

Molec B. 70 / 53

53

PROF. ELIO BARBONI



Lipoidosi spontanee negli animali

ESTRATTO DA "MEDICINA E BIOLOGIA", - VOL. VI, 1943

Esemplare fuori commercio per
la distribuzione agli effetti di
legge.



Prof. LILIO BARBONI

Lipoidosi spontanee negli animali

ISTITUTO DI MEDICINA E BIOLOGIA, UNIVERSITÀ DI TORINO

ELIO BARBONI

LIPOIDOSI SPONTANEE NEGLI ANIMALI

INTRODUZIONE

COME è noto acidi grassi, grassi neutri e lipoidi si trovano nelle differenti parti dell'organismo animale in proporzioni assai fisse, tanto che si parla di *costanti lipidiche* proprie a ciascun tessuto o cellula.

Quando queste costanti, per cause diverse e spesso ancora sconosciute che sopravvengono nel ricambio intermedio dei lipidi, subiscono delle modificazioni qualitative o quantitative, si creano degli stati morbosi di varia entità; i più importanti vengono genericamente denominati *steatosi o adiposi cellulari*.

Secondo le modalità con cui si svolgono i processi di convogliamento ed utilizzazione dei grassi, le varie forme di steatosi patologiche si potrebbero distinguere in infiltrazioni lipidiche per disturbo dell'apporto dei grassi, in infiltrazioni lipidiche per disturbo del trasporto e della distribuzione e, infine, in infiltrazioni lipidiche per compromissione dei processi di smaltimento (eliminazione, ossidazione) dei grassi (Rondoni).

E però, tenendo presente che molto spesso tali processi di convogliamento ed utilizzazione non sono facilmente identificabili, potendo intervenire simultaneamente anzichè isolatamente, e che, d'altra parte, alle modificazioni delle costanti lipidiche non sempre corrispondono dei decisivi quadri morfologici, il problema delle alterazioni del ricambio dei grassi rimane soprattutto un problema d'ordine chimico.

Per tale motivo si preferisce distinguere le steatosi patologiche, secondo la natura del lipide interessato, in due grandi gruppi: da *grassi neutri* e da lipidi complessi o *lipoidi*, comprendendo in questo secondo gruppo, secondo la maggior parte dei Patologi, anche le adiposi da *esteri colesterinici* e da *colesterina libera*.

La trattazione che segue si riferirà a quelle manifestazioni patologiche che conseguono ad alterazioni nel ricambio dei *lipoidi*.

Il suo scopo è infatti quello d'illustrare, in un quadro d'assieme, le osservazioni finora compiute nella patologia spontanea degli animali intorno a quel gruppo di stati morbosi caratterizzati da un accumulo di lipoidi in alcuni tessuti, a cui si è convenuto dare il nome di *lipoidosi*. In questi stati morbosi s'intrecciano disturbi della sintesi, della distribuzione e dello smaltimento di alcuni lipoidi, diversi da forma a forma (Rondoni).

I.

LIPOIDOSI UMANE

In considerazione del fatto che sono pochissimi gli stati morbosi finora osservati negli animali che si possano ascrivere sicuramente alle lipoidosi e del fatto conseguente che mancano ancora nella patologia veterinaria dei tentativi di classificazione o quanto meno di studi tendenti ad inquadrarli in un gruppo organico - come invece è stato fatto nel campo della patologia umana, dove queste osservazioni sono incomparabilmente più numerose e progredite - a titolo introduttivo e per meglio chiarire la mia esposizione credo necessario premettere qualche nozione intorno: a) alla costituzione chimica dei lipoidi; b) alle caratteristiche generali delle lipoidosi umane; c) alle principali forme di queste malattie.

Delle une e delle altre riferirò le cognizioni più elementari, sufficienti a delimitare l'argomento in istudio.

Per i maggiori particolari rimando soprattutto ai lavori monografici e critici del Klenk (1939) per la chimica, del Letterer (1939) per la patologia generale e l'anatomia patologica, dell'Eppinger (1939) e del D'Amato (1939) per la clinica, del Bossa (1939) per

la patogenesi e la chimica, nei quali sono anche riportate delle ampie citazioni bibliografiche.

L IPOIDOSI
SPONTANEE
ECC.

Per quanto riguarda la letteratura italiana, colgo l'occasione per ricordare che dei contributi allo studio delle lipoidosi umane sono stati portati oltrechè dal D'Amato e dalla sua scuola (Bossa ecc.) anche da altri Autori fra cui: Alberti (1924), Bianchi (1925), Artom (1928), Barco (1928), Conte (1928), Sacchetto (1928), Pende (1929), Bertolotti (1930), Del Buono (1931), Redaelli (1930), Pincherle (1932), Melli (1935, 1936), Bartolini (1936), Tarantelli (1936), Galeotti Flori e Parenti (1937), Meyer (1937), Guccione (1936, 1937), Fabris (1937), Vito (1937), Malagussi Valeri (1938), Zanardi, Heimann e Lustig (1938), Giuffrè (1939), Barasciutti (1939) ecc.

a) COSTITUZIONE CHIMICA DEI LIPOIDI.

Senza entrare nei fini particolari della chimica biologica, ricordo che i lipoidi costituiscono un gruppo mal definito a cui appartengono dei composti chimici molto eterogenei.

Essi comprendono infatti tutti quei lipidi nella cui molecola oltre al carbonio, all'idrogeno e all'ossigeno entrano altri elementi, come il fosforo, l'azoto e lo zolfo (*lipoidi sensu strictiori*) e qualche lipide ternario come gli *steridi* (*).

I lipoidi animali si possono suddividere in quattro gruppi principali:

a) *Esteri della colesterina (colesteridi)*: composti nei quali la colesterina, che funziona da alcool, trovasi combinata con degli acidi grassi;

(*) L'Uselli, per analogia con quanto si fa per i glucidi e per i protidi, propone di classificare i lipidi in due grandi categorie: una prima categoria che comprende i lipidi ternari, che risultano cioè solo di carbonio, idrogeno e ossigeno e che perciò si possono chiamare *Ololipidi*; una seconda categoria che comprende i lipidi nella cui molecola entrano altri elementi (fosforo, azoto, zolfo) e che perciò si possono chiamare *Eterolipidi*. Alla prima categoria appartengono gli acidi grassi, i gliceridi, i ceridi, gli etoliti e gli steridi; alla seconda i fosfolipidi, i cerebrosidi e i solfatidi. I Lipoidi sarebbero dati da tutti gli *Eterolipidi* e da una piccola frazione degli *Ololipidi* rappresentata dagli *Steridi*. (Dalle note e aggiunte alla traduzione italiana di Bruni e Uselli del « *Compendio di Anatomia e Fisiologia dei mammiferi domestici* » di R. Disselhorst e E. Mangold. Edizione C. E. A., Milano, 1943).

b) *Fosfatidi* (o *fosfolipidi*): composti di acidi grassi e di corpi contenenti fosforo e azoto. Comprendono: i *Monoaminomonofosfatidi*, come le *lecitine* (base azotata rappresentata dalla colina) e le *cefaline* (base azotata rappresentata dalla colamina); i *Diaminomonofosfatidi* come le *sfigomieline* (un aminoalcol insaturo, la sfigosina, è combinato con un acido grasso e con acido fosforico a sua volta legato con colina); i *Monoaminodifosfatidi*, come la *cuorina* (contenente acidi molto insaturi ed una base ignota);

c) *Cerebrosidi*: composti di acidi grassi e di corpi sprovvisti di fosforo, ma contenenti azoto, e, in più, dei gruppi idrocarbonati rappresentati specialmente dal galattosio; vi appartengono il *cerebrone*, la *cerasina*, il *nervone* e l'*ossinervone*.

d) *Solfatidi* (o *Solfolipidi*): composti nei quali o l'acido fosforico è sostituito dall'acido solforico, come nella *jecorina*, oppure l'acido fosforico è presente insieme all'acido solforico, come nei *solfosfolipidi* riscontrati dalla Bolaffi nei tumori.

b) CARATTERISTICHE GENERALI DELLE LIPOIDOSI UMANE.

Come è stato accennato, le *lipoidosi* umane vengono contrassegnate secondo il lipide che predomina e che è svelabile chimicamente o istochimicamente nelle lesioni specifiche, non sempre nel sangue circolante.

Alla diversa costituzione chimica del lipide corrispondono strutture istologiche, meccanismi istogenetici e sindromi cliniche differenti, che vengono a dare alle singole malattie caratteristiche peculiari. Quantunque il concetto chimico, recentemente ribadito dal Letterer (1939), non possa considerarsi definitivo per una compiuta classificazione di queste malattie « sia perchè manca la conoscenza del fattore fondamentale, cioè del lato eziologico, sia perchè ancora ignoto si deve considerare il meccanismo patogenetico in quanto che la presenza di lipoidi è da considerarsi il fatto estremo di un fenomeno patologico non la causa della malattia, ed ignoti restano i rapporti fra reazioni tessutali e lipidi specifici » (Bossa, 1939), esso rimane tuttavia l'elemento discriminante più probativo in quanto risponde a dati di fatto bene accertati.

Le *classificazioni* che sono state proposte dagli Autori, dopo la prima di Pick ed Epstein, improntate alla chimica anche quando tentano la inclusione dei concetti clinici o di sede, sono ormai abbastanza numerose e anche le più recenti appaiono suscettibili di ampliamenti in vista dei sempre maggiori contributi che vengono portati dalla scienza medico-biologica. Questi contributi lasciano infatti intravedere uno sviluppo sempre più considerevole del capitolo delle lipidosi, nel quale si ha la tendenza a far rientrare tutte quelle malattie che vengono di mano in mano riconosciute come dipendenti dai disturbi del chimismo intermedio che portano ad un accumulo patologico di lipoidi in alcuni organi o sistemi.

Fra le classificazioni più complete ricordo quella di Epstein, Pick e Buerger, quella del Rutishauser e quella del Letterer.

Secondo Epstein, Pick e Buerger:

1. - Lipidosi cerebrosido-cellulare (Morbo di Gaucher).
2. - Lipidosi fostatido-cellulare (Morbo di Niemann-Pick).
3. - Xantomatosi essenziali primarie con prevalente partecipazione della colesterina e dei suoi esteri:
 - a) Xantomatosi primaria essenziale con localizzazione prevalentemente ossea (tipo Morbo di Hand-Schüller-Christian).
 - b) Xantomatosi primaria essenziale con localizzazione prevalentemente cutanea:
Gotta lipoidea (*Xantoma tuberosum*);
Forme atipiche (*Xantosi e xantomatosi*);
Psoriasi come lipidosi.
 - c) Xantomatosi primarie essenziali con localizzazioni prevalentemente viscerali;
Xantomatosi epatica, lipidosi epato-splenomegalica;
Xantomatosi con localizzazione prevalentemente laringea e polmonare;
Xantomatosi con prevalente compartecipazione dell'endocardio e dei grossi vasi;
Veduta complessiva delle xantomatosi essenziali.
4. - Xantomatosi secondarie:
Xantomatosi diabetica;
Xantomatosi itterica.

Secondo Rutishauser la classificazione segue, nelle grandi linee, quella precedente; la distinzione fondamentale viene però fatta fra le lipidosi localizzate e le generalizzate. Può essere schematizzata nella maniera seguente:

**LIPOIDOSI
SPONTANEE
ECC.**

A. - LIPOIDOSI LOCALIZZATE: dipendono da fattori locali e mancano alterazioni a carico del metabolismo generale;

- a) Nei tessuti neoplastici (fibromi, ipernefroidi, adenomi cortico-surrenali ecc.).
- b) Nei tessuti non neoplastici: nella cornea (arco lipoidico corneale), nella cistifellea (vescicetta a fragola), nei plessi corioidi (colesteatoma dei plessi), nei vecchi focolai emorragici, ecc.
- c) In alcuni processi infiammatori: polmoniti, pleuriti, (pleurite colesterinica), salpingiti, appendiciti croniche, linfogranulomatosi maligna ecc.

B. - LIPOIDOSI GENERALIZZATE: esistono alterazioni a carico del metabolismo generale.

a) *Generalizzate o primitive:* Morbo di Gaucher;

Morbo di Niemann-Pick;

Morbo di Hand-Schüller-Christian;

Xantomatosi cutanee;

Xantomatosi viscerali.

b) *Sintomatiche o secondarie:* Xantomatosi diabetica;

Xantomatosi itterica;

Xantomatosi renale.

Secondo Letterer:

1. - *Lipoidosi da colesterina* (colesterina libera ed esteri di acidi grassi)

a) Morbo di Hand Schüller-Christian (Granulomatosi colesterinica);

b) Xantelasmatosi locale e generale:

1. - Della pelle.

2. - Degli organi interni.

cuore e vasi sanguigni:

ricambio;

sistema nervoso centrale.

2. - *Lipoidosi da fosfatidi* (sfingomielina).

a) Morbo di Niemann-Pick (Epato-splenomegalia fosfatido-cellulare);

b) Morbo di Tay-Sachs (Idiozia amaurotica).

3. - *Lipoidosi da cerebrosidi* (cerasina).

Morbo di Gaucher (Epato splenomegalia cerebrosido-cellulare).

Caratterizzate dunque da un abnorme infiltrazione endocellulare, talora extracellulare, di lipoidi diversi da forma a forma, le lipoidosi comprendono una serie di manifestazioni morbose che si fanno rientrare nel novero delle *malattie da accumulo* o da *immagazzinamento* o *tesaurismi*.

