ghiandolare mostraronsi ingorgati; non si ebbe sensibilità da parte del m. osseo; l' esame del sangue dava: Em. 20 %₁₀, G. R. 740.000, C. B. 44.000, Rapp. 17: 1 non poichilocitosi, rari normoblasti e megaloblasti. La formula leucocitaria risultava da 78-80 % di cellule mononucleari grosse due volte una emasia con grosso nucleo lievemente basofilo, con reticolo cromatico e 2 nucleoli e scarso alone protoplasmatico omogeneo, basofilo; 8,15 % di piccoli linfociti, 8-9 % di polinucleari neutrofilii più piccoli del normale con rare mastzellen

ed assenza di acidomielociti. Nell'urina, di notevole, solo tracce di albumina e di urobilina.

All' *autopsia* si riscontra la mucosa del palato e delle fauci ricoverta di pus giallo-verdastro ed un tappo bruno-verdognolo nella narice sinistra. L'apparato linfoglandolare trovasi da pertutto ingrossato, massime le glandole bronchiali—che sono resistenti con punti molli, caseificati, a destra anche antracotiche e di color verde al taglio — e quelle del collo, della base della lingua anche esse, al taglio grigio-verdastro e quelle alla biforcazione della trachea che formano una massa della grandezza di un uovo di gallina, dura, di color verde erba. Meno interessate sono le glandole mesenteriali flaccide e di color rosso-grigiastro e quasi normale è il tessuto linfoide dell' apparato digerente. La milza è lievemente tumida con polpa rosso-bruna e follicoli poco distinti. Vi ha edema della glottide ma nulla di interessante allo apparato pleuro-polmonale. Il cuore è aumentato di volume con emorragie sotto epicardiali; piccole emorragie si notano pure nello stomaco, la cui mucosa presentasi di color lavagna, e nell' intestino di cui la mucosa ha assunto un color grigio-verdastro; i reni son rosso-bruni, il fegato con degenerazione grassa, normale il pancreas. Il sistema osseo, sia delle spongiose che delle compatte non presenta alterazioni nè osteosclerosi; il midollo del femore e dell' omero e dello sterno si presenta molle, di color grigio-verdastro che scompare all' aria dopo qualche minuto. Sulla superficie interna della calotta cranica si osserva anche tale colorazione.

Al *microscopio*, le glandole maggiormente colpite mostrano estese caseificazioni tubercolari e tubercoli privi di cellule giganti ed a fianco dei comuni piccoli linfociti, numerose grosse cellule mononucleari di origine midollare con scarso protoplasma omogeneamente basofilo oppure neutrofilo nel quale possono talvolta scogersi finissimi granuli pulverulenti oppure decise granulazioni neutrofile. Vi sono pure rari polinucleari ma mancano le cellule eosinofile. Una emulsione di tali glandole iniettata alle cavie, diede risultato positivo per la tubercolosi.

Nel midollo non v' è traccia di tubercolosi, ma vi si riscontrano numerose le cellule già descritte (mielociti e premielociti) di cui alcune in amitosi, pochi granulociti neutrofilii, rari mononucleari e megaloblasti, acidofili e mastzellen e numerosi pic-

coli linfociti. Nella milza si notano zone caseose ed infiltramenti mieloidi; nei reni rari tubercoli e nel fegato degenerazione grassa ma non infiltramenti mieloidi che possono invece osservarsi sotto la mucosa nasale.

Osserv. VIII — (Pope e Reynold).

Ragazzo di anni 14, immune da antecedenti ereditari, che nello agosto 1906 si slogò il gomito sinistro guarendone, però, perfettamente.

Nel dicembre cominciò ad avvertire facile stanchezza, anemia, tosse e, poco appresso, emorragie sulla cute delle gambe. Verso la metà di gennaio 1907 gli occhi cominciarono a gonfiarsi e comparvero bolle alla faccia ed alle gambe e, peggiorando di continuo anche le condizioni generali, chiese ricovero in clinica. Quivi furon riscontrate le palpebre gonfie e ptosiche, ecchimosi sottocongintivali, pustole in vari punti della faccia, lieve poliadenopatia, milza ipertrofica e dolente, tonsille normali; vista ed udito diminuiti, specie a destra; sul ginocchio destro e sul piede sinistro macchie giallo verdastre e due noduli sottocutanei quanto un pisello e duri sulla tibia: altro nodulo simile ma molle nella regione temporale destra; stitichezza, anoressia e sete ardente, leggera febbre e polso frequente.

Nel sangue (14 febb. e 23 febr.), con scarsa tendenza alla agglutinazione, si notavano: Em. 45-25, G. r. 2450000 - 900,000, G. b. 137,500-300,000, di cui linf. grandi 20-19 %, piccoli 19-17 1/2, polin. neut. 14-8, mielociti neut. 25-32, mastzellen 5-6 1/2, eosinofili 5-2, e forme non diagnosticate 11-15 %; rari normoblasti, numerose piastrine.

Rapidamente i sintomi generali e locali — quali la debolezza, l'anemia, il tumore temporale, l'esoftalmo, la perdita della vista e la sordità — aumentarono, comparve delirio e dolore atroce agli occhi e l'infermo si spense in coma il giorno 28.

Oltre i noduli sottocutanei già menzionati, l'*autopsia* rilevò, sulla faccia interna dello sterno, grosse masse verdastre, il cui colore spariva rapidamente all'aria; timo ipertrofico, duro verdastro; ipertrofia cardiaca e noduli cloromatosi sotto endocardici lungo l'anello auricolare-ventricolare; grosse macchie verdi e numerose emorragie sotto epicardiali; polmone destro aderente e tutto infiltrato, massime intorno ai bronchi, e chiazze verdastri alla superficie del sinistro; glandole mediastiniche ingrossate e

verdastre. Inoltre spiccata splenomegalia con masse verdi all'ilo; reni grandi e pigmentati; fegato ipertrofico pallido al taglio su cui spiccano depositi cloromatosi triangolari ed a mò di manicotti intorno ai grossi vasi; infiltrazioni verdastre della mucosa dello stomaco e della vescica urinaria; pancreas fortemente pigmentato e notevole ipertrofia e coloraz. verde delle glandole linfatiche dell'addome. Nelle orbite un tessuto duro, verdastro, con tendenza alla caseificazione, che nella fossa temporale destra infiltrava anche i muscoli; masse piane, verdi sul periostio cranico con diffusione alla dura al seno long. ed al plesso corioide.

Istologicamente questi tessuti cloromatosi risultavano da numerose cellule mieloidi del tutto simili a quelle studiate nel sangue e da uno stroma connettivale più o meno evidente. Le colture della milza e del fegato rimasero sterili.

Osserv. IX. — (Caso II Fabian 1908).

Uomo di anni 31, muratore, ebbe angina ad 8 anni e tumefazione delle glandole del collo a 20. Entra in Clinica nel febbraio 1907 perchè pallido, sofferente; le tonsille sono ingrandite, vi è febbre a 39 e polso 130; sul margine posteriore dello sterno-cleido-mastoideo destro si palpa una catena di tumori grandi quanto una nocciola, e sotto la mandibola un'altra glandola che crebbe rapidamente, si fuse e fu aperta dando esito a sangue ed a pezzetti necrotici come mollica di pane da cui, in brodo, si sviluppò il pneumococco. Fu fatta diagnosi di tubercolosi glandolare ma l'esame istologico della glandola condusse invece a quella di sarcoma formato, in maggioranza, da cellule fusiformi con forte necrosi ed emorragie o forse anche, di un carcinoma midollare.

L'*esame del sangue* dava: Em. 65. Erit. 2,068,000, Leuc. 220,000. L'anemia ed i tumori crebbero rapidamente e l'infermo morì in giugno con fenomeni di cachessia.