Molti Autori anche italiani (Cesa-Bianchi, Di Guglielmo, Businco ecc.) ascrivono queste malattie al capitolo delle Reticolo-endoteliosi (secondo Di Guglielmo al gruppo delle emoistioblastosi da alterata funzione del ricambio dei grassi: secondo Businco al gruppo delle tesaurismosi) ritenendo che in esse gli elementi cellulari interessati in maggior misura siano quelli del S. R. E. (*).

Giova dire però, a questo proposito, come la identificazione delle malattie d'accumulo, e quindi delle lipoidosi, con le reticolo-endoteliosi non venga accettata da tutti i Ricercatori. Così il Letterer - uno degli studiosi più profondi delle lipoidosi - pure attribuendo al S. R. E. una parte indiscutibile nel complesso dei quadri offerti da tali malattie, sostiene che non è assolutamente esatto di sovrapporre il concetto di accumulo a quello di S. R. E. Il primo avrebbe infatti un significato molto più vasto, sia perchè l'immagazzinamento, per esempio dei lipoidi, può verificarsi, anche primitivamente, in cellule diverse dalle reticolo-istiocitarie, come le parenchimali, sia perchè in queste malattie non si avrebbe un semplice accumulo di una sostanza proveniente dal di fuori della cellula e che la cellula assumerebbe per fagocitosi (ricambio umorale), ma piuttosto l'accumulo di una sostanza prodotta dalla cellula stessa in quantità eccessiva o che la cellula non ha potuto eliminare nella giusta misura (ricambio cellulare). Intese in questo senso le lipoidosi, sempre

(*) Quantunque inesatte uso anch'io le dizioni di Sistema reticolo endoteliale (S. R. E.) o di Sistema reticolo istiocitario (S. R. I.) essendo ancora quelle più usate dai patologi. Giova però riconoscere, specialmente sulla base delle recenti ricerche dello Chévreumont (1942) sull'origine, la distribuzione, i caratteri citologici e le proprietà biologiche degli istiociti e dei macrofagi studiati con il metodo della coltura dei tessuti (Arch. de Biol. 53, 281, 1942), come esse non rispondano alla realtà dei fatti sia perchè il reticolo delle cellule istiocitarie e quello delle fibre precollagene (Gitterfasern) sono indipendenti e di natura completamente diversa (anche se spesso coesistenti), sia perchè l'endotelio vascolare non è sempre di natura istiocitaria, sia perchè esistono degli istiociti che, come quelli del connettivo sottocutaneo, non sono né reticolari né endoteliali. Giova inoltre sottolineare come anche le dizioni di « sistema trofo-connettivale » (Bruni), o di « connettivo istiocitario » (Midy) non risultino esatte perchè l'origine degli istiociti non sarebbe unicamente connettivale ma anche muscolare e perfino epiteliale (cellule dell'entoblasto vitellino). Per questa serie di motivi, lo Chévreumont ritiene più utile parlare genericamente di « stato istiocitario » e di sostituire alla dizione di S. R. E. o di S. R. I. quella di *Sistema istiocitario* (proposta dal Petersen nel 1935) o quella di *Sistema delle cellule di tipo istiocitario* (proposta dal Levi nello stesso anno).

secondo il Letterer, sarebbero legate più ad una malattia locale cellulare che ad una malattia generale del metabolismo e per esse il termine di *tesaurismi*, proposto dal Gierke (per indicare quella malattia che da questo Autore prende nome e nella quale si produce un forte accumulo di glicogeno nel fegato), sarebbe il più indicato perchè lascerebbe impregiudicato qualsiasi rapporto diretto col S. R. E.

Indipendentemente dalla discussione, certamente fondamentale ma ancora insoluta, se le lipoidosi si debbano considerare la conseguenza di alterate condizioni generali o piuttosto di una malattia locale, cellulare, è certo che l'interessamento esclusivo del S. R. E. non può essere preso come principio generale valido per tutte le forme.

Infatti noi sappiamo che a lato di malattie, come le lipoidosi da cerebrosidi (tipo morbo di Gaucher), nelle quali il S. R. E. appare compromesso in larga misura e in modo esclusivo, ne esistono delle altre, come le lipoidosi da fosfatidi (tipo morbo di Niemann-Pick) e le lipoidosi da colesterina (tipo morbo di Hand-Schüller-Christian) nelle quali vengono interessate allo stesso titolo sia le cellule reticolo-endoteliali, sia le altre cellule mesenchimali e perfino le cellule di derivazione ecto- ed entodermale.

Le *alterazioni e il comportamento clinico* delle lipoidosi assumono aspetti diversi secondo il lipide che entra in causa.

Per quanto riguarda le *alterazioni* è stato già detto che alla diversa costituzione chimica del lipide corrispondono, almeno fino ad un certo punto, delle strutture istologiche e dei meccanismi istogenetici diversi: qui interessa di sottolineare che le cellule tesaurizzanti presentano una morfologia che, almeno in parte, potremo considerare specifica rispetto al lipide interessato.

Nelle lipoidosi da fosfatidi (tipo morbo N. P.) nelle quali la infiltrazione lipoidica è primitiva, la cellula caratteristica è la *cellula del Pick*, che, per quanto si è detto altrove, può derivare tanto dagli elementi del S. R. E. quanto dalle cellule parenchimali dell'epitelio intestinale, del fegato, del rene, della milza, di ghiandole interne e perfino dalle cellule nervose. Risultato di una trasformazione morfologica operata dal fosfatide in una cellula normale, preesistente, incapace di riprodursi, questa cellula si presenta

dapprima finemente granulosa e poi con struttura vacuolare, a vacuoli molto piccoli e regolari.

Nelle lipidosi da cerebrosidi (tipo morbo G), nelle quali, come nella forma precedente, la infiltrazione lipoidica è da considerare primitiva, la cellula caratteristica è la *cellula del Gaucher* che deriva esclusivamente dal S. R. E. Capace di moltiplicarsi dando luogo ad elementi con uguale morfologia (capacità iperplastica) questa cellula si presenta con citoplasma cosparso di vacuoli grossi ed irregolari.

Nelle lipidosi da colesterina (tipo morbo H. S. C.) nelle quali, a differenza delle due precedenti, la infiltrazione lipoidica devesi considerare secondaria essendo preceduta da una flogosi caratterizzata da granulomi di tipo reticolare e successivamente parvicellulare, che solo in seguito si presenta più o meno infiltrata da cellule cariche di lipidi, la cellula caratteristica è la *cellula xantomatosa* ora meglio denominata *cellula spugnosa*. Di origine diversa, essa appare sotto forma di un elemento rigonfio, a nucleo con segni manifesti di fenomeni regressivi e con protoplasma spugnoso imbrigliante le goccioline di lipidi.

Per quanto riguarda il *comportamento clinico*, variabile secondo il lipoide e naturalmente secondo le localizzazioni e la intensità della infiltrazione lipoidea, mi limiterò qui ad accennare che mentre in alcune forme, come il Morbo H. S. C. e quello G., il decorso delle affezioni è sempre cronico, in altre, invece, come nel morbo N. P., il decorso clinico è acuto o subacuto progressivamente mortale, forse perchè il relativo lipoide altera profondamente le cellule tesaurizzanti.

L'*eziologia e la patogenesi* delle lipidosi sono ancora quasi del tutto sconosciute.

Circa l'*eziologia* ancora oggi non possiamo dire se un solo fattore eziologico sia a base di tutte le lipidosi e la differente morfologia istologica e anatomo-clinica sia riportabile ai singoli lipidi interessati o se si tratti di cause diverse determinanti le singole malattie e le corrispondenti alterazioni, con partecipazione al quadro di entità lipoidiche tra loro differenti (Bossa). È vero che, per esempio, Galeotti Flori e Parenti (1937) studiando un caso di reticolo-endotheliosi iperplastica infettiva ad evoluzione granulo-xantomatosa

hanno riscontrato gli elementi per assimilarlo al morbo H. S. C., ma è pur vero che una eziologia infettiva non può essere tirata in campo per tutti i casi di lipoidosi finora descritti.

Riguardo alla *patogenesi* anche essa appare circondata da molte incertezze sia perchè le lipoidosi sono delle malattie piuttosto rare, studiate nella maggior parte dei casi in modo incompleto, sia perchè le indagini sperimentali, ormai numerose, non hanno portato a risultati definitivi. Lo studio dei principali meccanismi regolatori del ricambio lipidico (*) nonchè le osservazioni compiute dai clinici sulla importanza dei fattori costituzionali, hanno portato certamente degli elementi di grande interesse, ma allo stato attuale delle nostre conoscenze non permettono ancora di trarre delle conclusioni definitive.

Seguendo il Bossa la patogenesi della infiltrazione lipoidea può considerarsi sotto i seguenti aspetti generali: 1) disturbo generale del ricambio lipidico che porta alla elaborazione di quote lipidiche abnormi, quantitativamente sproporzionate di fronte alle altre frazioni (colesterina, esteri colesterinici, fosfatidi, cerebrosidi) e che vengono fissate dalle cellule tesaurizzanti; 2) diminuita attività dell'organismo alla utilizzazione dei lipidi, o da insufficienza metabolica cellulare o da aumentata attività fissatrice tessutale per determinate quote lipidiche (lipoistechia). Con lo stesso Autore si può aggiungere che probabilmente le due condizioni, disturbo metabolico generale e viziatura cellulare, s'intrecciano e si influenzano reciprocamente.

A proposito dei rapporti fra lipoidosi e *lipemia* è bene accennare che la *lipemia* è assolutamente incostante, nel senso che mentre alcune volte è possibile svelare nel siero un aumentato quantitativo di lipidi, in altri i valori non presentano delle modificazioni apprezzabili. Giova anche mettere in evidenza come ciascuna di queste malattie possa dar luogo, talvolta, a delle modificazioni più o meno appariscenti di tutte le frazioni lipo-lipidiche del sangue. *Lipemia*, *fosfatidemia*, *colesterinemia*, subiscono spesso

(*) Seguendo il Bossa i principali meccanismi regolari del ricambio lipidico possono ricercarsi fra gli *ormoni* (specialmente surrenalici, ipofisari, delle gonadi, tiroidei), il *sistema nervoso* (specialmente simpatico, parasimpatico, aggregato neuro-ipofisario), le *vitamine* (specialmente A, B, B₁, C)

dei cambiamenti di valori che stanno a dimostrare come i metabolismi dei lipidi siano subordinati fra loro (Flaschentrager, Bickel, Rutishauser ecc.).

Conviene, infine, ricordare come anche il problema dei rapporti fra lipoidosi e ricambio dei glucidi sia stato preso in considerazione, sebbene ancora scarse siano le osservazioni al riguardo. Le ricerche della Scuola del D'Amato tendono a mettere in evidenza, limitatamente ad alcune colesterinosi (xantoma tuberoso e psoriasi) come la glicemia capillaro-venosa abbia dei valori che lasciano intendere un leggero deficit insulare. La funzione epatica risulterebbe normale.

c) PRINCIPALI FORME DI LIPOIDOSI.

Per completare questa parte introduttiva riferisco ora brevemente sulle caratteristiche essenziali delle lipoidosi più conosciute.

1. - LIPOIDOSI CELLULARI DA CEREBROSIDI O CEREBROSIDOSI.

Morbo di Gaucher. - Caratterizzata dalla presenza di alcuni cerebrosidi, fra cui specialmente la *cerasina*, questa forma viene attualmente considerata come un'alterazione generale del S. R. E. che ha nella milza la sua localizzazione più vistosa. Si possono osservare delle localizzazioni anche al cervello, ai polmoni e allo scheletro nonchè delle anomalie pigmentarie più o meno evidenti. Come nella maggior parte delle malattie caratterizzate da ingrandimento abnorme della milza, anche nel morbo G. si possono riscontrare delle alterazioni ematiche che, in questo caso, sono date specialmente da anemia ipocromica, leucopenia e trombopenia. La malattia colpisce tanto gli adulti quanto i giovani nei quali ultimi si manifesta con cachessia e marasma progressivo: nei lattanti la malignità viene documentata anche dai quadri istologici che dimostrano la presenza delle caratteristiche cellule di Gaucher (che non presentano la doppia rifrazione) in quasi tutti gli organi compresi il cervello ed il polmone. Le interpretazioni patogenetiche sono diverse: la più accreditata è quella dell'Epstein secondo la quale il morbo G. sarebbe legato ad un iposurrenalismo.

A questo gruppo si fanno appartenere il morbo di Niemann-Pick e il morbo di Tay-Sach (*).

Morbo di Niemann-Pick. È caratterizzato dalla prevalente presenza di fosfatidi da ricondurre soprattutto alle *sfigomieline*. Colpisce specialmente l'infanzia, in maniera particolare le bambine di razza semita. Si manifesta con lipoidosi delle ossa, della milza e del fegato, con splenomegalia e un decorso rapido che conduce a morte per cachessia. A differenza del morbo G. le cellule tesaurizzanti non sono date soltanto da quelle del S. R. E. (del midollo osseo, dei linfonodi, del timo, del polmone, del tessuto connettivo) ma anche da quelle parenchimali della milza, del fegato, del rene, del cervello, del cuore, nonché dall'epitelio dell'intestino, delle surrenali, delle tiroidi ecc. Gli organi colpiti appaiono più o meno aumentati di volume e colorati in giallo canario (specialmente i linfonodi). Spesso si osservano delle alterazioni pigmentarie cutanee analogamente al morbo di G. Istologicamente la cellula caratteristica è rappresentata dalla cellula di Pick che a differenza di quella di Gaucher mostra la doppia rifrazione al polarimetro. Secondo Epstein la patogenesi sarebbe dovuta ad un *ipersurrenalismo*, a sua volta legato ad una lesione costituzionale dei centri nervosi.