La *diagnosi anatomica* fu di: Cloromatosi. Numerosi nodi giallo verdastri nel m. osseo nella c. cranica, femore, sterno, costole, e col. verteb. lombare, midollo che ha un colorito giallo rossastro. Iperplasia e cloromatosi di quasi tutte le linfoglandole. Infiltramenti cloromatosi della duramadre e della cute della testa e del periostio delle costole, sterno e femore. Pachime-

ningite emorragica interna. Nodi nella milza e nel fegato. Forte edema della glottide. Grave anemia generale ecc.

Microscopicamente l'esame del sangue del cuore rivelava le note di una mielo-leucemia: Mieloc. neutr. 16,3 %, eosin. 7,4 %, granulociti neutr. 39,3 % ed esinof. 8,2 %, forme di passaggio 14,9 %, linfociti piccoli 8,4 % grandi 5 %, mielociti e polinucleari mastzellen 0,5 %; e tali elementi si riscontravano pure, assieme ad un delicato stroma connettivale, in tutti i tessuti cloromatosi.

Osserv. X. — (I Caso. Steinhaus 1909).

Uomo di 38 anni con dolori allo sterno, alla gamba sinistra ed in diversi punti delle costole su cui si palpano nodi molto duri. Vi era anche intensa anemia e grande debolezza che andarono sempre più aumentando sino a che dopo circa 3 mesi di sofferenze l'infermo soccombette per uremia. La milza era tumefatta e l'esame del sangue rivelava una discreta leucocitosi (45,000) con forte mielocitosi (16-32 %).

All' *autopsia* si osservarono il midollo osseo del femore, molle, diffluente in parte rosso in parte verde; sulla faccia anteriore e posteriore dello sterno tumori verdi e di simili anche sulle costole, ai due lati della colonna vertebrale — con diffusi infiltramenti nel connettivo e nei muscoli vicini — sulla faccia interna dell'occipite e dei parietali ed, infine nel timo, nelle pleure, nei reni, nella prostata.

Istologicamente i tumori erano formati da uno stroma reticolare fibrillare fra le cui maglie eran contenuti principalmente mielociti neutrofilii, granulociti anche neutrofilii ed inoltre grandi linfociti, qualche cellula eosinofila e rare mastzellen. L'istessa struttura si notava, con qualche variazione, nel midollo osseo; nella milza e nelle glandole linfatiche non si notavano infiltramenti mieloidi e l'ingrandimento del timo era piuttosto dovuto ad un ritorno allo stato infantile.

Osserv. XI. — (I Caso Jacobaeus 1909).

Contadino di 35 anni, senza note anamnestiche comincia ad avvertite nel gennaio del 1906 senso di stanchezza che andò sempre più crescendo unitamente ad una spiccata anemia; comparvero nel marzo tumefazioni glandolari al collo non dolenti, spostabili ed in aprile, sul dorso, sul ventre e poi sul capo

(Fig. 1.^a e 2.^a), massime in regioni coperte da peli, numerosi tumoretti sottocutanei indolenti, spostabili, duri grandi da un pisello ad una mandorla e talvolta fusi in parecchi fra di loro di color grigio verdastro. Nello stesso mese cominciò a decadere il potere visivo e a diminuire l'udito e comparvero epistassi abbondanti; nel maggio si pronunciò esoftalmo destro, la gabbia toracica prese a difformarsi ed il processo spinoso della 1.^a lombare ad ispessirsi e comparvero tumefazioni verdastre sul palato e tonsille e noduli dello stesso colore sulla parete posteriore del faringe. Il fegato e la milza erano ingranditi; v'era modica febbre e nelle urine, di color verdastro, non si notava nulla di anormale.

L'esame del sangue dava:

Emoglobina 30; g. r. 2,180000, c. b. 160000 di cui 35 % di mieloblasti 32 di mielociti neutrofilii; 18 di m. eosinofili 0,5 di m. metobasofili, 2 di polinucleari neutrofilii, 3 p. eosinofili 0,5 mastzellen, 2 di grossi mononucleari ed $\frac{1}{5}$ di linfociti.

La diagnosi clinica fu di: cloromielosarcomatosi con metastasi nella cute ed in tutte le glandole linfatiche ecc.

L'*autopsia* — oltre ai tumori cutanei e ghiandolari già descritti e che davano al taglio una superficie omogenea di color verde che dopo pochi minuti diventava grigio — rivelò numerosi noduli della stessa natura sui seni e vasi cardiaci, ammassi giallo verdastri e noduli calcificati o caseificati nelle glandole dell'ilo del polmone; papille liguali, tonsille, esofago e trachea con ammassi verdi o giallo verdastri. Timo ingrandito e pigmentato. La milza ed il fegato ingranditi (gr. 800 e 2,400); il pancreas normale; stomaco, reni vescica con noduli verdastri; connettivo retroperitoneale e prevertebrale e glandole addominali con infiltramenti grigio-verdastri. Midollo osseo delle vertebre verde; quello del femore sinistro e dell'omero è grigiastro, consistente tanto da potersi togliere in blocco. Anatomicamente fu fatta diagnosi di clorosarcomatosi di tutto l'apparato linfoide con metastasi nella cute, pericardio, fegato, reni, vescica urinaria e timo. Iperplasia del fegato e della milza.

Il *reperto istologico* dimostra il midollo rosso da pertutto uniforme e costituito (Fig. 3.^a) da un reticolo connettivale in cui sono rattenuti numerosi mieloblasti, mielociti e neutrofilii ed eosinofili con rari polinucleari, assenza di linfociti, e con vasi molto assottigliati.

Tale tessuto neofornato infiltra pure le glandole linfatiche — che presentansi ingrandite — sostituendosi al tessuto linfoide ed insinuandosi al di fuori della capsula nei tessuti perigliandolari; s'insinua nelle tonsille, nella milza e nel fegato — che si mostra degenerato e con piccoli accumuli parvicellulari attorno agli spazi portali; si infiltra nel rene — massime attorno ai vasi e nel bacinetto — nel cuore, nella vescica, nel tessuto prevertebrale ed infine nella cute, dove forma i caratteristici tumori cloromatosi già descritti. Interessante è che in quelli trattati coi raggi X l'infiltrazione mieloide è diminuita ed, in alcuni punti, quasi scomparsa.

Osserv. XII — (2° Caso Jacobaeus 1909).

Uomo di 49 anni senza precedenti tranne la cattiva igiene e la scarsa nutrizione.

Nella metà di ottobre 1907 cominciò a sentirsi stanco e ad avvertire brividi e dolor di testa e di gola; dopo 2 giorni questo aumentò e comparve tumefazione delle gengive e della lingua e peggiorando di continuo le sue condizioni ricoverò il 30 novembre nel lazzeretto di Stoccolma ove furono riscontrate glandole ingrossate sino ad una avellana, massime al collo, stomatite necrotica con febbre (38°2-39°6) e P. (100-130), milza normale e fegato ingrossato e nelle urine tracce di albumina, cilindri granulosi e ialini ed abbondanti urati. L'esame del sangue dava: G. r. 3.000.000, Hb 40-45, C. b. 228.000 e di questi 90 % di mieloblasti 4 % di mielociti eosinofili 2 % di m. neutrofilii, 2 % di polinucleari e 2 % di linfociti con rarissime mastzellen e rari ematoblasti. Il siero di sangue avea un tono di colore verdastro.

La diagnosi clinica fu di: leucemia mieloide acuta, cloromatosi, stomatite gangrenosa e la morte avvenne l'8 dicembre.

Autopsia — Il sistema glandolare linfatico è dappertutto tumefatto sino al volume di una noce avellana, con colorazione verde chiara o grigio-brunastra, al taglio, e con punti verdastri; le tonsille tumide e di color verde, il tessuto linfoide del cavo boccale alla base della lingua e nel faringe ingrossato di color verdastro; quello dell'intestino è normale. La milza e il fegato sono ingranditi (gr. 319 e 3000); la prima molle, fluttuante, l'altro bruno-giallastro al taglio; ingrandito è anche il rene e con macchie verdastri. Nel cuore, ingrandito, nulla di notevole; il midollo osseo del femore è poltaceo di color rosso-giallo chiaro e quello dello sterno e vertebre, rosso grigiastro.