Morbo di Tay-Sachs (o Idiozia amaurotica). - Ritenuta da molti Autori una varietà del morbo N. P., l'idiozia amaurotica viene oggi considerata come una entità nosologica a sè perchè le ricerche chimiche del Klenk avrebbero provato che mentre nel N. P. il lipotide in

(*) A queste due forme principali e meglio definite se ne potrebbero aggiungere altre due con prevalenti localizzazioni cutanee. La prima sarebbe la *Lipoidosi della pelle e delle mucose* (o lipoido-proteinosi) dell'Urbach. In essa i depositi, costituiti da lipoidi del gruppo dei fosfatidi legati a delle albumine, si formano nella pelle (dando luogo a lesioni nodulari o di tipo ipercheratosico), nella lingua (che assume un aspetto quasi ligneo) e nelle mucose tonsillare e laringea (che si ricoprono di masse dure e trasparenti). La seconda forma sarebbe rappresentata dalla cosiddetta *Necrobiosi lipoidica diabetorum* dell'Oppenheim che l'Urbach considera una forma di lipoidosi locale nella quale la necrobiosi, legata a lesioni vasali, rappresenterebbe la base per il deposito locale dei lipoidi. I lipoidi sarebbero rappresentati da fosfatidi e da grassi neutri. Il quadro lipemico è quello di una iperlipemia, ipercolesterinemia e iperfosfatidemia (Balbi).

causa è la sfigomielinina, nel T. S. è un lipoide speciale contenente uno zucchero. A questo lipoide, affine ma pur diverso per caratteri fisico-chimici ai cerebrosidi, lo scopritore ha provvisoriamente dato il nome di sostanza X. I sintomi della malattia sono diversi: i più importanti sono dati da manifestazioni nervose in parte piramidali e in parte extrapiramidali. Nell'occhio si hanno delle alterazioni molto caratteristiche che portano alla cecità. Le lesioni più importanti si rinvencono nelle cellule gangliari che si presentano tumefatte e impregnate da masserelle spumose. Come il N. P. l'idiozia amaurotica si osserva nei bambini di razza ebraica: però accanto alla forma infantile sono state descritte delle forme giovanili e tardive (soggetti di oltre 40 anni di età).

3. - LIPIDOSI DA COLESTERINA O COLESTERINOSI.

Sono date da accumuli, in seno ai tessuti, di masserelle complesse di lipoidi in cui predominano in notevole misura la colesterina e gli esteri colesterinici.

L'accumulo può essere *intracellulare*, rappresentato da una predominanza di esteri colesterinici, o *extracellulare*, caratterizzato da una predominanza di colesterina libera (Bogaert, Scherer, Epstein). È importante dire che dopo le ricerche del Gardner, del Fox e del Thannhauser, si deve ammettere una patologia autonoma della colesterina perchè questi Autori hanno dimostrato che l'organismo animale è in grado di produrre della colesterina nuova.

A. *Colesterinosi generalizzate primitive (Xantomatosi essenziali primarie).*

Queste forme comprendono il Morbo di Hand-Schüller-Christian e le *xantomatosi cutanee e viscerali*.

Confuse da qualche Autore col morbo H.S.C., le xantomatosi costituiscono in realtà, come sostiene il D'Amato, delle forme a sè sia perchè nel loro determinismo intervengono dei fattori ereditari e famigliari che mancano completamente nel morbo precedente, sia perchè non si tratta di vere granulomatosi. Il nome di *xantomatosi*, introdotto dai dermatologi, deriva dal colore giallastro che

presentano i tessuti lesi, colore che è dovuto ad un pigmento lipocromico (Siemens, Hymans van den Bergh e Palmer) di origine vegetale assai vicino, secondo il Pfeiffer G., al colestano.

a) *Morbo di Hand-Schüller-Christian.* - Caratterizzata dalla triade di Hand, alterazioni scheletriche, esoftalmo e diabete insipido - non sempre però al completo in tutti i casi - è una malattia che compare nell'età giovanile e che, talvolta, può presentarsi anche nell'età matura e perfino nella vecchiezza. Le alterazioni più costanti sono quelle a carico delle ossa. In prima linea sono compromesse quelle del cranio (cranio a carta geografica dei radiologi) poi quelle della pelvi. Il quadro istopatologico è dominato dalla produzione di un tessuto di granulazione nel quale si presentano, oltre ai vasi sanguigni, delle cellule lipoidee, delle cellule infiltrative e delle cellule connettivali. Le cellule lipoidee, denominate cellule xantomatose o meglio *cellule spugnose*, ora sono mononucleate, ora, più di rado, polinucleate giganti con nuclei addensati al centro della cellula. In ogni caso il loro citoplasma ha un aspetto vescicolare ed è infarcito di lipoidi in parte mono- e in parte birifrangenti. Non raramente si possono mettere in evidenza dei cristalli di colesterina. Gli elementi infiltrativi sono rappresentati da istiociti mobilitati, da granulociti eosinofili, da plasmacellule, da linfociti. Secondo Chester anche il tessuto connettivo parteciperebbe all'immagazzinamento dei lipoidi. Come tutti i tessuti di granulazione anche questo può evolversi per trasformarsi in un tessuto cicatriziale. Sviluppandosi nelle ossa, il tessuto di granulazione produce la graduale demolizione di queste. Quando tale demolizione interessa la sella turcica - come spesso accade - e il tessuto neoformato lede l'ipofisi e il diencefalo, si determina il diabete insipido. Quando interessa le arcate orbitarie si produce l'esoftalmo. Gli organi interni vengono compromessi solo in modesta misura: relativamente lievi sono infatti le lesioni rintracciabili nel fegato, nella milza, nei linfonodi e nei polmoni. Incostanti appaiono le lesioni a carico della costellazione ormonica: frequenti le alterazioni cutanee sotto forma di eczema seborroico, di eczema *scrofulosorum* o di xantelasma. Rare, ma possibili, le localizzazioni ai centri nervosi. Riguardo alla eziopatogenesi giova ripetere

quanto è stato già detto altrove e cioè che nell'H. S. C. la formazione dei granulomi precede la deposizione di colesterina. Questo fatto ci obbliga a distinguere, con il Bossa, due fattori fondamentali: uno determinante la formazione del granuloma e che non pare in alcun modo in relazione con la colesterina e il suo alterato metabolismo, l'altro costituito appunto da tale alterazione, la quale senza dubbio esiste ma la cui natura non siamo in grado di sceverare.

b) *Xantomatosi cutanee*. Costituiscono un gruppo mal definito nel quale l'unico elemento discriminante è quello clinico, mancando, per le singole forme, delle cognizioni esatte sul ricambio generale e locale e, soprattutto, dei criteri morfologici. In tutti i casi il reperto istologico è pressochè lo stesso: il deposito di colesterina nel connettivo « porta in ultimo alla necrosi delle cellule, alla formazione di esteri di colesterina e di acidi grassi, prodotti che possono determinare un processo infiammatorio il quale assumerà aspetti speciali a seconda della sede nel quale si svolge » (D'Amato). La ipercolesterinemia è incostante.

Le Xantomatosi cutanee primitive comprendono:

Xantoma tuberoso o gotta lipoidea. — Si ha la formazione di noduli o di veri tumori lipoidei nella cute, nelle guaine tendinee e nelle capsule articolari, che, senza provocare dolore, deformano le articolazioni dei gomiti, delle mani, dei piedi, le orecchie ecc. Istologicamente è possibile mettere in evidenza dei cristalli birifrangenti che si riuniscono in ammassi più o meno regolarmente distribuiti nella compagine dei noduli.

Xantomatosi atipiche o xantosi. — Queste forme, essenzialmente cutanee a differenza dello Xantoma tuberoso, sono state studiate in modo particolare dall'Urbach che le ha classificate nel modo seguente: *xantelasma*, *xanteloidi* e *xantomi* o *xantoblastomi*.

Gli *Xantelasma* comprendono a lor volta gli *xantelasma da infiltrazione*, quasi sempre contemporanei ad ipercolesterinemia (*xantasma palpebrale*, *xantelasma sintomatici*, *xantelasma essenziali*) e gli *Xantelasma da riassorbimento*, dipendenti da aumento locale di colesterina (*pseudo-xantomi*).

Gli xantelasmi vengono distinti in una forma localizzata (per esempio xantelasma palpebrale), una forma disseminata e una forma diffusa o generalizzata. La forma disseminata è la più frequente e può interessare qualsiasi parte della cute. Secondo l'aspetto delle lesioni si parla di xantelasma piano, tuberoso, papuloso, tumoriforme e di colesterodermia (diffusa colorazione gialla della pelle dipendente da una infiltrazione colesterinica dei vasi linfatici cutanei). Insoluta è ancora la questione se l'immagazzinamento dei lipoidi avvenga per semplice deposizione nelle cellule dei lipoidi del sangue, oppure perchè le cellule subiscono alterazioni biochimiche per le quali si generano lipoidi nel loro protoplasma.

In tutte queste forme la colesterina si rinviene nell'interno di cellule rappresentate da endoteli e da fibroblasti, le quali si trasformano in cellule schiumose. I cristalli di colesterina possono rinvenirsi sia negli spazi linfatici che nei fasci di fibre collagene e in seno ai tessuti.

Psoriasi quale lipoidosi. — La psoriasi, che per interessare specialmente individui a ricambio alterato o con tare ereditarie di malattie del ricambio, viene considerata come una manifestazione cutanea di alterato ricambio materiale, è stata inclusa nel novero delle lipoidosi da colesterina dopo che il Puley e altri hanno messo in evidenza, in questi casi, della ipercolesterinemia e dopo che il Grütz (1939) ha dimostrato un aumento considerevole di lipoidi nei corpi papillari della cute. Secondo d'Amato non è facile però sostenere che in questo alterato ricambio dei grassi consista tutta la patogenesi della psoriasi.

Colesterinosi extracellulare. — A lato delle sopramenzionate forme cutanee nelle quali la deposizione di colesterina è prevalentemente intracellulare, l'Urbach considera un'altra varietà di lipoidosi cutanea nella quale la colesterina è esclusivamente *extracellulare*. Non accompagnata ad ipercolesterinemia, mancante della caratteristica istologica dovuta alla presenza delle cellule spugnose, si manifesta, nella cute, con dei nodi duri, di varia grandezza, di colore violaceo (al dorso delle mani, al braccio e all'antibraccio) e con macchie dello stesso colore in altre parti del corpo (regioni del

petto e delle coscie). Tanto nelle parti di cute apparentemente sana, quanto nei nodi, le alterazioni sono date da una notevole ricchezza dei vasi della pelle con contemporanea grave alterazione degli endoteli vasali e da infiltrazioni cellulari di elementi rotondi e fusati. I depositi di lipidi birifrangenti si verificano dapprima attorno ai vasi e poi in tutta la pelle.

c) *Xantomatosi viscerali*. — Si fanno rientrare in questo gruppo tutte quelle xantomatosi che interessano prevalentemente o esclusivamente gli organi interni e che non possono essere assimilate al morbo H.S.C. mancando del classico corteo sintomatico proprio a questa malattia. In molte di queste forme esistono ipercolesterinemia e le note lesioni cutanee e mucose (colorazione gialla ecc.) che si accompagnano a quasi tutte le colesterinosi. Sono da ricordare le *xantomatosi epatiche* (Edelmann, Buerger), le *xantomatosi epato-splenomegaliche* (Buerger ecc.), le *xantomatosi laringo-polmonari* (Pusey e Jonnston, Turner, Davidson e White ecc.), le *xantomatosi dei vasi e del cuore*, specialmente dell'aorta e delle coronarie (Arning, Lehzen e Knaus, Pönszen, Burns Hufschmidt e Nessmann, Buerger ecc.), le *xantomatosi nervose o cerebrali* (Bogaert, Scherer ed Epstein), il *Xantelasma diffuso della mucosa intestinale* (Froboese).

4. — XANTOMATOSI SECONDARIE.

Sono quelle forme nelle quali è possibile stabilire che lo stato lipoidico, quasi sempre colesterinico o prevalentemente colesterinico, è secondario a bene apprezzabili malattie del ricambio, quali il *diabete*, l'*ittero* e le *nefrosi*.

Come è risaputo queste malattie portano spesso ad una alterazione del ricambio dei grassi che può manifestarsi sia con la lipemia (colesterinemia) che con la precipitazione dei lipidi in diversi organi o tessuti.

LIPOIDOSI ANIMALI

Come ho già detto in principio, le forme morbose finora descritte negli animali che si possano assimilare al capitolo delle *Lipoidosi* sono pochissime.

Qui aggiungo come esse siano state studiate quasi esclusivamente dal lato morfologico, corrispondendo, nella grande maggioranza dei casi, ad occasionali reperti necroscopici.

Poche volte sono state compiute delle esatte determinazioni chimiche, mai, a quanto mi risulta, delle ricerche sulla iperglicemia.

In generale la qualità del lipotide in causa è stata dedotta dalle indagini istochimiche o polarimetriche.

Per chiarezza ne riferirò seguendo come traccia una grossolana distinzione secondo il lipotide predominante o presunto tale.

1. - LIPOIDOSI DA FOSFATIDI O FOSFATIDOSI.

La letteratura veterinaria ne registra un solo caso, quello descritto dal Jarmai (1938) nel cavallo (fig. 1 e 2).

Cavallo di 9 anni. Presentava nella pelle di parti diverse del corpo (perineo, coscie, testa, gomito) nelle fascie muscolari e nei tendini degli arti, delle formazioni nodulari di varia grandezza, di consistenza e struttura adiposa, di colore rosso scuro non uniforme perchè macchiettato da parti di un giallo zolfino e di un giallo ocre. Gli organi interni e le ossa non presentavano alterazioni apprezzabili. Dal lato chimico i noduli erano costituiti, per oltre i due terzi, da lipoidi rappresentati per la maggior parte da fosfatidi, in piccola misura da colesterina. Istologicamente, accanto a cellule connettivali ed istiocitarie infarcite dai lipoidi, erano presenti delle cellule giganti polinucleate ed ammassi di un pigmento contenente ferro.

Le sedi interessate (cute, fascie muscolari, tendini) nonchè i caratteri morfologici delle nodosità deponevano per un caso di *Xantoma tuberoso multiplo*, ma data la grande quantità di fosfatidi presenti, notevolmente superiore a quella della colesterina (rispettivamente 37,5 e 19,2 %), il caso veniva definito dall'Autore come *Fosfatidosi tuberosa multipla* e come tale r avvicinato al morbo di Niemann-Pick dell'uomo, sebbene non esistessero nè localizzazioni ossee, nè splenomegalia, come invece si verifica per le forme più tipiche di questo morbo.



Fig. 1. - *Caso di Jarmai.* - Fosfatidosi tuberosa multipla in cavallo. Aspetto macroscopico delle lesioni agli arti. (Da Jarmai K., « Arch. f. Tierheilk », 73, 115, 1938).

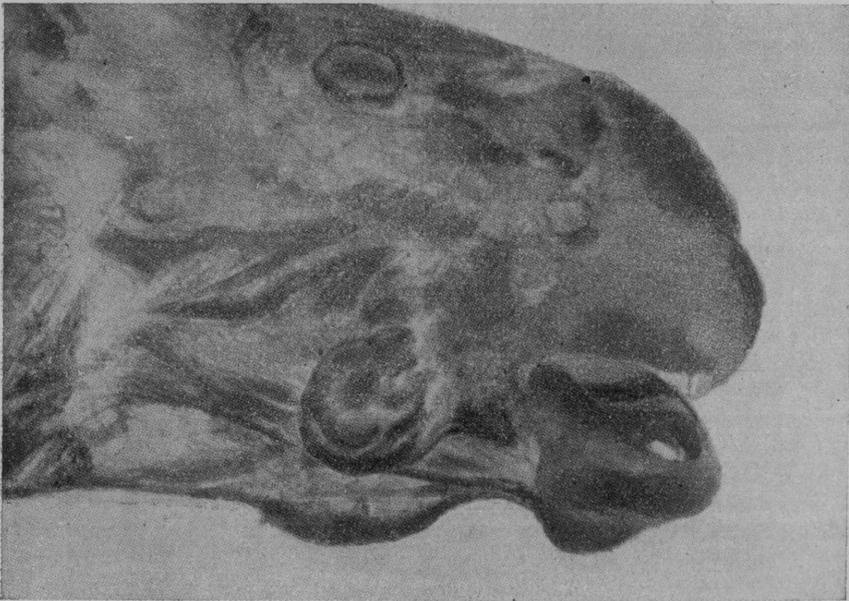


Fig. 2. - *Caso dello Jarmai.* - Fosfatidosi tuberosa multipla in cavallo. Aspetto macroscopico delle lesioni alla testa. (Da Jarmai K., « Arch. f. Tierheilk. », 73, 115, 1938).

2. - LIPOIDOSI DA COLESTERINA O COLESTERINOSI.

La maggior parte delle lipidosi osservate negli animali, segnatamente nel cavallo, rientrano in questo gruppo.

a) *Colesterinosi cutanee.*

L'unico caso di xantomatosi cutanea è stata descritto dal Nitsche (1930-31) in un cavallo.

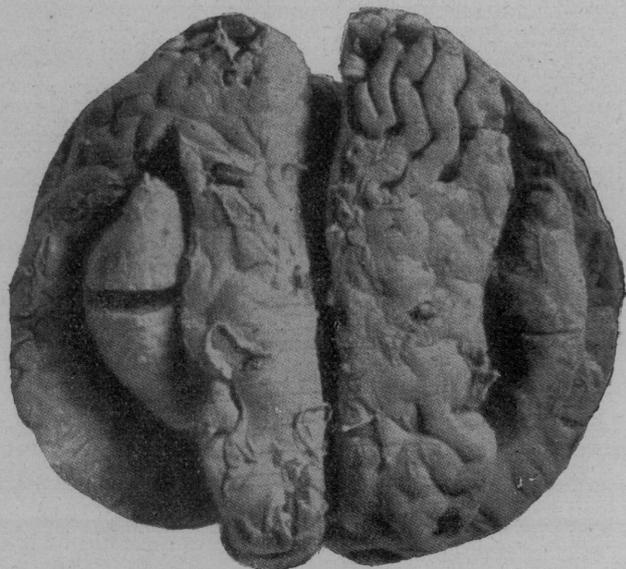


Fig. 3. - *Casi del Barboni.* - Colesterinosi dei plessi corioidei di cavallo. (Colesterinosi bilaterale massima). (Da Barboni E., « Riv. di Biol. », 37, 341, 1939).

Cavallo militare di 15 anni di età. Presentava nel sottocutaneo della parte sinistra del petto una neof ormazione della grandezza di un uovo di piccione, di colore rosso scuro, di consistenza dura. Le superfici dei tagli, esaminate dopo asportazione chirurgica della parte, assumevano un aspetto a mosaico per la presenza di aree e strie rosso brune, bianco ruggine e giallastre e di piccole emorragie. Istologicamente il quadro era dominato da cellule xantomatose fra le quali si differenziavano delle cellule giganti polinucleate di varia grandezza, molte delle quali erano in rapporto con gli endoteli dei vasi linfatici. Il protoplasma di queste cellule era ripieno di granuli o goccioline birifrangenti, colorabili col Sudan III e il rosso scarlatto. Alcune parti della neof ormazione apparivano

jalizzate e in molti punti, specialmente in quelli situati in vicinanza delle emorragie, si rinveniva un pigmento provvisto di ferro che era contenuto sia nelle cellule che nelle lacune tessurali.

Questo caso veniva denominato dall'Autore come *Xantoma a cellule giganti*.

LIPOIDOSI
SPONTANEE
ECC.

b) *Colesterinosi endocraniche.*

Sono rappresentate dalla *colesterinosi dei plessi corioidei* e dalla *colesteatosi della corteccia cerebrale*.

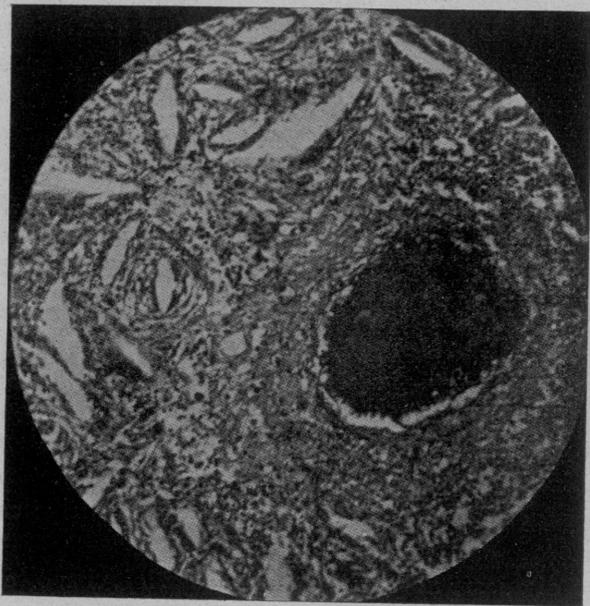


Fig. 4. - *Casi del Barboni.* - Colesterinosi dei plessi corioidei di cavallo (forma perlacea). A destra un vaso sanguigno. A sinistra numerosi cristalli colesterinici immersi in un tessuto infiammatorio ancora molto ricco di cellule. (Da Barboni E., « Riv. di Biol. » 27, 341, 1939).

1. *Colesterinosi dei plessi corioidei* (fig. 3 e 4). Conosciuta sotto il nome improprio di *colesteatoma dei plessi corioidei*, è una lesione di tipo nodulare che si riscontra quasi esclusivamente nei cavalli vecchi (*) (secondo lo Schmey nel 50 % dei casi, secondo il Dexler

(*) Nel suino ne sarebbe stato descritto un caso da *Van der Kolk*; nel cane uno da *Dexler*, ma localizzato alla pia del midollo lombare.

nel 22,5 %, secondo il Joest nel 20 %, secondo Nieberle e Cohrs nel 20-50 % e secondo Kratzenberg nel 62,5 %). È caratterizzata da una deposizione di esteri colesterinici e di colesterina libera cristallizzata nei plessi corioidei dei ventricoli laterali del cervello, più raramente nei plessi cerebellari o in altre sezioni della meninge interna come, per esempio, nel solco interemisferico.

Dopo le prime e grossolane descrizioni macroscopiche di casi genericamente interpretati come « deposizione di materie dure » (Derrier, Cesar, Dupuy, 1807; Dupuy 1817 ecc.) il cosiddetto colesteatoma dei plessi corioidei è stato osservato da molti autori fra i quali meritano di essere ricordati: Furstenberg (1851), che introduceva in medicina veterinaria il termine di colesteatoma (proposto dal Mueller, 1838, per indicare una analoga lesione dell'uomo) e che insieme al Lassaigne ne eseguiva la prima determinazione chimica mettendo in evidenza un contenuto in colesterina del 40-50 %, Perciwall (1853), Redwood (1854), Leblanc (1854), Piatt (1862), Bouley (1877-1878), Megnin (1877), Mathis (1881), Eckardt (1889), Trasbot (1890), Kitt (1895), Mc Fadyan (1902), Ball (1903), Grundmann (1903), Schmey (1910), Schaller (1912), Verhbein (1912), Joest (1915), Gansbauer (1924), Schlegel (1924), Glamser (1927), Ball, Perriot e Savre (1927), Revillon e Larbot (1927), Babic (1928), Larbot (1929), Berger (1930), Cocu (1933), Kratzenberg (1935), Holz (1935), Akker (1936), Mihalescu, Stirbu e Tumescu (1937), Barboni (1939) ecc.

La presenza di queste nodosità nei plessi corioidei molte volte non genera disturbi clinici apprezzabili, altre volte determina una diversa sintomatologia a seconda della loro sede e grandezza. Sintomatologia che è legata tanto alla atrofia da compressione esercitata sulla sostanza cerebrale limitrofa (pavimento ventricolare, corni d'Ammon, nuclei caudati, talami ottici ecc.) quanto all'edema che vi si associa e all'idrocefalo che sovente vi consegue (Joest, Cocu, Holz ecc.). Non esiste però alcun segno clinico che possa considerarsi patognomonico perchè la immobilità, la vertigine, gli attacchi epilettiformi o le paralisi, che presentano spesso i cavalli che ne sono colpiti, si possono riscontrare in altre malattie del cervello. Nella maggior parte dei casi la diagnosi di colesteatoma viene fatta soltanto in sede necroscopica.

Macroscopicamente i noduli di colesterinosi vengono distinti, secondo la grandezza, in *perlacci* e *massivi*. Quelli *perlacci* appaiono come neoformazioni nodulari del volume di una capocchia di spillo o di un seme di canapa, di colore roseo-giallastro, di forma grossolanamente sferica. Intimamente aderenti ai plessi corioidei, di cui rappresentano una espansione o un rigonfiamento, risultano costituiti da un materiale giallo-grigiastro, brillante come scaglie di mica o squame di pesce, e poi da un tessuto rossastro, ricco di sangue, che ne forma come l'impalcatura. Nelle immediate adiacenze di essi il tessuto dei plessi appare rigonfiato, iperemico, imbibito di sierosità, edematoso. I ventricoli interessati (generalmente quelli laterali) sono alquanto dilatati e contengono una maggiore quantità di liquido sieroso limpido, talvolta leggermente emorragico. Quelli *massivi*, spesso bilaterali, appaiono come formazioni grossolanamente ovoidali, del volume di un uovo di piccione o di gallina, con spiccata arborizzazione vascolare, che occupano più o meno completamente i ventricoli cerebrali. La loro superficie esterna è per la maggior parte liscia, però in qualche punto può presentarsi granulosa ed essere provvista di qualche ammasso cristallino brillante, con riflessi madreperlacci. La consistenza è duro pastosa.

Sulle superfici di sezione essi si presentano costituiti da un tessuto giallo-rossastro, più o meno vascolarizzato, con sparsi punti emorragici e piccole aree cristalline. Come nel tipo perlaceo, nel prodotto di raschiamento è possibile mettere in evidenza i caratteristici cristalli di colesterina.