Istologicamente il midollo osseo appare formato da mieloblasti con scarsi gruppi qua e là di mielociti eosinofili e neutrofilii e varie cellule giganti. Son rari gli ematoblasti ed i vasi sono ispessiti ed infiltrati di cellule mieloidi e tale infiltramento si nota nelle glandole — massime nelle più grosse ove il tessuto linfatico è del tutto sostituito — e nella milza in cui i corpuscoli son molto ridotti di volume. Nel fegato i capillari son dilatati e ripieni di cellule mieloidi che formano anche attorno ai vasi dei piccoli noduli e nel rene gli infiltramenti stanno anche attorno ai vasi a preferenza nel limite fra midollare e corticale e nel bacinetto. Il tessuto mieloido color verdastrò infiltra inoltre il tessuto adiposo, periglandulare, seguendo a preferenza le guaine dei vasi, i muscoli del collo, le glandole salivari e le tonsille ecc.

Osserv. XIII. — (Suganuma 1910).

Giovanetto di anni 12, esente da precedenti ereditari e personali, il quale entra nella Clinica oftalmica di Tokio per un esoftalmo bilaterale dovuto a due tumori orbitari; le fosse temporali erano egualmente riempite da masse dure, elastiche, del volume d'un uovo di piccione; con la palpazione, inoltre, si svegliava dolore a livello delle ossa frontali, dello sterno, costole, vertebre dorsali, dei trocanteri e del perone.

Vi era anche grave anemia e rapidamente progressiva onde due esami di sangue, ripetuti ad intervallo di qualche settimana davano: Em. 23-10 %, Erit. 880,000 - 640,000, Leuc. 18,000 di cui 10 % di picc. linf., 26 % di neutrogranuloc., 64-80 % di grosse cellule mononucleari in parte (21-32 %) grossi linfociti, in parte (43-48 %) di mielociti neutrofilii.

Le condizioni generali si aggravano rapidamente e, dopo 3 settimane, avviene la morte per complicità polmonali.

All' *autopsia*, oltre ai tumori orbitali e temporali, si notano ispessimenti neoplastici del periostio in diversi punti dello scheletro e noduli cloromatosi, nei due reni e nei testicoli, i quali *microscopicamente* erano costituiti degli stessi mielociti osservati nel sangue e che infiltravano anche fortemente il midollo osseo.

La colorazione verdastra era dovuta ad innumerevoli granulazioni pigmentarie con reazione dei grassi.

Osserv. XIV. — (Paulicek e Wutscher 1911).

Giovane commesso di anni 26, scapolo, difterite nell'infanzia, ulcera molle a 22 anni.

Cominciò con l'accusare mal di testa, tensione addominale polifagia e poldipsia e divenne molto pallido ed anemico onde il 6 novembre 1906 fu accolto in Clinica. Quivi fu osservato un grosso tumor di milza, piccole glandole linfatiche a corona a sinistra del collo, risentimenti ossei dolorosi e nel sangue: globuli rossi 4.530.000, Em. 62,2 %, v. g. 0,77, leucociti 215.800 dei quali pol. neutrofilii 67,1, mielociti neut. 17,3, polin. eosinofili 3,1, mastzellen 5,6, linfoc. 1,1, mieloblasti 4,8, grossi mononucleari 1, alcune plasmzellen isolate.

Fu fatta diagnosi di leucemia cronica mielogena e fu praticata una intensa cura di raggi X che in un mese migliorò fortemente le condizioni dell'infermo che lasciò la Clinica.

Vi rientrò nel maggio del 1907, con un grosso tumore del collo a sinistra che si impiantava nella fossa sopraspinoza e sottoclavicolare, impedendo la normale apertura e l'osservazione della bocca; con grosse glandole a destra del collo ed all'inguine, grosso tumor di milza, profonda anemia che il 3 luglio condusse a morte l'infermo.

All' *autopsia* si osservò colorazione verde del faringe, tonsille, palato molle su cui si impiantava il grosso tumore del collo anche esso verde; glandole iperplastiche, pigmentate; polpa splenica verde-oscuro, molle, disfatta nettamente limitata dalla parte sana di color rosso; noduli verdastri nei reni; midollo osseo color crema di noccioli con noduli verdastri ben circoscritti.

Istologicamente il tumore e le iperplasie eran formate prevalentemente da mieloblasti — cui gli Autori attribuiscono il color verde — da mielociti neutrofilii ed in minor numero da acidofili. Interessante è la presenza di scarso pigmento giallo-verdastro fuori o dentro le cellule del midollo e della milza ed inoltre la netta divisione della malattia in 2 periodi: uno generalizzato di leucemia cronica, l'altro di cloroma acuto.

Osserv. XV. — (Roccavilla 1911).

Bambino di 9 anni che, nella convalescenza di una grave scarlattina, cominciò a presentare forte deperimento ed intensa anemia cui si aggiunsero, in seguito, otite media purulenta a destra e febbre ed infine i sintomi di un grosso tumore endocranico. La milza non era tumefatta; il reperto molto caratteristico del sangue dava: Em. 25-30. Emasia 9,3 % microciti 6-5 normoblasti 0,5; Mieloblasti 77 %; granulociti 3 %, linfo-

citi grandi e piccoli 14,5 %₀, forme di passaggio 5 %₀ e mastzellen 0,3 %₀. Il rapporto fra emasie e globuli bianchi era: = 1 : 130. Negli ultimi giorni di vita la febbre continua raggiunse i 40° e si ebbe il quadro di una grave leucemia acuta.

Anatomicamente si riscontrò un grosso nodo di aspetto linfo-sarcomatoso ed intensamente colorato in verde nello emisfero cerebrale destro, diffusa infiltrazione della dura con atrofia della calotta e, nelle cavità orbitarie, masse neoplastiche compatte comprimenti il nervo ottico ed il bulbo.

Istologicamente i tumori risultavano formati da grosse cellule mononucleari analoghe a quelle del sangue con protoplasma basofilo od omogeneo, ed inoltre da scarsi eosinofili e polinucleari; e l' A. ritiene che il complesso anatomico-clinico sia da attribuirsi ad una metaplasia neoplastica del m. osseo e debba rientrare fra le *cloromielosarcomatosi leucemiche*.

Osserv. XVI. (personale).

Tale interessantissimo caso, oggetto di lungo e paziente studio, sarà in seguito descritto diffusamente e corredato da numerose figure, sotto il titolo di *mielosarcomatosi neoplastica aleucemica a tipo mieloblastico* poi che questa, a parer mio, è la più esatta diagnosi oncologica. Esso però sarà anche brevemente riassunto qui e non per vano lusso di scienza ma per dimostrare ancora una volta chiaramente come il pigmento verde sia una cosa affatto secondaria e la diagnosi del cloroma debba ispirarsi, almeno per ora, esclusivamente alla struttura istologica.

Storia clinica. — Uomo di anni 41 che non offre nulla di importante nella sua anamnesi remota ma che, però, sin dal 1907, si è lamentato di dolori periodici accompagnati da febbre e da tumefazioni articolari che egli attribuiva a reuma. Nel marzo del 1910, senza causa apprezzabile, l' infermo cominciò ad avvertire debolezza generale e, dopo pochi giorni, dolori intensi alla regione lombare che non tardarono ad irradiarsi allo emitorace destro ed alla nuca nel mentre che le glandole sopraclavicolari e cervicali si tumefacevano fortemente e la febbre diveniva giornaliera.

In tali condizioni chiese ricovero, nei principii di Giugno, nella I Clin. Med. di Napoli ove all'attento esame fu constatato, assieme con astenia ed anemia intensa, poliadenopatia generale

fortemente accentuata al collo e regione ascellare e sopraclavicolare destra; estrema dolorabilità delle ossa, massime dello sterno e delle costole; grossa tumefazione dura, bernoccoluta nel cavo addominale che si sente ripieno di noduli e di scarso liquido. Anche due piccoli noduli si notano sotto la cute dell'addome a destra ed a sinistra dell'ombellico.