Istologicamente il quadro è contraddistinto da un tessuto di granulazione più o meno vascolarizzato, nel quale, oltre al reticolo collagene e precollagene ed ai vasi, si scorgono numerosi cristalli di colesterina, dei sepimenti connettivali più o meno delicati e gli elementi cellulari seguenti: cellule spumose, cellule infiammatorie, cellule giganti da corpo estraneo, eritrociti, cellule connettivali. Le *cellule spumose*, caratterizzate dal presentare il protoplasma impinguato di granuli lipidici, prevalentemente birifrangenti, che si colorano in rosso bruno col Sudan III e in verdastro col solfato di blè nilo, compaiono sotto due forme: di cellule mononucleate, piuttosto grandi e rotondeggianti, a contorni ora

LIPOIDOSI
SPONTANEE
ECC.

ben netti ora sfumati, e di cellule polinucleate giganti, ugualmente rotondeggianti, con nuclei addensati nella parte centrale.

Tanto nelle une quanto nelle altre il protoplasma presenta una struttura vescicolare (spugnosa) per l'infarcimento lipoideo. Le *cellule infiammatorie* sono date da istiociti mobilitati (macrofagi), da linfociti, da qualche granulocita eosinofilo e plasmacellula, da pochi e incostanti leucociti neutrofili. Le *cellule giganti da corpo estraneo*, polimorfe, di varia grandezza, con nuclei irregolarmente distribuiti nel citoplasma, più spesso periferici, si trovano quasi esclusivamente attorno ai cristalli di colesterina. Gli *eritrociti* sono generalmente in piccolo numero: nelle loro vicinanze i macrofagi presentano del pigmento granulare emosiderinico. Le *cellule connettivali* sono rappresentate dai fibroblasti, ora giovani e rotondeggianti, ora adulti e fusati, secondo la evoluzione del processo: raramente appaiono in funzione tesaurizzante rispetto ai lipidi. Il reticolo collagene, più o meno ispessito secondo l'anzianità della lesione, presenta spesso dei fatti di jalinosi: non raramente è sede di piccole precipitazioni calcaree.

La lesione inizia nel tessuto connettivo perivascolare con una infiltrazione di grandi cellule monucleate a protoplasma spumoso contenente delle granulazioni birifrangenti date da esteri della colesterina. Da queste cellule, considerate dal Joest come cellule pseudo-xantomatose, si separano secondariamente i cristalli di colesterina, i quali, comportandosi come corpi stranieri, provocano una flogosi reattiva coi caratteri del granuloma ricco di cellule giganti da corpo estraneo.

Il Joest ritiene che le cellule spumose non si producano in situ, cioè nel plesso stesso, ma provengano dalla sostanza cerebrale attraverso il sistema linfatico rappresentato dagli spazi linfatici periavventiziali cerebrali, dagli spazi linfatici subaracnoidali e dagli spazi linfatici della tela corioidea.

Secondo le osservazioni del Barboni (1939), che condivide la ipotesi della provenienza cerebrale dei lipoidi in causa (tanto più dopo le ricerche dello Znachkova, del Moukhin, del Gold-Werchoux, del Lockchina che hanno dimostrato come nei casi di ipercolesterinemia sperimentale, per esempio da asportazione della milza e dei reni, il contenuto colesterinico del sangue refluo dal cervello è

notevolmente maggiore di quello periferico), il passaggio della colesterina dall'encefalo ai plessi non avrebbe luogo per mezzo di cellule di origine cerebrale (periaventiziali) ma la colesterina sarebbe direttamente convogliata, anzi scaricata, ai plessi attraverso gli stessi vasi sanguigni corioidei. Questa ipotesi viene suffragata non solo dal fatto che l'esame istologico di varie sezioni encefaliche non ha permesso all'Autore, nei due casi da lui esaminati, di mettere in evidenza alcuna cellula spumosa negli spazi periaventiziali cerebrali (ove mancavano lesioni degne di nota), ma anche dalle osservazioni di alcuni Autori che, come il De Harten, hanno notato dei lipoidi nei vasi corioidei e di altri che (come Luscka, Ciaccio e Scaglione, Obersteiner, Yoshimura, Askanazy, Kratzenberg ecc.) hanno messo in evidenza già fisiologicamente, nello strato connettivale dei plessi, specialmente in vicinanza dei vasi, degli istiociti e delle cellule lipoidee. Inoltre, per analogia, giova sottolineare le osservazioni della Zand, dell'Hassin, dell'Askanazy ecc. secondo le quali nei casi di emorragia cerebrale i cristalli di emosiderina che si ritrovano nei plessi corioidei non vi giungono attraverso ipotetiche vie linfatiche ma attraverso i vasi sanguigni dei plessi, e infine, quelle della Zand che nega recisamente la esistenza di guaine linfatiche attorno ai vasi dei plessi stessi. Generalmente le manifestazioni specifiche anatomo-istopatologiche della colesterinosi rimangono limitate ai plessi: soltanto l'Holz, in due dei quattro casi di colesteatosi cerebrale da lui osservati in cavalli che presentavano lesioni di meningo-encefalite infettiva, ha potuto rinvenire la coesistenza dell'alterazione plessuale.

Riguardo al comportamento degli altri visceri ed organi nei soggetti portatori di colesterinosi dei plessi corioidei il Barboni ha messo in evidenza solo delle alterazioni banali, certamente legate all'età e alle malattie subite dall'animale durante la vita, alterazioni che si possono riassumere nel modo seguente: nel fegato periepatite villosa (parassitaria), calicosi nodulare parassitaria, modica cirrosi perilobulare; nei reni, nefrosi albuminosa cronica; nella milza diffuso ispessimento delle trabecole e del reticolo con spiccata ipertrofia dei follicoli linfatici e aumentato contenuto della polpa in cellule pigmentifere e in granulociti eosinofili; nei surreni

un modico ispessimento della trama interstiziale e qualche focolaio necrobiotico nella zona fascicolare e reticolare della corticale.

Riguardo alla *natura* della lesione in istudio, le ricerche degli Autori tedeschi, prime fra tutte quelle dello Schmey e del Joest, ed italiani (Barboni) non lasciano alcun dubbio che si tratti di processi infiammatori (granuloma colesterinico dello Schmey) direttamente conseguenti ad un immagazzinamento, nei plessi corioidei, della colesterina e dei suoi esteri. I reperti istologici, brevemente illustrati, sono infatti tali da escludere senz'altro la ipotesi avanzata dal Ball (*) (1903), ancora inespiegabilmente condivisa dagli Autori moderni francesi (vedi Larbot, 1929), di una natura blastomatosa della lesione stessa.

Secondo il Barboni (1939) è tempo d'includere tale processo nel capitolo delle lipoidosi dovute a disturbi del ricambio colesterinico e di sostituire alla vecchia nomenclatura di *colesteatoma* quella di *colesterinosi dei plessi corioidei*. Dizione questa che appare molto utile anche per differenziare il processo in parola da un altro processo endocranico nel quale compare ugualmente della colesterina, ma che è di sicura natura blastomatosa, il *colesteatoma epidermoidale*. Osservato anche nei cavalli, quest'ultimo viene oggi considerato come un coristoma dipendente da germi epiteliali aberranti (Holz ecc.). Una volta ammesso che la colesterina che viene tesaurizzata dai plessi sia di provenienza cerebrale (e le ricordate ricerche sperimentali degli autori russi ne danno una chiara dimostrazione) quale la *interpretazione eziopatogenetica di questa lesione*?

Per rispondere alla domanda ritengo sia necessario risolvere prima i due problemi seguenti: la causa del distacco della colesterina dai centri nervosi ed il motivo per cui la colesterina si tesau-

(*) Il Ball, a cui si devono le prime descrizioni istologiche del processo, ritiene che la lesione sia un endoteloma derivante dalle cellule endoteliali della meninge interna e precisamente da quelle cellule sottoaracnoidi di Axel Key che tappezzano le fibre connettivali degli spazi aracnoidi stessi. Sotto uno stimolo oncogeno, verosimilmente legato, secondo questo Autore, alla ipercolesterinemia, questi elementi entrerebbero in proliferazione tumorale, poi si impregnerebbero di colesterina rigonfiandosi e addossandosi fra loro fino a fondersi. Da ultimo al posto degli accumuli di queste supposte cellule blastomatose non rimarrebbe che un ammasso di colesterina. Lo stroma si svilupperebbe collateralmente.

rizza nei plessi corioidei senza dar luogo a modificazioni specifiche, morfologicamente apprezzabili negli altri organi della economia. Circa il primo quesito io penso che si possano affacciare due possibilità: o esistono delle bene valutabili alterazioni encefaliche da ritenere primitive rispetto al processo corioideo, oppure queste mancano completamente. Nel primo caso è facile arguire le cause della mobilitazione colesterinica: esse vanno ricercate infatti nelle stesse lesioni encefaliche che inducono direttamente il depauperamento lipoideo nel parenchima cerebrale. Nel secondo caso è d'uopo ammettere o che nei cavalli vecchi, in rapporto con la loro età, si verifichi direttamente un distacco colesterinico dai centri nervosi, oppure che entrino in giuoco dei fattori extraencefalici che, agendo sugli organi che intervengono nel ricambio colesterinico (surreni, fegato, reni, milza, pancreas tiroidi e paratiroidi, ghiandole genitali, corpi gialli, S. R. E. ecc.) siano in grado di mobilitare la colesterina del tessuto encefalico. La prima eventualità è sostenibile soltanto nei casi nei quali la lesione ai plessi si accompagna ad apprezzabili alterazioni dell'encefalo, per esempio di natura infiammatoria, come in quelli osservati dall'Holz in concomitanza ad analoghe lesioni a colesterina nella corteccia cerebrale. La seconda evenienza è quella che si verifica con maggiore frequenza, perchè nella maggior parte dei casi i cavalli che sono colpiti dalla colesterinosi dei plessi corioidei non presentano, obbligatoriamente, delle alterazioni encefaliche del tipo descritto dall'Holz o di altra natura, e perchè anche quando ne presentano (come in altri casi di colesterinosi cerebrale illustrati dallo stesso Autore in rapporto con la encefalite o con l'edema cerebrale o con la endimite granulare) i plessi possono rimanere indenni.

Nell'attesa di stabilire, con delle ricerche che si stanno compiendo nel mio Istituto, il bilancio colesterinico del sangue refluo dal cervello e di quello periferico in cavalli sani di età diversa, a me pare che le alterazioni, apparentemente banali, repertabili nella maggior parte di questi animali, a carico di molti organi (come il fegato, la milza, i reni, i surreni) possano essere sufficienti a giustificare quelle modificazioni del metabolismo colesterinico da cui deriva, per le già ricordate ricerche di Znatchkova, di Moukhin,

di Gold-Werchoux, di Lockchina, la mobilitazione della colesterina dall'encefalo. E ciò tanto più nei cavalli che, grazie alle osservazioni del Megnin, e di altri (Schroeder, Urbain, Cahen, Pasquier ecc.) sono particolarmente soggetti alla diatesi colesterinica.

Circa il secondo quesito, cioè il motivo per cui la tesaurizzazione della colesterina avvenga nei plessi corioidei, la eventualità più attendibile deve ricercarsi nel fatto che questi organi, negli individui adulti e vecchi, essendo sempre più o meno alterati, soprattutto per quanto concerne la loro circolazione sanguigna (Joest), si trovano nelle condizioni più adatte per immagazzinare la colesterina portata loro in eccesso dai vasi sanguiferi. È noto, per le ricerche del Joest, del Kratzenberg, compiute nei cavalli, e specialmente per quelle della Zand, come nei soggetti adulti o vecchi si osservino costantemente delle lesioni a carico dei plessi corioidei e come queste lesioni siano legate tanto all'età quanto alle malattie subite durante la vita. Dice anzi la Zand, a questo proposito, che i plessi corioidei portano il segno di tutte le malattie subite dall'organismo durante la vita e di tutte le modificazioni, spesso fisiologiche, prodotte dall'età.

Ciò premesso, io credo che si possa rispondere alla domanda di cui sopra nel modo seguente: la colesterinosi dei plessi corioidei dei cavalli è la conseguenza di almeno due ordini di fattori, uno che condiziona la messa in libertà della colesterina, l'altro che giustifica la localizzazione ai plessi corioidei. Il primo sarebbe rappresentato o da preesistenti lesioni encefaliche morfologicamente valutabili (per esempio infiammatorie) o, molto più frequentemente, da lesioni di altri organi deputati al metabolismo colesterinico, nonchè dalla particolare predisposizione dei cavalli alla diatesi colesterinica. Il secondo sarebbe rappresentato sia dalle preesistenti e costanti lesioni ai plessi corioidei (legate dunque all'età e alle diverse malattie subite dagli animali durante la vita), sia dalla provenienza cerebrale della colesterina mobilitata.

2) *Colesterinosi della corteccia cerebrale (Cholesteatosi cerebrali)*. Studiata dall' Holz (1936), questa lesione è stata osservata in cavalli colpiti da malattie diverse dell'encefalo fra cui la meningo-

encefalite infettiva, l'edema cerebrale e la ependimite granulata (fig. 5 e 6).

Compare sotto forma di piccoli nodulini rotondeggianti od ovalari, delle dimensioni di una capocchia di spillo o di un seme di canapa, di aspetto perlaceo, spesso circondati da un alone rossastro, quasi sempre situati lungo il decorso delle grosse vene. Si riscontrano a preferenza nella zona subcorticale degli emisferi cerebrali, specialmente nei lobi frontali, nei corni d'Ammon, nel polo occipitale, talvolta anche nel tratto olfattorio e in altre sezioni encefaliche.