Nulla di particolare nella urina in cui è sempre mancato il corpo di Bence-Jones; nel sangue: G. R. 1.950000.—Em. 34 %—C. B. 15000 — Rap. 1:130 — Form. leuc. = pic. linf. 20 % — grandi 2 % — mononucleari 2 % — Leuc. a nucleo fig. 9 % — Polin. neutrofilii 65 % — eosinofili 2 %. Inoltre poichilocitosi, diminuz. della resistenza globulare, rari megaloblasti.

L'infermo andò rapidamente peggiorando e si spense dopo pochi giorni del suo ingresso in Clinica.

Autopsia (Istituto di Anat. Patologica).

Oltre alle note generali di estrema anemia, di tumefazioni glandulari multiple e di due noduli sottocutanei già accennati nelle osservazioni cliniche si osserva, nel cavo ascellare di destra, una tumefazione diffusa, duro-elastica che fa corpo con le costole — le quali si mostrano fratturate e presentano, alla manovra, evidente scricchiolio — ed infiltra i muscoli del torace. Lo sterno si presenta egualmente fratturato per rammollimento della parte centrale del corpo, dovuto a tessuto neoplastico il quale si origina dal midollo, distrugge l'osso e, sollevando il periostio, sporge a guisa di una mezza mela nel mediastino anteriore. Altri tumori molli, derivanti dalle costole fratturate, protuberano nella pleura destra e si dispongono a corona intorno ad un tumore centrale, anch'esso di origine midollare. Le glandole mediastinali sono tutte ingrossate e discendono lateralmente formando due catene che si continuano con i gruppi glandolari dello addome. Nel quale, tolto abbondante liquido con caratteri di ascite chilosa — dovuta, molto probabilmente, alle lesioni diffuse del peritoneo — appare l'epiploton tempestato di noduli duri di grandezza varia, i quali in alcuni punti confluiscono formando masse neoplastiche più o meno grandi, e nel fondo, in corrispondenza della colonna dorso-lombare e ad essa aderentissima, una grossa massa neoplastica, bernoccoluta, informe che si porta in avanti impigliando e saldando i vari visceri addominali fra loro in modo che ne diveniva impossibile

la completa dissezione. Come già lo sterno e le costole, sedi di tumori, così anche la colonna vertebrale, d'onde si dipariva la massa neoplastica, presentavasi rammollita e decalcificata in modo da non offrire alcun ostacolo al coltello anatomico. Tale massa comprime l'uretere di sinistra in vicinanza della pelvi che si riscontra dilatata fortemente nel mentre il rene è quasi scomparso per idronefrosi; ingloba e distrugge quasi completamente le capsule surrenali, massime quella di sinistra, saldandole ai reni di cui il destro presenta chiare note di nerite parenchimale ed interstiziale cronica e salda lo stomaco — fortemente dilatato e con catarro cronico — all'intestino ed alla testa del pancreas che presentasi circondata da tumoretti i quali si continuano sino all'ilo epatico diffondendosi, per continuità, alla grande ala. Il fegato presenta segni di avanzata degenerazione adiposa; la milza, aumentata circa 3 volte il suo volume ed alquanto di consistenza, mostra segni di incipiente degenerazione amiloide.

Nulla di interessante nella cavità cranica tranne anemia ed edema cerebrale; degli organi toracici il cuore presentasi notevolmente fiacco con aumento del grasso sotto epicardico e chiazze di endocardite sulle valvole aortiche e mitraliche ed i polmoni mostrano segni di ipostasi, di edema ed enfisema marginale e residui di aderenze pleuriche.

L'apparato scheletrico in generale, là ove è rimasto immune dall'infiltramento neoplastico, ed il midollo osseo della diafisi del femore e dell'omero non presentano nulla di anormale. Nei focolai neoplastici delle costole, sterno e vertebre l'osso è del tutto scomparso, come già s'è detto, ed è sostituito da una massa compatta, di aspetto midollare, di color grigio roseo, in alcuni punti grigio-brunastro fortemente tendente al verdastro la cui struttura si ripete nei tumori addominali e nelle glandole ingrossate alcune delle quali, specialmente addominali, presentano una decisa colorazione grigio-brunastro tendente al verdastro.

Tale colorazione non spariva rapidamente all'aria, ma non tardò a dissolversi completamente nell'alcool e nell'etere; essa non era legata ad alcun speciale pigmento amorfo o cristallizzato che si sia potuto osservare e nei preparati a fresco, per strisciamento, e nelle sezioni.

Diagnosi anatomica. — Mielomi multipli delle ossa con metastasi nelle glandole linfatiche, nelle capsule surrenali ed in

quasi tutti gli altri organi dell'addome. Degenerazione grassa del fegato; splenomegalia con incipiente amiloidosi; idronefrosi sinistra e nefrite interstiziale e paraneurale a destra.

Reperto isto-patologico.

I. **Tumori e sistema emo-linfopoietico.** — Lo studio delle masse neoplastiche non può esser disgiunto da quello del midollo dal quale esse traggono origine e di cui ripetono, in gran parte, la struttura. La figura IV eseguita a piccolo ingrandimento dal tumore sternale, dà una esatta idea topografica della neoplasia la quale risulta costituita da grossi fasci fibrosi, derivanti dalla metaplasia fibrosa dell'osso, da cui si dipartono fasci più sottili che limitano spazi irregolarmente alveolari in cui son contenute le cellule neoplastiche. In queste travate fibrose decorrono numerosi i vasi e, con gli adatti metodi, è facile dimostrarvi abbondanti fibrille elastiche e fibre nervose le cui ultime diramazioni giungono quasi in contatto degli elementi neoplastici. Delle esilissime fibrille precollagene, derivanti dai più fini fasci fibrosi e che solo alcuni speciali metodi argentei (Bielkowsky) permettono di osservare, penetrano fra gli elementi ma in iscarso numero e senza formare una vera rete (Fig. V). Negli alveoli così delimitati, son contenute le cellule neoplastiche di cui la figura VI dà una esatta idea riassuntiva. Malgrado i fenomeni di atipia e metaplasia che ne hanno fortemente alterato la forma, esse possono tutte ricondursi, con paziente esame e giovandosi di speciali metodi di tecnica, agli elementi normali del midollo emopoietico. Conviene, quindi, distinguerli in elementi della serie granulocitica, emoglobinica, linfocitica e megacariocitica lasciando completamente da parte i vasi e l'apparato di sostegno e di nutrizione (lipoidi, grassi) che assumono, in questo caso, poca importanza.

Indubbiamente son di gran lunga più numerosi gli elementi della prima serie ed in special modo le forme primitive di esso cioè i mieloblasti, grosse cellule a protoplasma omogeneo e lievemente basofilo con grosso nucleo chiaro la cui sostanza cromatica si addensa in forma di 3-4 nuclei accessori mandando dei raggi al nucleolo vero che trovasi, per lo più, al centro. Tali cellule — alquanto più grandi di quelle normali ed anche, in massima parte, atipiche — si rassomigliano molto per la loro forma ad altri elementi degli organi emopoietici (linfoblasti, plasmzellen) ed anche a cellule neoplastiche, specie carcinomatose. Con accorta ricerca non è stato difficile differenziarle dalle plasmzellen,

per la mancanza dell'alone perinucleare e della pironifilia del granuloplasma, e dalle altre due specie cellulari e per la basofilia del protoplasma, e per la presenza in questo di ossidasi.

A canto dei mieloblasti, di cui gran numero in cariocinesi atipica, si notano, ma in minor quantità, altre cellule simili nel cui protoplasma già cominciano a comparire delle fini granulazioni neutrofile (Fig. VI e, e') ed altre, ancora più rare (Fig. VI f) nel cui protoplasma si riscontrano numerosi ed evidenti granulazioni neutrofile, un pò più grandi del normale. Sono i preielociti ed i mielociti neutrofile — da cui in fine si originerà l'elemento maturo, il polinucleare neutrofile (Fig. VI g) — e che indicano che la funzione evolutiva dei granulociti non è del tutto scomparsa sebbene fortemente diminuita. Per quanto relativamente numerosi i preielociti e mielociti della varietà neutrofila, per altrettanto son rari quelli acidofili ed ancor più i metabasofili sia sotto forma di mielociti (mastmielociti) che di polinucleari (mastzellen).