Nei preparati a fresco dei noduli, ottenuti per dilatazione, si osservano le caratteristiche tavolette di colesterina che al polarimetro presentano la doppia rifrangenza.

Istologicamente i singoli noduli appaiono costituiti da conglomerati di cristalli di colesterina, spesso ordinati secondo direzioni divergenti. Holz ritiene che la istogenesi di tali focolai si svolga attraverso tre stadi successivi, non sempre però bene evidenti: stadio della infiltrazione cellulare caratterizzato dalla comparsa di cellule pseudo-xantomatose nello spazio linfatico perivascolare; stadio della cristallizzazione, caratterizzato dalla comparsa di cristalli di colesterina dopo la dissoluzione delle cellule spugnose; stadio della organizzazione, caratterizzato dalla delimitazione connettivale dei focolai colesterinici.

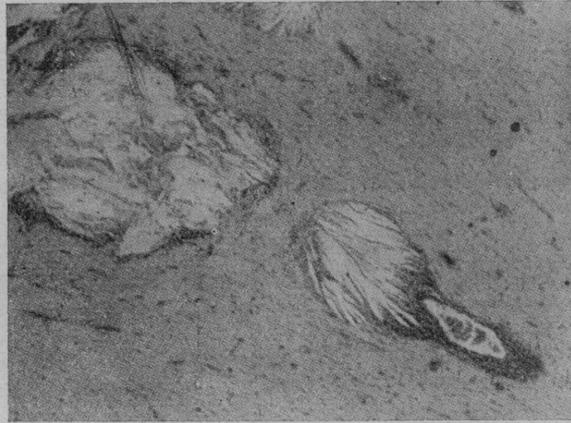


Fig. 5. - Casi dell' Holz. Colesteatosi cerebrale in cavalli colpiti da lesioni encefaliche diverse (encefalite infettiva, edema, ependimite granulata). (Da Holz K., « Zur Histopatologie der Erkrankungen des Zentralnervensystems unter Berücksichtigung der ansteckenden Blutarmut der Einhufer », Berlin-Steglitz, 1938).

Talvolta i vasi della zona corticale, specialmente delle vene, al posto della deposizione colesterinica presentano soltanto una cavità plasmatica o un alone emorragico e fenomeni necrobiotici a carico delle pareti vasali. Non di rado le cellule spugnose compaiono negli stravasi linfatici. Nei casi nei quali il processo colesterinico si verifica in rapporto con fenomeni flogistici, le cellule spugnose

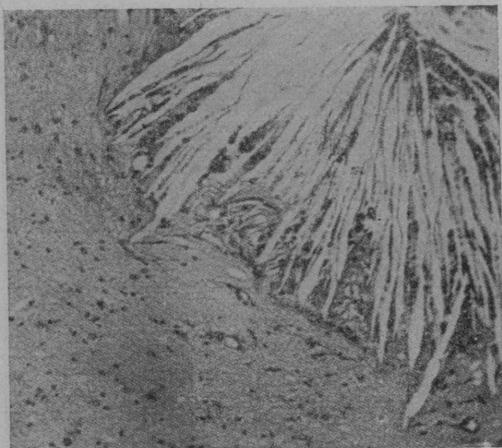


Fig. 6. — *Casi dell' Holz.* Colesteatosi cerebrale in rapporto con lesioni encefaliche diverse. Focolaio colesterinico non delimitato da capsula. (Da Holz K., « Zur Histopathologie der Erkrankungen des Zentralnervensystems unter Berücksichtigung der ansteckenden Blutarmut der Einhufer ». Berlin-Steinitz, 1938).

o sono frammescolate alle cellule tipicamente infiammatorie o costituiscono da sole l'infiltramento perivascolare. La delimitazione connettivale, non sempre evidente, è preceduta dalla mobilitazione della glia.

c) *Colesterinosi dell' ilo splenico.*

Questa forma del tutto localizzata di colesterinosi è stata osservata dal Barboni (1939) in un suino che presentava la torsione della milza (fig. 7 e 8).

Il reperto macroscopico era caratterizzato dalla presenza di una formazione grossolanamente sferica, del volume di un'arancia, costituita da un tessuto di colore grigio-ardesia cosparsa di aree biancastre di tessuto adiposo comune e di aree di un giallo zolfino, irregolari, asciutte, di aspetto e consistenza caseoidi. Il reperto microscopico era contraddistinto dalla presenza di cellule spugnose mono e polinucleate, di cellule giganti da corpo estraneo, di cellule infiammatorie (linfociti, istiociti, qualche granulocita eosinofilo) e di un pigmento ferrico quasi sempre contenuto negli elementi istiocitari.

Le ricerche istochimiche per i grassi (Sudan III, solfato di blé nilo, metodo di Fischler, metodo al Lugol e acido solforico) mettevano in evidenza lipidi diversi rappresentati da esteri colesterinici, da colesterina libera, da grassi neutri e da acidi e grassi, con prevalenza dei primi.

Il caso veniva interpretato quale *xantelasma da riassorbimento* in quanto si è ritenuto che la colesterina, presente in grande quantità nella lesione, derivasse dai fenomeni di disgregazione e distruzione cellulare conseguenti alle lesioni prodotte dalla torsione che aveva subito l'organo.

d) *Colesterinosi pericardica*

Formazioni morfologicamente analoghe a quelle della colesterinosi dei plessi corioidei, interpretate

come colesteatomi, sono state osservate dal Cernjak (1937) nel pericardio di un cavallo. Non avendo potuto consultare il lavoro di questo A. russo, non sono in grado di fornire altre indicazioni.

e) *Colesterinosi dei vasi sanguigni e dell'endocardio.*

Il problema della deposizione di lipoidi (prevalentemente colesterinici) nell'endocardio e nelle arterie ha negli animali una minore importanza che nell'uomo.

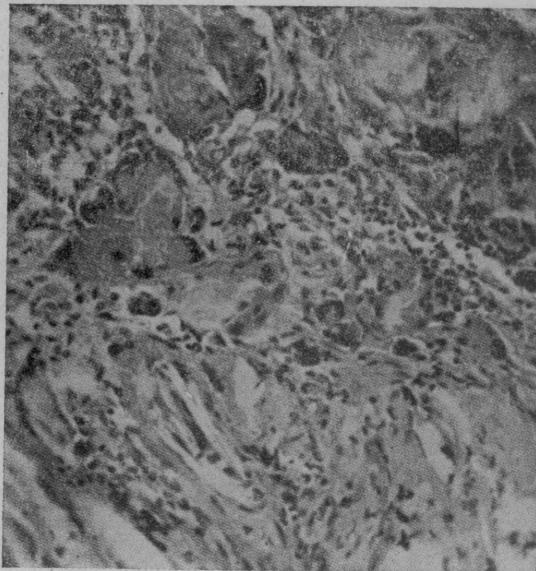


Fig. 7. - *Caso del Barboni.* - Colesterinosi dell'ilo splenico in suino. Cristalli di colesterina, cellule spugnose, cellule giganti polinucleate di varia forma e grandezza, cellule infiammatorie. (Da Barboni E., « Nuova Veter. », 18, 27, 1939-40).

Giova tuttavia ricordare, con Nieberle e Cohrs, come tali deposizioni possano essere primitive e secondarie a seconda che si verifichino in arterie sane o già colpite da altri processi morbosi. Per le *lipoidosi primitive* particolare interesse rivestono le osservazioni di Zinserling e Krinitzky (1924) nei bovini e di Nieberle

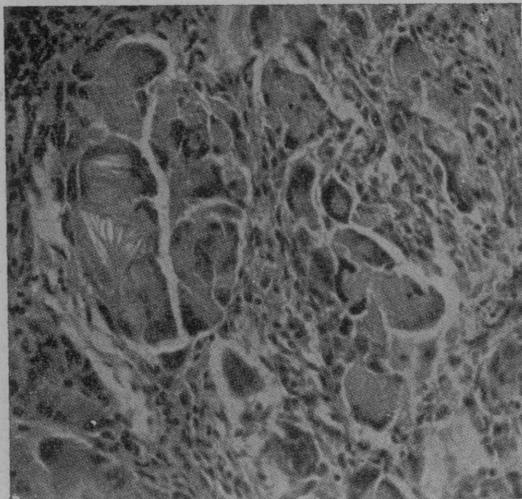


Fig. 8. - *Caso del Barboni*. Colesterinosi dell'ilo splenico in suinc. Un altro aspetto istologico della lesione. Nel grosso plasmodio multinucleato (a sinistra) si notino dei cristalli endocellulari di colesterina. (Da Barboni E., «Nuova Veter.», 18, 27, 1939-40).

(1930) nello struzzo. Zinserling e Krinitzky, con studi sistematici compiuti nei bovini, hanno potuto mettere in evidenza nell'endocardio (limitatamente alle parti sottostanti le semilunari aortiche), nell'aorta e nei punti di emergenza delle arterie intercostali, un diffuso immagazzinamento di lipidi che interessava essenzialmente la sostanza interstiziale dell'intima e rispettivamente il fascio fibroso della superficie d'impianto delle valvole aortiche. Tale deposizione di lipidi birifrangenti, macro-

scopicamente inapparente o contraddistinta da piccole macchie giallastre, non si accompagnava a manifestazioni reattive, come la comparsa di cellule spugnose ecc. Questi due Autori mettevano pure in evidenza, nell'aorta, concomitantemente alla lipoidosi intimale, la calcificazione della media, senza per altro attribuire all'insieme di questi reperti il significato di lesioni aterosclerotiche. Essi si limitavano infatti a parlare di *lipoidosi intimale* e rispettivamente di *calcificazione della media*. Nieberle, studiando il comportamento delle arterie nello struzzo, stabiliva la

possibile esistenza, in questi animali, di una vera *lipoidosi intimale primitiva*. I focolai interessavano l'aorta discendente che dal lato macroscopico o non presentava niente di notevole o al più delle piccole aree giallastre nell'intima. Microscopicamente la infiltrazione lipidica, costituita da sostanze birifrangenti, era situata nelle parti profonde, sopra la elastica interna. I lipoidi giacevano esattamente fra le fibre elastiche. Nei focolai iniziali non si notavano cellule lipofagiche: queste comparivano nei focolai più vecchi dove era evidente un ispessimento nodulare dell'intima e la presenza di lipoidi anche nell'endotelio.

Circa le *lipoidosi secondarie* queste si possono rinvenire con una certa frequenza nelle arterie già colpite da ispessimenti intimali di natura infiammatoria o iperplastica. Generalmente non intervengono soltanto dei lipoidi ma anche dei grassi neutri che talora appaiono anzi predominanti. Sono state osservate in cani colpiti da nefrite cronica (rene grinzoso) insieme alla calcificazione e talvolta nei cavalli dove possono comparire anche delle lesioni ulcerative nell'intima dell'aorta (Nieberle e Cohrs).

Converrebbe forse accennare in questo capitolo anche al problema dell'*aterosclerosi* perché uno dei due fenomeni che lo caratterizzano — degenerazioni e iperplasie — è rappresentato prevalentemente da una deposizione di lipoidi dati soprattutto dalla colesterina e dai suoi esteri. Tale deposizione, di cui sono ancora controverse le opinioni se sia primitiva o secondaria rispetto alla componente iperplastica, si verifica come è noto nelle cellule dell'intima (particolarmente negli strati più profondi verso la media), talvolta nelle fibre elastiche e perfino nel connettivo della media (Vanzetti). Ma in considerazione delle divergenze che esistono fra i Patologi Veterinari circa la esistenza o meno di questo processo morboso, nelle forme più tipiche, anche negli animali domestici, io mi limito a ricordare soltanto le ricerche compiute dal Nieberle (1930) nei pappagalli perché mi sembrano le più dimostrative.

In diversi pappagalli di 35-40 anni di età, questo Autore rinveniva nelle pareti di alcuni grossi vasi, come l'aorta ascendente, l'arteria brachiocefalica e l'aorta discendente, degli ispessimenti, delle tipiche placche sclerotiche e quasi mai delle ulcerazioni. Microscopicamente il reperto era contraddistinto da una deposizione di

lipoidi birifrangenti e da una reazione infiltrativa nelle parti profonde dell'intima. I lipoidi erano situati nel tessuto sottoendoteliale ed anche nella profondità delle placche sclerotiche: molto spesso apparivano sotto la forma cristallina (cristalli di colesterina). I fenomeni di reazione erano rappresentati da numerose cellule lipofagiche, da vasi neoformati nei focolai intimali e particolarmente da una produzione metaplastica di tessuto cartilagineo nei dintorni dei focolai. Analoghe lesioni ateromatose con grande presenza di lipoidi, l'Autore rinveniva, in un caso, anche nelle arterie coronarie e renali.

f) *Colesterinosi in rapporto con neoplasie.*

Dei focolai colesterinici, interpretati come colesteatomi ma realmente conseguenti alla necrosi del parenchima blastomatoso, sono stati descritti dal Ball (1928) nel cane.

La lesione colesterinica era in sede testicolare, il tumore era rappresentato da un seminoma.

In questo gruppo ricordo un altro caso del Ball, pure riscontrato nel cane, nel quale la colesterinosi era a sede epatica, in rapporto con la leucemia.

g) *Colesterinosi in rapporto con il diabete.*

Importanti a questo riguardo sono le osservazioni di Hjærre (1927). Studiando dal lato anatomico dei casi di diabete nel cane e nel gatto, in 4 cani e in un gatto questo A. poteva mettere in evidenza, nella milza, esattamente nelle cellule reticolari e nelle cellule dei seni venosi, una più o meno spiccata deposizione lipoidica. In una cagna di 10 anni la milza presentava una straordinaria colorazione chiara e la infiltrazione lipidica era imponente e diffusa. In tutti i casi la deposizione interessava anche la media delle arterie centrali.

h) *Colesterinosi delle tiroidi.*

Focolai di colesterinosi infiammatoria tiroidea, presentanti la stessa costituzione istologica di quelli dei plessi corioidei del cavallo, sono stati riscontrati dallo Zulinskj (1934) in tre cani e diagnosticati come colesteatomi.

Secondo le ricerche di questo Autore, la lesione sarebbe da mettere in rapporto con alterazioni regressive di tipo necrotico che determinerebbero la messa in libertà della colesterina normalmente contenuta nel parenchima tiroideo.

LIPOIDOSI
SPONTANEE
ECC.

3. - LIPOIDOSI DA SOLFOLIPIDI.

L'unico caso che viene riferito dalla letteratura veterinaria di lipoidosi da *jecorina* è quello del Dobers (1907). È stato osservato in un bovino che presentava come unica lesione un ingrandimento della milza. Questo organo aveva un colore giallo oro caratteristico, una consistenza molliccia e i suoi follicoli linfatici risaltavano come punti rossi. Microscopicamente nella polpa splenica, nel lume dei vasi e in qualche follicolo si rinvenivano delle lamelle quadrangolari e poliedriche. L'esame chimico stabiliva la presenza di *jecorina* e di *lecitina*. Attribuendo il particolare colore offerto dalla milza alla *jecorina*, l'A. denominava la lesione come *milza da jecorina* (Jekorin-Milz).

4. - LIPOIDOSI NON ESATTAMENTE IDENTIFICATE DAL LATO CHIMICO.

In questo gruppo io annovero gli importanti casi di Hjärre e Berthelsen (1936) di lipoidosi generalizzata.

Si riferiscono essi ad osservazioni compiute in un cavallo e in due martore, presso i quali la lipoidosi era strettamente legata ad una proliferazione del S. R. E. (figg. 9-10).

Caso I. Cavallo di 18 anni di età, di sesso femminile, che da poco tempo presentava anoressia, dimagrimento e debolezza generale. Temperatura 39,3; pulsazioni 82, ingrandimento splenico apprezzabile attraverso l'esplorazione rettale.

I reperti necroscopici salienti erano dati dalla presenza, nel fegato, nella milza, nei polmoni, nei reni e in un linfonodo (linfonodo cervicale) di noduli grigio biancastri, del volume variabile da un seme di miglio ad una nocciola, più o meno nettamente delimitati. Istologicamente i noduli apparivano costituiti da un tessuto ricco di cellule, provvisto di una trama collagene e precollagene più o meno sviluppata, scarso di vasi sanguigni. Le cellule di questo tessuto erano rappresentate soprattutto da grossi elementi simili a

*LIPOIDOSI
SPONTANEE
ECC.*

quelli adiposi e da piccoli elementi di tipo istiocitario. In alcune aree predominavano i primi, in altre i secondi, in altre ancora erano presenti ambedue in uguali proporzioni. Le cellule più grandi, simili alle adipose, di forma rotondeggiante, del diametro da 7 a 15 μ , presentavano un protoplasma ora perfettamente chiaro, ora decisamente schiumoso: in ambedue i casi le colorazioni specifiche con il rosso scarlatto e con il blu nilo mettevano in evidenza dei lipidi da riferire in parte ai grassi neutri e in parte a lipoidi birifrangenti. I nuclei, quasi sempre eccentrici, avevano forma rotondeggiante e presentavano una struttura cromatinica molto compatta.

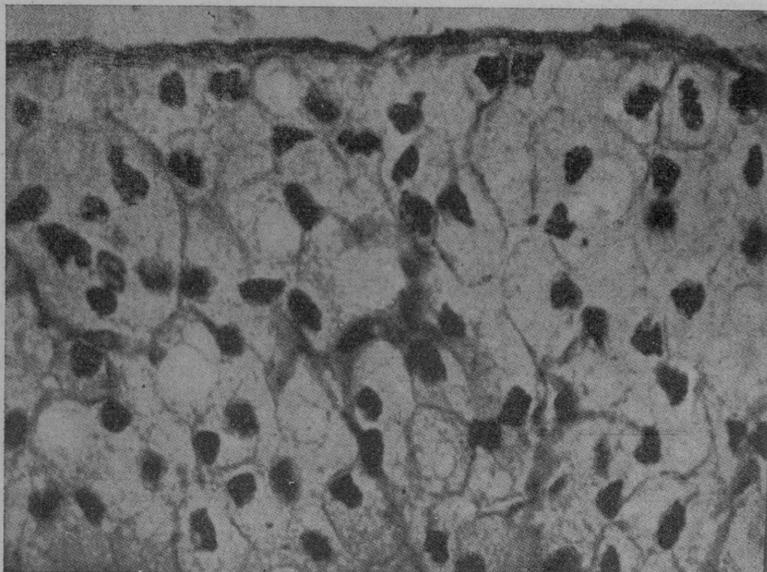


Fig. 9. - *Casi di Hjærre e Berthelsen*. Lipoidosi generalizzata in martore. Localizzazione sottopleurica. (Da Hjærre A. e Berthelsen H., « Acta path. et Mikrob. Scandinavica, 13, 49, 1959).

Le cellule più piccole, dagli Autori interpretate come poliblasti, erano rotondeggianti o polimorfe con diametro di 4-5 μ . Pur senza contenere lipidi in quantità dimostrabile, qualcuno di questi elementi presentava un protoplasma leggermente schiumoso. Fra questi due tipi di cellule esistevano molte forme di passaggio tanto che gli Autori ritenevano che le grosse cellule di tipo adiposo non fossero che poliblasti ingranditisi per il progressivo accumularsi dei lipidi nel proprio citoplasma.

In seno ai noduli, più nella milza e nel polmone che nel fegato, si riscontrava spesso dell'emosiderina intracellulare. In sede epatica le grosse cellule erano facilmente identificabili per cellule del Kupfer in proliferazione e in sede splenica per cellule endoteliali di rivestimento dei seni venosi. Nel polmone, oltre ai noduli, si rinvenivano, nelle pareti

delle maggiori arterie, degli infiltramenti cellulari sotto endoteliali e talvolta persino delle formazioni trombotiche costituite da poliblasti, cellule linfoidi e fibrociti in assenza di un dimostrabile immagazzinamento di lipoidi.

Ricerche batterioscopiche escludevano la presenza di germi, compreso il micobatterio del tubercolo.

Casi 2° e 3°. Martore adulte di età non precisata. I rilievi necroscopici mettevano in evidenza un cospicuo ingrandimento della milza, che appariva di un colore più chiaro del normale, e di tutti i linfonodi (il popliteo aveva assunto il volume di una nocciola)

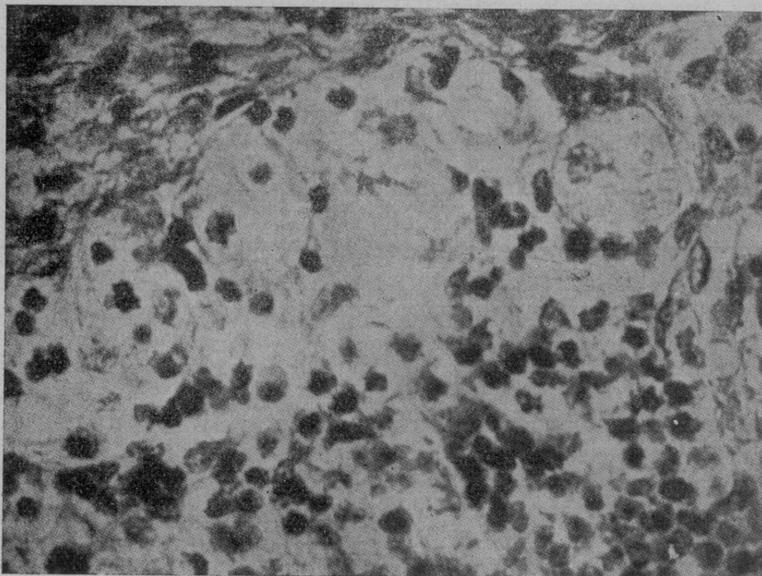


Fig. 10. - *Casi di Hjärre e Berthelsen.* Lipoidosi generalizzata in martore. Localizzazione linfonodale. (Da Hjärre A. e Berthelsen H., « Acta path. et Mikrob. Scandinava, 13, 49, 1936).

nonchè delle strie e dei noduli grigio-biancastri di consistenza dura nel polmone, per lo più in posizione sottopleurica.

Istologicamente, negli organi sopraindicati, il quadro era contraddistinto dalla presenza di accumuli più o meno delimitati di grosse cellule rotonde, di 8-12 micron di diametro, con nucleo rotondeggiante, spesso spostato alla periferia. In intima relazione con gli elementi del S. R. I., da cui sembravano trarre origine, queste cellule - che spesso, per non essere bene delimitate, assumevano aspetti sinciziali - presentavano il protoplasma ora schiumoso, ora provvisto di uno o più vacuoli trasparenti. Sprovviste di lipoidi svelabili isto-chimicamente (rosso scarlatto, Sudan III, blé nilo) e otticamente (polarimetro)

**LIPOIDOSI
SPONTANEE
ECC.**

nella milza e nei linfonodi, le cellule in parola presentavano nel polmone delle piccole gocce colorabili con il Sudan III e con il rosso scarlatto ma non con il blé nilo, nonchè delle sostanze birifrangenti. Anche in questi casi era possibile agli Autori di rinvenire, nelle cellule proliferanti, del pigmento ferrico.

Come nel cavallo anche nelle martore gli esami batterioscopici di tutti gli organi (Ziehl-Neelsen e Gram) riuscivano negativi.

Circa la interpretazione di questi tre casi gli Autori sono propensi a ritenere che si tratti di iperplasia sistematica del S. R. E. in rapporto con disturbi a carico del metabolismo dei lipidi, interpretazione che date le caratteristiche istologiche delle lesioni devesi accettare senz'altro.

Escluse poi una eziologia infettiva e una ipotetica natura blastomatosa delle proliferazioni reticolo endoteliali, i tre casi non potevano che essere inquadrati nel novero delle lipoidosi generali.

La mancanza dell'esatta determinazione chimica dei lipidi in causa, soprattutto nelle due martore presso le quali le ricerche istochimiche (Sudan III, rosso scarlatto, blé nilo) delle predominanti localizzazioni spleniche e linfonodali rimanevano negative, impediva però agli Autori una compiuta identificazione dei processi da essi studiati.

Tuttavia la impossibilità di avvicinare i casi descritti al morbo di Niemann Pick dell'uomo, in considerazione dell'avanzata età degli animali, al morbo di Hand-Schüller-Christian e alle lipoidosi secondarie al diabete e all'ittero, per la mancanza dei corrispettivi segni anatomici, nonchè al morbo di Gaucher (con il quale i casi riscontrati nelle martore potevano presentare qualche analogia in quanto le cellule schiumose apparivano spesso Sudan negative), perchè tali cellule erano molto più piccole di quelle gaucheriane e perchè con la colorazione di Mallory non prendevano la tinta blé caratteristica, portava Hjärre e Berthelsen a classificare, in via di ipotesi, il caso riscontrato nel cavallo come una *xantomatosi epato-splenomegalica* e i casi riscontrati nelle martore come una forma di *xantomatosi con preponderanti localizzazioni spleniche, polmonari e linfonodali*.

CONCLUSIONI E CONSIDERAZIONI

La suesposta rapida rassegna, probabilmente incompleta per le insormontabili difficoltà che attualmente s'incontrano per una compiuta ricerca bibliografica, dimostra intanto che anche negli animali esistono delle forme morbose che possono essere inquadrate sotto il capitolo delle lipoidosi.

Quantunque numericamente scarse e per di più quasi sempre incomplete per quanto riguarda i dati clinici e soprattutto chimici, le forme suddescritte danno adito a qualche considerazione intorno:

a) ai lipoidi che entrano in causa; b) alle specie animali colpite; c) alle localizzazioni;

a) I lipoidi che entrano in causa sono rappresentati prevalentemente dalla colesterina e dai suoi esteri, tanto che le colesterinosi predominano nettamente sulle altre. In un solo caso, quello dello Jarmai, il lipoide era rappresentato dai fosfatidi e pure in un solo caso, quello del Dobers, era rappresentato da una mescolanza di solfolipidi (jecorina) e di fosfatidi del tipo della lecitina. In nessun caso sono stati messi in evidenza dei cerebrosidi.

Per quanto riguarda le importanti osservazioni di Hjärke e Berthelsen, mancanti di una esatta determinazione chimica dei lipoidi in causa, giova sottolineare che, nel caso del cavallo, il lipoide era verosimilmente da ricondurre agli esteri colesterinici per la sua birifrangenza, per le caratteristiche istochimiche e per la morfologia delle cellule fessaurizzanti che avevano un deciso aspetto schiumoso. Nei due casi rinvenuti nelle martore a me pare invece che sia da escludere, quanto meno per i lipoidi presenti nella milza e nei linfonodi, cioè nelle lesioni più caratteristiche, la natura colesterinica non solo perchè le cellule immagazzinanti eran Sudan negative e non dimostravano particolari caratteri ottici, ma anche perchè la morfologia del loro citoplasma non era sempre tipicamente schiumosa.

b) Fra gli animali domestici, la specie colpita con maggiore frequenza è rappresentata dalla equina ed esattamente dal cavallo.