Della serie emoglobinica abbondano gli elementi immaturi (normo e megaloblasti) ma ancor più quelli maturi (normociti) che si trovano ammassati specie in vicinanza dei vasi.

Son rari i linfociti ed anche le grosse cellule a nucleo in gemmazione (megacariociti); son numerosi, invece i policariociti di forma e grandezza varia.

Nei punti lontani della neoplasia (diafisi del femore ecc.) il midollo presentasi affatto normale.

Importantissimi sono, nei tumori midollari ed anche in quelli glandolari e nelle altre metastasi, i processi di attiva evoluzione e di rapida involuzione degli elementi cellulari ed anche le numerose forme metaplasiche ed anaplasiche da essi prodotte e che danno al tumore l'impronta di un vero blastoma.

Le *glandole linfatiche* si presentano ingrossate e, in più parti, conglomerate in forma di tumori ma in tutte, e in quelle enormemente tumefatte ed in quelle appena ingorgate, si nota l'identico processo istopatologico cioè una invasione metastatica degli elementi del tumore — quasi tutti mieloblasti — i quali giungono per i linfatici pericapsulari (Fig. VII) e si spandono nel tessuto linfoide (Fig. VIII) che non tarda a sparire del tutto.

Similmente, sebbene in grado un pò minore, accade nella milza ove i corpuscoli Malpighiani sono in buona parte scomparsi ed il tessuto mieloide, già descritto, si sostituisce a quello linfatico dell'organo.

II. Metastasi. — Esse si formano per via linfatica ed hanno ovunque gli istessi caratteri ed inoltre, essendo formate da mieloblasti, si tingono coi colori basici ed è facile scorderli, anche ad occhio nudo, in mezzo ai tessuti in massima parte a reazione acidofila. Oltre che nel sistema linfatico, esse sono enormemente sviluppate nei surreni, che son quasi distrutti, e nei muscoli pettorale e psoas di destra; ma qui conviene ammettere che i danni maggiori sian dovuti a diffusione per continuità dalle vertebre lombari e dalle costole. Il fegato è gravemente alterato dal processo neoplastico che si inizia sotto forma metastatica nei linfatici periportalì donde poi si infiltra fra le filiere epatiche diffondendole ed inducendo atrofia e degenerazione grassa degli elementi cellulari e risentimento infiammatorio del connettivo.

Nei reni son rari gli infiltramenti mieloidi ma sono, invece, evidenti i segni della nefrite interstiziale e parenchimale cronica: il pancreas presenta le note della pancreatite interstiziale cronica ed anche scarse metastasi mieloidi come pure l'intestino che, assieme allo stomaco, mostra un catarro cronico con atrofia parziale della mucosa. Non vi ha nulla di notevole negli organi toracici tranne le lesioni già descritte nell'autopsia; del sistema neuro-muscolare il primo mostra anche infiltramenti mieloidi dei linfatici sottoperineurici di qualche ramo nervoso ed il secondo presenta estese distruzioni e degenerazione grassa delle fibre del pettorale e dello psoas dovute a diffusione del neoplasma. Le metastasi nei muscoli assumono un aspetto molto simile all'endoteliooma dovuto a linfatici enormemente dilatati e ripieni di cellule neoplastiche le quali, per compressione, sono degenerate nel centro del blocco e si sono adattate, a forma quasi endotelioide, alla periferia in contatto della parete. Aspetto simile offrono anche i noduli sottoentanei i quali son dovuti esclusivamente a metastasi mieloidi nel connettivo.

Diagnosi istopatologica ed epierisi. — Dato l'esatto riconoscimento che i moderni metodi di tecnica hanno permesso degli elementi costituenti la neoplasia ed anche pel fatto che le varie metastasi, incluse quelle surrenali, ripetono la struttura mieloblastica, può con grandi probabilità scartarsi l'ipotesi di un cancro primitivo del surrene su cui richiamava l'attenzione la localizzazione — clinicamente primitiva del morbo — e le estese e profonde distruzioni delle capsule surrenali stesse. L'aspetto

pseudoendoteliomatoso di aleni punti è dovuto a semplici fenomeni di allattamento, come s'è già accennato; e sebbene in una parte del tumore sternale il neoplasma sembra originarsi dallo endotelio vasale in proliferazione, tuttavia non si han dati sufficienti per ammettere la diagnosi di endoteloma. Ed anche ammessa la presenza di tumori vari e contemporaneamente insorgenti dal midollo osseo (mielomi multipli) non si ha diritto di pensare alla malattia di Kahler, o meglio alla sindrome di Bence-Jones, poi che manca l'altro sintoma cardinale di questa: l'albumosuria.

Data quindi la genesi midollare della neoplasia, i fenomeni di attiva riproduzione atipica che vi si riscontrano abbondanti, le diffuse ed estese metastasi, il rapido decorso del male, lo speciale tipo cellulare che ne forma il substrato, conviene ammettere, seguendo le idee di Banti, una *mielosarcomatosi neoplastica aleucemica a tipo mieloblastico*.

Considerazioni. — E' lecito in questo caso avanzar anche la diagnosi di cloroma?

Si è dovuto convenire antecedentemente che questo non rappresenti più oggi una malattia a sè ma piuttosto una semplice caratteristica comune a diverse forme della famiglia delle linfo e mielosarcomatosi.

Riesce agevole, in tal modo, spiegarsi come esso possa diversamente presentarsi, e sotto forma di leucemia o pseudoleucemia (linfo o mieladenia semplice leucemica ed aleucemica) oppure sotto forma di sarcomatosi (linfo e mielosarcomatosi leucemica ed aleucemica), e come non abbian più ragion d'essere le discussioni di coloro che lo ritengono una cloroleucemia (Nägeli Fabian ecc.) e di quelli che lo credono, invece, un clorosarcoma (Roseblath e Risel, Kaufmann, Ribbert, Banti ecc.).

E' facile anche, così, interpretare i rari casi di cloroma acuto i quali decorsero senza stato leucemico del sangue e quelli che lo presentarono solo poco tempo prima della morte, ed agevole anche intendere il caso di una leucemia cronica che in ultimo si trasformi in un cloroma acuto (Paulicek e Wutscher).

Ammesso, quindi, che la specifica colorazione verde del cloroma sia un carattere affatto secondario che può limitarsi solo a scarsi punti dei tumori ed a rari gruppi ghiandolari e comparire anche tardivamente; che la malattia può decorrere — massime nelle forme acute — senza stato leucemico del sangue e con

formazioni di grossi tumori e di estese metastasi in modo da assumere tutto l'aspetto di una emosarcomatosi; che a prescindere dal pigmento colorante — che è poco stabile e non tarda a sparire — la struttura sua è quella di una linfo o mielosarcomatosi, si può agevolmente annoverare il caso in esame fra i cloromi o meglio fra i *cloromielosarcomi* giacchè esso, oltre al presentare una struttura squisitamente mieloide, offre anche una decisa colorazione grigio-verdastra di alcuni punti del tumore e di alcuni gruppi ghiandolari, a preferenza dell'addome.

Tale colorazione, però, si differisce alquanto da quella classica dei cloromi e non pel suo tono oscuro — giacchè il pigmento dei cloromi è variabile dal verde erba splendente a quello oscuro tendente al grigiastro — ma pel fatto che essa non scompare rapidamente all'aria come suole, d'ordinario, avvenire nei cloromi. Del resto, noi conosciamo ancora ben poco della intima natura del pigmento cloromatoso per poter degnamente discuterne. Tuttavia è sua caratteristica essenziale quella di dileguarsi più o meno rapidamente e senza lasciar tracce evidenti nella struttura del tessuto come invece accade per i pigmenti dei tumori siano essi di natura ematica, melanica od anche xantomatosa. E se nel caso nostro lo speciale colorito non scomparve rapidamente all'aria — come è anche accaduto in qualche altra rara evenienza — esso però non tardò a dileguarsi completamente in breve tempo per l'azione dell'alcool o dell'etere e senza lasciar traccia alcuna nell'intimità dei tessuti nei quali neppure l'esame a fresco poté svelare la presenza di speciale pigmento.

Conclusione

Allo stato attuale di nostre conoscenze, non è lecito elevare il cloroma a forma morbosa autonoma né clinicamente, poi che la diagnosi in vita sfugge quasi sempre, né istopatologicamente, giacchè esso rientra nel gruppo delle linfo e mielosarcomatosi di cui ripete, come s'è visto, esattamente i caratteri.

Se più profonde indagini istologiche e più fortunate ricerche etiologiche potranno, in seguito, assecondare che il caratteristico pigmento sia espressione di speciali parassiti e sia accompagnato da specifiche alterazioni cellulari; se più fini analisi potranno scoprire, agli occhi del clinico, tale pigmento, finora affatto nascosto in vita nella maggior parte dei casi, la sistematica dell'avvenire non esiterà a riveder la questione ed a conceder al cloroma il posto che meritamente gli spetterà.

BIBLIOGRAFIA

Può riscontrarsi estesamente e dalle origini nel lavoro di Fabian. Qui vien riportata, in modo completo, solo quella più recente.

AUBERTIN. « Sem. médic. » 1905.

BARBACCI. I Tumori - pag. 228. — BENJAMIN e SLUKA. La leucemia nella età infantile. « Jahrbuch f. Kinderheilkunde » vol. 56, 1907. — BRAMWELL. « The Lancet » 1902. — BUSCHKE. « Berl. Klin. Woch. » n. 35 - 1905.

CIRINCIONI. « La Clinica oculistica » novembre 1903. — CHIARI. Il Cloroma. « Zeitsch. f. Heilk. » IV. Prag, 1883.

DEMLOP. « British medic. Journ. » 1892. — DERS « Zeit. f. Klin. Med. » vol. 52, « Berl. Klin. Wochens. » n. 25 e « Fol. haemat. » Anno IV. n. 1-2. — DOCK. Cloroma e sue relazioni con la leucemia. « The Am. Journ. of. t. med. Scienc. » 1893. — DOCK e WARTHIN. Nuovo caso di cloroma con leucemia. « The Medical new. » 1904 19-26 nov. 3-10 dic. — DOMARUS. « Fol. haemat. » 1908. — DRESSLER. Un caso di cloroma. « Virch. Arch. » vol. 35 - 1866.

FABIAN. Sulla cloro-leucemia linfatica e mieloide. « Ziegl. Beitrage » 1908 fas. I. — FABIAN NAGELI e SCATILOFF. Contributo allo studio delle leucemie. « Virch. Arch. » 1907. vol. 190. — FRAENKEL A. « Deuts. mediz. Wochens. » 1895. — FUKUSHI. « Deut. mediz. Woch. » 1909 n. 41.

GRAUPNER. « Berl. Klin. Woch. » 1909 n. 49. — GRAWITZ. « Klin. Path. des Blutes » 1906. — GÜMBEL. Cloroma e leucemia. « Virch. Arch. » vol. 171 1903

HAVILLAND (DE), HALL ecc. « Berl. Klin. Woch. » 1909. 713 (ref.). — HELLY. Degli organi emapoietici Vienna 1906. — HEYDEN. Il Cloroma. « Discorso inaug. Rostock » 1904. — HICHENS. Caso di cloroma. « British. Med. Journ. » 1903. — HIRSCHFELD. « Folia haemat. » Anno I. n. 3. — HIRSCHFELD e ALEXANDER. « Berl. Klin. Wochens. » 1902 n. 11. — HITSCHMANN. « Wied. Klin. Wochens. » 1903. — HÖRING. Sulla conoscenza del cloroma. « Arb. her. von Baumgarten. I Braunsweig » 1891. — HUBER. Sul cloroma. « Arch. d. Heilk. » XIX - 1878.

KAUFMANN. « Anat. Patologica » Volume I. p. 142. — KLEIN e STEINHAUS. Sul cloroma. « Cent. f. Allg. Path. u. pat. » Anat. 1904 - XV.

JACOBÆUS. Sulla cloro-leucemia mieloide. « Deut. Arch. f. Klin. Med. » 1909 vol. 96. — JAGIK e NEUKIRCH. « Berl. Klin. Woch. » 1910 p. 874.

LANG. Monog. sul cloroma. « Arch. generales de Medic. » 1893. — LAZARUS e FLEISCHMANN. « Deuts. mediz. Wochen. » 1905. — LEHNDORFF. 2 casi di cloroma mieloide » Jahrbuch f. Kinderheilk. »

- 1910, Vol. 22 p. 53. — LUBARSCH e D'OSTERTAG. « Ergebnisse II. » Anno 1897.
- MAGER e STERNBERG. « Wien. Klin. Wochens. » 1906. — MATHEW. « Münch. med. Wochens. » 1906 num. 39. — MEINNER. « Wien. Klin. Woch. » 1907. — MELLER. « Gräfe's Arch. » 1905 vol. 62. — MELVILLE-DUNLOP. Un caso di cloroma. « Brit. Med. Journ. » mag. 1902. — MENETRIER. Caneto. Ed. Torino, 1910. Pag. 394 e 683. — MEYER e MEINCKE. « Deut. Arch. f. Klin. Mediz. » 1907. — MERRIL BEDELL. Il cloroma dal punto di vista dei sintomi oculari. « New York Stat. Journ. of Med. » 1907 n. 10.
- NÄGELI. Malattie del sangue e loro diagnosi. Lipsia 1908.
- PALTAUF. Cloroma. « Lubarsch, Ostert. Ergob. d. allg. Path. » 1896 pag. 679. — PAPPENHEIM. « Fol. haemat. » Anno IV, fas. 1-4. — PAULICEK e WETSCHER. Cloroma mieloido. « Deut. mediz. Wochens. » 1911 n. 1. — PAVIOT e FAYOLLE. « Prov. Medic. » marzo 1897. — PAVIOT e GALLOIS. « Soc. de Biol. » novembre 1896. — PFEIFFER. Cloroma. « Münch. med. Wochens. » n. 39 1906. — POPE e REYNOLD. Un caso di cloroma. « The Lancet » pag. 1531 gennaio 1907. — PORT e SCHÜTZ. Sulla conoscenza del Cloroma. « Deutsches Arch. f. Klin. Med. » 1907, Vol. 91 pag. 588.
- RAYOT. Studio sul cloroma. « Tesi di Libr. » 1908. 909. — RECKLINGHAUSEN. Strasbourg 1885. — RISEL. Il cloroma. « Deut. Arch. f. Klin. Med. » vol. 72 1901. — ROCCAVILLA. Cloroma leucemico. « Accad. med. di Padova » 24 febbra. 1911. « Gaz. O-p. » 1911, 28. « Pathologica » 15 mag. 1911. — ROSENBLATH e RISEL. « Deut. Arch. f. Klin. Med. » 1902 vol. 72.
- SALTIKOW. « XIII Riun. della Soc. Ted. di Patol. » Lipsia 10 aprile 1909. — SCHMIDT. Su di un caso di cloroma. « Dissertaz. inaugurate » Gottinga 1885. — SENATOR. Leucemia linfatica e cloroma. « Vortrag in d. Berlin. mediz. Geselosech. » 1907. VII. — SPEINHANS. Due casi di cloroma. « Arch. de Med. exper. et d'An. pat. » 1909 n. 7. « Polic. » 1909 p. 1004. — STERNBERG. Sul cloroma. « Ziegl. Beil. » 1905. vol. 37 p. 437. — STERNBERG. « Wien. Klin. Wochens. » 1902. « Verhandl. d. deutsch. patholog. Gesellschaft » 1903 « Zeits. f. Heilkunde » 1904 v. 25. — SUGANUMA. Sul cloroma e sua istogenesi. « Klin. Monatsblätter f. Augenvehl. Ref. sulla Sem. Med. » 1910 p. 419. — SUTHERLAND. Un caso di cloroma. « Scot. Med. a Surg. Journ. » ago-to 1902.
- TREWTHICK. « The Lancet » 1903. — TÜRK. Cloroma mieloido. « Wien. Klin. Wochens. » 1903 n. 11.
- VESPRÉMY. « Virchow's Arch. » vol. 181 — VIRCHOW. « Die Krank. Geschwülste » II 1864.
- WALDSTEIN. Clorofibroma. « Virch. Arch. » vol. 91, 1883.
- ZIEGLER. « Anat. Patol. » 2.ª Ed. francese, vol. 1. — ZIEGLER K. Esperimenti clinici ed istologici sulla leucemia mieloido. « Iena » 1906.



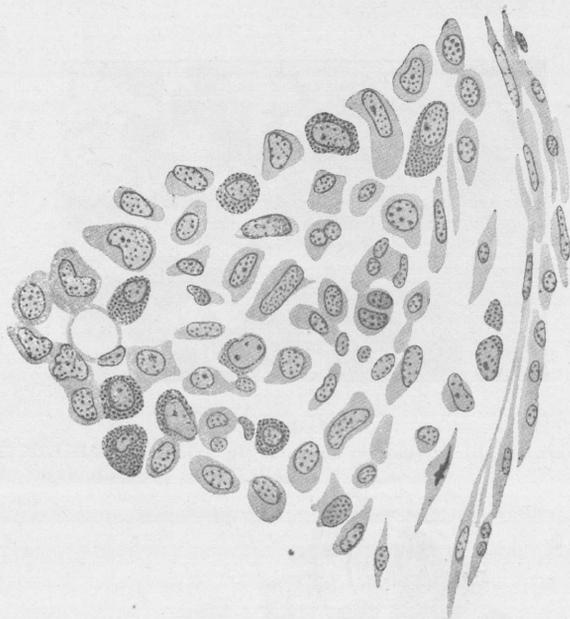


Fig. III.

Midollo iperplastico cloromatoso. Oltre ai mieloblasti, a protoplasma omogeneo, ai neutromielociti, ad una vescicola di grasso ecc. vi si notano pure numerosi mielociti eosinofili (Jacobaeus).

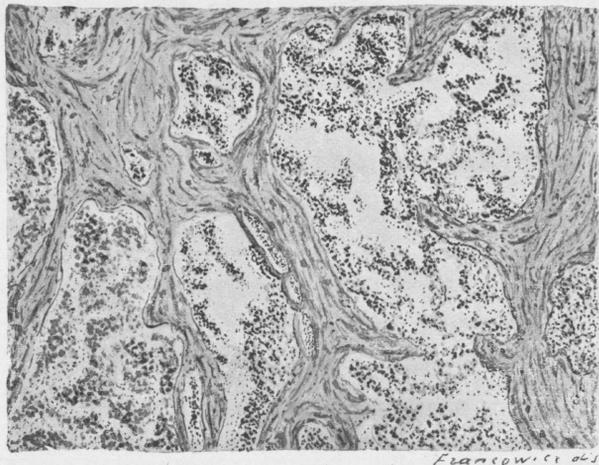
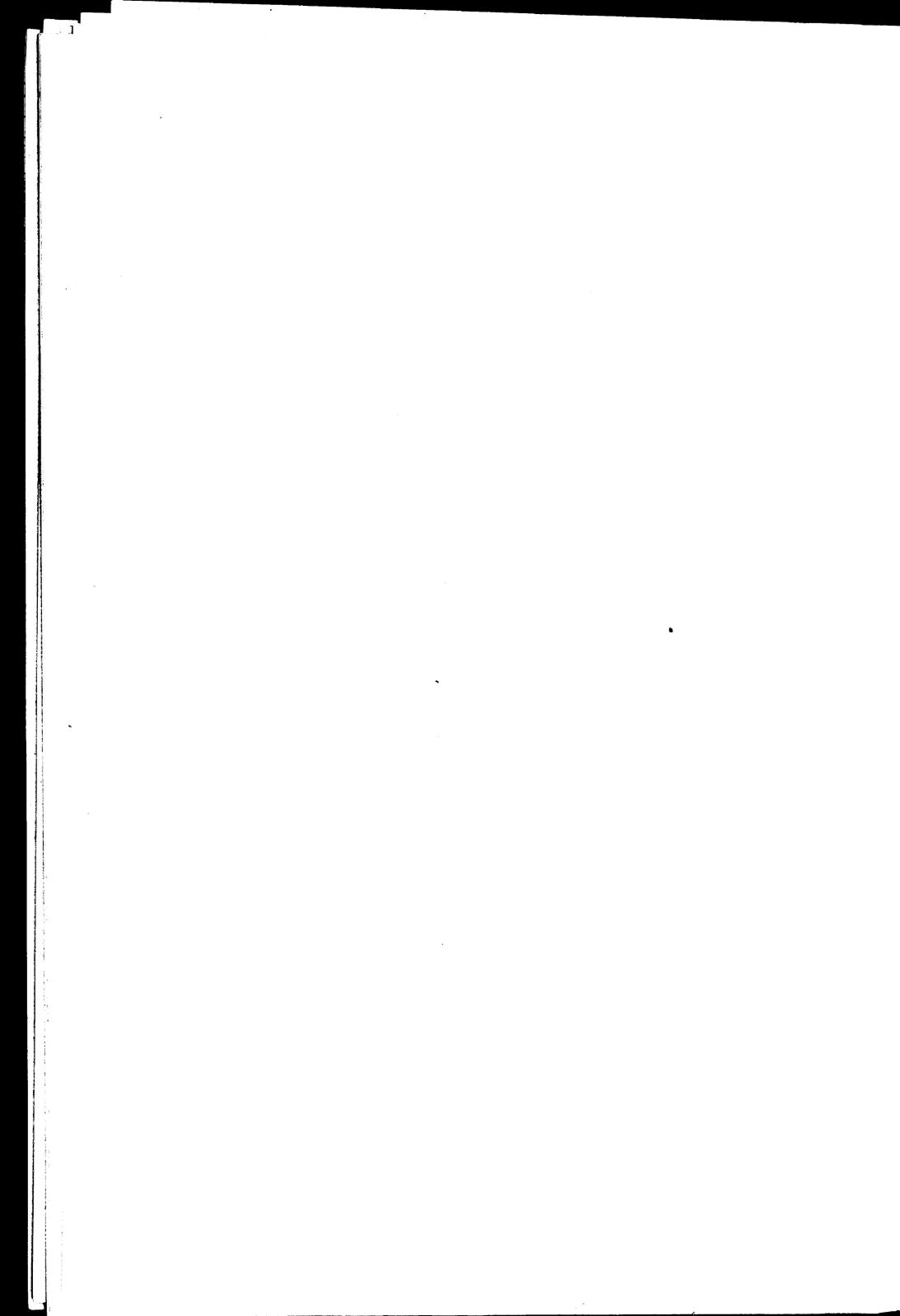


Fig. IV.

Tumore sternale a piccolo ingrandimento.
Grossi fasci fibrosi, derivanti da metaplasia fibrosa dell'osso, che circoscrivono alveoli in cui si contengono gli elementi neoplastici.



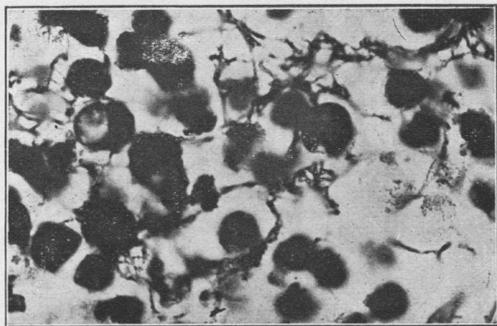


Fig. V.

Rete di Gitterfasern fra gli elementi neoplastici (da microfotografia a forte ingrandimento = 600 diam.).

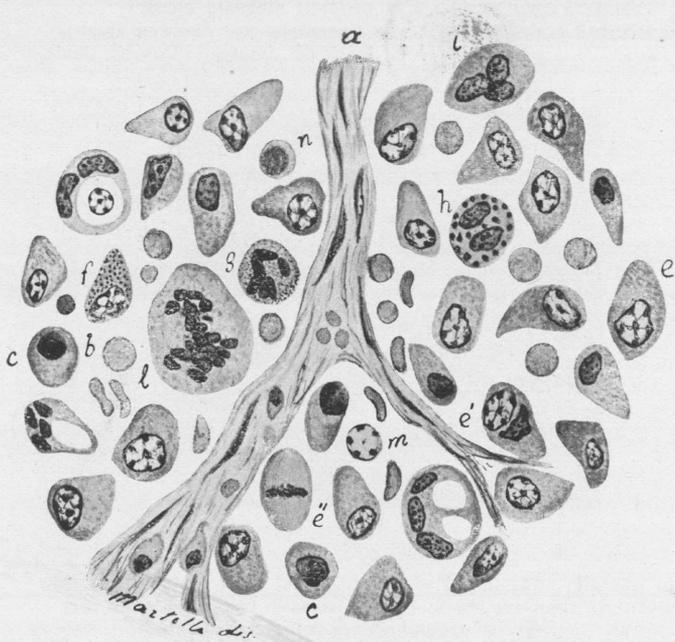
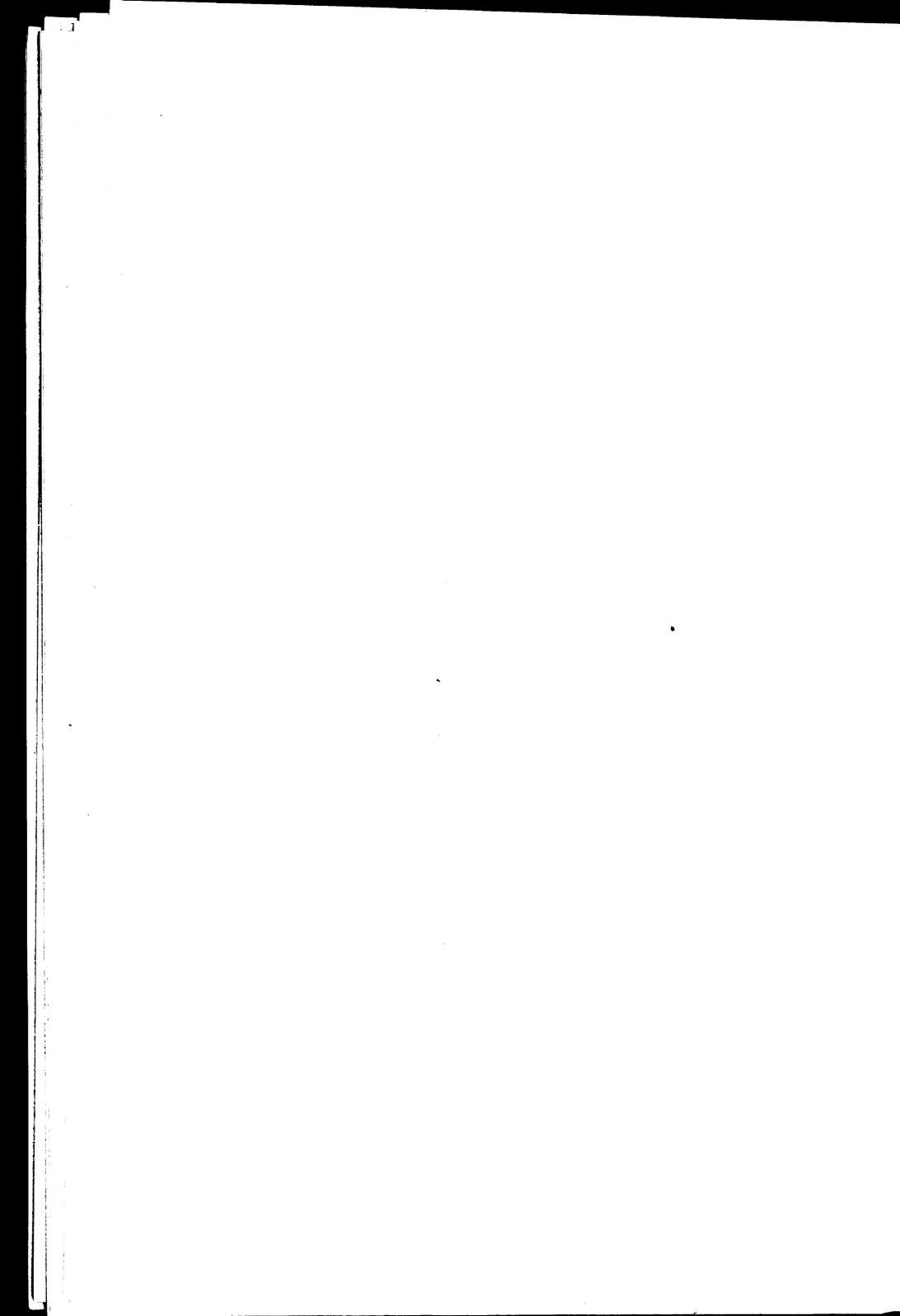


Fig. VI.

Tumore osseo a fortissimo ingrandimento.

Disegno riassuntivo di vari elementi della neoplasia: *a*) fascio fibroso alquanto impicciolito; *b*) normociti; *c*) megaloblasti; *e, e'*) promielociti di cui uno in cariocinesi atipica; *e''*) mieloblasto in metafasi; *f*) e *g*) mielocita e polinucleare neutrofilo; *h*) pol. eosinofilo; *i*) piccolo policariocita (simblasto); *l*) cellula gigante con nuclei in pinnosi; *m*) vescicola di grasso; *n*) linfocito.



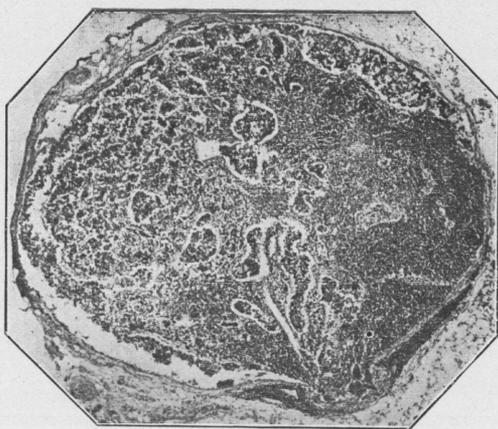


Fig. VII.

Piccola glandola linfatica in trasformazione mieloide
 Questa avviene per metastasi che si iniziano nei linfatici sottocapsulari. (Microf. ingrand. 28 diam.).

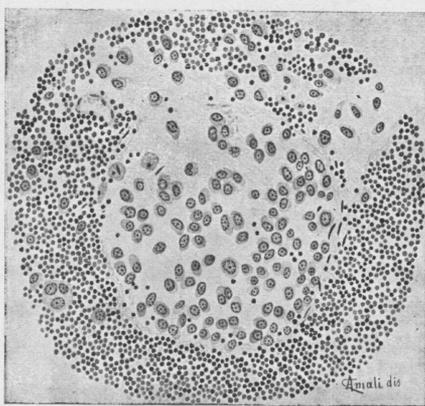


Fig. VIII.

La stessa a più forte ingrandimento.—(Reichert oc. 4 comp. obb. 7 a)
 Dai linfatici, molto dilatati, gli elementi mieloidi si infiltrano nel tessuto linfoide sostituendosi gradatamente ad esso.