Qualche osservazione è stata compiuta nei cani, pochissime nei gatti, nei suini, nei bovini e nei pappagalli. Fra gli animali selvaggi, o da considerare tali, sono da ricordare le martore e lo struzzo. A giustificazione della maggior frequenza delle lipoidosi, quasi sempre da colesterina, nel cavallo e poi nel cane, giova accennare che in questi animali, in confronto agli altri, il ricambio colesterinico è già normalmente molto attivo. Secondo Schroeder (1928) i valori colesterinici per i cani possono raggiungere i 175,31 mg. per ogni 100 cc. di siero e quelli per i cavalli i 153,85 mg. Secondo Urbain, Cahen e Pasquier (1938) i valori massimi per i cavalli si aggirano sui 187 mg %.

c) Per quanto riguarda le sedi nelle quali si verifica la deposizione lipoidea, si può dire che anche negli animali le lipoidosi compaiono sotto forme generalizzate e sotto forma localizzate, primitive e secondarie.

Quantunque le determinazioni chimiche sul sangue degli animali colpiti da queste forme non siano state mai eseguite in vita, perchè in generale le malattie sono state scoperte dopo la morte, a me pare che il caso di fosfatidosi riscontrato dallo Jarmai nel cavallo, quelli riscontrati da Hjärre e Berthelsen in un cavallo (prevalenti localizzazioni epato-spleniche) e in due martore (prevalenti localizzazioni spleniche, polmonari e linfonodali), i casi descritti dal Nieberle nello struzzo (lipoidosi intimale primitiva) e nel pappagallo (aterosclerosi), quelli osservati da Zinserling e Kritzky nei bovini (lipoidosi intimale), nonchè quelli studiati dallo Hjärre in cani e gatti colpiti dal diabete, si debbano considerare quali forme di lipoidosi generalizzate, primitive le prime, secondarie al diabete quelle dello Hjärre. Al gruppo delle lipoidosi localizzate dovrebbero invece includersi tutte le altre forme nelle quali gli elementi descrittivi forniti dagli autori non lasciano intravedere, nelle deposizioni lipoidiche, il significato di un alterato metabolismo generale dei lipidi. Anzi, per la maggior parte di queste è pure evidente il carattere secondario perchè il disturbo lipidico risulta sempre essere la conseguenza di processi morbosi di varia natura, pure essi localizzati all'organo nel quale è stata osservata la lesione.

Sotto questo punto di vista un posto a parte merita forse la colesterinosi dei plessi corioidei dei cavalli perchè, pure essendo una

forma anatomicamente localizzata, potrebbe nella maggior parte dei casi, secondo il mio criterio esposto in precedenza considerarsi primitiva e riguardarsi come la manifestazione più frequente di un alterato metabolismo generale della colesterina.

*LIPOIDOSI
SPONTANEE
ECC.*

* * *

Ritornando ora allo scopo principale della presente trattazione, che era quello d'illustrare in un quadro d'assieme le cognizioni inerenti alle lipoidosi animali finora descritte, ritengo che si debba affermare:

1° che anche negli animali si possono osservare, spontaneamente, dei quadri morbosi da riferire senza alcun dubbio al capitolo delle lipoidosi;

2° che queste forme morbose possono essere generalizzate e localizzate, primitive e secondarie;

3° che, almeno in parte, come viene indicato nella tabella annessa (da riguardarsi come il primo tentativo di classificazione delle lipoidosi animali) esse possono trovare qualche analogia con quelle descritte nella medicina umana.

Per concludere mi piace di sottolineare come le osservazioni di cui ho dato conto, quantunque scarse, incomplete e frammentarie, rivestano una notevole importanza non soltanto da un punto di vista strettamente dottrinale, non soltanto perchè possono portare indirettamente qualche contributo allo studio delle lipoidosi umane, ma soprattutto perchè aprono una nuova via di ricerca nel campo della Patologia animale.

Sulla base di quanto risulta nella presente disamina, è infatti da augurarsi che i Clinici Veterinari - i quali hanno già brillantemente affrontato lo studio di alcuni stati morbosi caratterizzati dall'accumularsi nell'organismo animale di prodotti intermedi del ricambio non sufficientemente metabolizzati - riescano ad introdurre, nella loro metodica diagnostica, in maniera più sistematica e regolare, anche quelle ricerche di natura chimico-biologica indispensabili a meglio individuare, nel vivo, i processi morbosi legati ai disturbi del ricambio dei lipidi.

	Lipide accertato o presunto	Lesione tipo nella medicina umana	Autori	Specie animale	Diagnosi degli Autori	Diagnosi definitiva probabile
I. LIPOIDOSI GENERALIZZATE	A. Da <i>Cerebrosidi</i>	Gaucher	Jarmai	Cavallo	Casi non ancora descritti Fosfatidiosi tuberosa multipla	Fosfatidiosi tuberosa multipla
	B. da <i>Fosfatidi</i>	Niemann-Pick				
	C. da <i>Colesterina</i> :	Hand-Schüller-Christian	Nitsche	Cavallo	Casi non ancora descritti Xantomatosi gig. cellulare	Xantomatosi cutanea.
	1 Preval. local. ossee	Xantomatosi tuberosa				
Primitive	2 Preval. local. cutanee	Xantom. epato-splen.	Hjärre e Berthelsen Nieberle ZINSERLING e KRINIZKY	Cavallo Struzzo	Xantomatosi epatica splenica. Li-oidosi intim. vera prim	Xantomatosi epat. splenica Xantomatosi intinale prim.
	3 Preval. local. viscerali: fegato e milza vasi sanguigni	Xantom. vascolare				
Primitive	D. da <i>Lipoidi non definiti</i> :	Xantomatosi viscerali	Hjärre e Berthelsen	Martore	idem Xant prev. loc. splen. polm. e linf.	idem. Lipoidosi splen. polm. linf.
	1 Preval. local. viscerali: milza, polmoni, linfonodi	Xantomatosi viscerali				
Secondarie	A. da <i>Colesterina</i> :	Xantomatosi diabef. Xantomatosi itteriche Xantomatosi renali	Hjärre	Cani, gatti	Xantomatosi splenica Casi non ancora descritti Casi non ancora descritti	Xantomatosi splenica diabetica.
	1 in rapporto col diabete					
	2 in rapporto con l'ittero 3 in rapporto con le nefrosi					
II. LIPOIDOSI LOCALIZZATE	A. da <i>Colesterina</i> :	c. d. Colesteatoma	Molti Autori Van den Kolk	Cavallo Suino	Colesteatoma dei plessi corioidei idem	Colesterinosi dei plessi c. idem.
	Plessi corioidei					
Primitive	B. da <i>Solfolipidi e lecitina</i> :		Dobers	Bovino	Milza da Jecorina	Solfolipidiosi splenica (?)
	Milza					
Secondarie	A. da <i>Colesterina</i> :		Holz Holz Holz Cernjak Zulinskj Ball Ball Barboni	Cavallo Cavallo Cavallo Cavallo Cane Cane Cane Suino	Colesteatosi cerebrale idem idem Colesteatoma pericardico Colesteatoma tiroideo Colesteatoma testicolare Colesteatoma epatico Xantelasma da riassorbimento	Colesteatosi cerebrale. idem. idem. Colesterinosi pericardica (?) Colect. o xant. da riassorb. Colect. o xant. da riassorb. Colect. o xant. da riassorb. Colect. o xant. da riassorb.
	1) Encefalo:					
	in rapporto con encefaliti					
	in rapporto con edema cerebrale					
	in rapporto con ependimite granulata					
	2) Pericardio: (?)					
	3) Tiroide: in rapporto con necrosi					
4) Testicoli: in rapporto con tumori						
5) Fegato: in rapporto con leucemia						
6) Milza: in rapporto con stasi cronica						

Per i cenni generali sulle lipoidosi umane:

- BOSSA G., *La Chimica e la patogenesi delle lipoidosi*. XLV Congresso della Soc. ital. Med. interna. Napoli, novembre 1939.
- BUSINCO A. citato da MANZINI C., « Arch. ital. e anat. ist. pat. », 16, 194, 1943.
- D'AMATO L., *La Clinica delle lipoidosi*, XLV Congresso della Soc. ital. Med. interna. Napoli, novembre 1939.
- EPPINGER H., « Verh. d. Deutschen Path. Gesellsch. » (31^a sess.), 51, 1939.
- GRÜTZ O., « Verh. d. Deutschen Path. Gesellsch. » (31^o sess.) 81, 1939.
- KLENK E., « Verh. d. Deutschen Path. Gesellsch. » (31^a sess.), 6, 1939.
- LETTERER E., « Verh. d. Deutschen Path. Gesellsch. » (31^a sess.), 12, 1939.
- RONDONI P., *Biochimica*, Ed. Utet, 1942.

Per i contributi italiani allo studio delle lipoidosi umane:

- ALBERTI, « Radiologia medica », 11, 517, 1924.
- ARTOM, « Arch. ital. Dermat. », 3, 109, 1928.
- BARASCIUTTI A., « Gazz. d. Osp. », 60 291, 1939.
- ROSSA G., « Rend. Acc. Sc. Med. e Chir. » Soc. Reale Napoli, 1937.
- BARTOLINI S., « Lo Sperimentale », 90, 423, 1936.
- BARCO, R. Acc. Med. di Genova, sed. 27, 1, 1928.
- BERTOLOTI F. G., *Roentgenradiologia*. Ed. « Minerva Medica », Torino, 1930.
- BIANCHI G., « Arch. di radiologia », 3, 1121, 1925.
- DEL BUONO P., « Radiologia medica », 18, 1931.
- FABRIS A., « Arch. ital. anat. ist. pat. » (vol. in onore di A. Cesaris Demel), 757, 1937.
- GALEOTTI FLORI A. e PARENTI G. C., « Riv. Clin. Pediat. », 35, 193, 1937.
- GIUFFRÈ T., « Arch. ital. Chir. », 56, 415, 1939.
- GUCCIONE F., « Pediatria », 44, 757, 1936.
- GUCCIONE F., « Arch. ital. anat. e ist. pat. » (volume in onore di A. Cesaris Demel), 427, 1937.
- MALACUSSI-VALERI C., « Arch. p. Sc. Mediche », 66, 310, 1938.
- MELLI G., « Policl. » (sez. medica), 89, 1935.
- MELLI G., « Rass. clin. scient. I. B. I. », 14, 203, 1936.
- MEYER R., « Pediatria », 45, 434, 1937.
- PENDE N., « Rif. Medica », n. 20, 1929.
- PINCHERLE M., « Arch. ital. pediat. e puer. », 1, I, 1932.
- REDANELLI P., « Arch. ital. anat. e ist. pat. », 1, 455, 1930.
- TARANTELLI E., « Policl. » (sez. med.), 43, 556, 1936.
- VITO P., « Folia Medica », 23, 1005, 1937.
- ZANARDI F., HEIMANN W., LUSTIG J., « Arch. ital. Chir. », 54, 888, 1938.

Per le lipoidosi animali:

- BALL V., « Journ. vét. de Lyon », 344, 1903.
- BALL V., « Soc. de scien. vét. », 11, 1928.

- BALL V., *Traité d'Anatomie pathologique générale*. Ed. Vigot Frères, Parigi, 1924.
- BARBONI E., « Rivista di Biologia », 27, 341, 1939.
- BARBONI E., « Nuova Veterinaria », 18, 27, 1939-40.
- CERNJAK V. Z., « Sborn. Rab. Leningrad vet. inst. », 28, 1937.
- DOBERS, « Zschr. f. Fleisch-Hyg. », 17, 1907.
- HJÄRRE A., « Arch. f. Tierhielk. », 57, 1, 1927.
- HJÄRRE A. e BERTHESEN H., « Acta path. et Microb. Scandinavica », 13, 49, 1936.
- HOLZ K., « Berl. tier. Wschr. », 19, 289, 1935.
- HOLZ K., « Berl. tier. Wschr. », 20, 312, 1936.
- HOLZ K., *Zur Histopathologie der Erkrankungen des Zentralnervensystems unter Berücksichtigung der ansteckenden Blutarmut der Einbufer* (Berlin - Steglitz, 1938).
- JARMAI K., « Arch. f. Tierheilk. », 75, 115, 1938.
- JOEST E., « Zschr. f. Tiermedizin », 18, 241, 1915.
- JOEST E., *Spez. path. Anat. d. Haut.*, II, Aufl., 1937.
- LARBOT L., « Thèse de Lyon » (année 1928-29), 160, 1929.
- NITSCHÉ O., « Arch. f. Tierheilk. », 62, 97, 1930.
- NIEBERLE K., « Vehr. deutschen path. Gesell. », 1930.
- NIEBERLE K., « Zbl. Path. » 48, Erg. H., 291, 1930.
- NIEBERLE K. e COHRS O., *Lehrb. d. speziel. path. Anatomie d. Haustiere*, 1931.
- SCHMEY M., « Arch. f. Tierheilk. », 36, 121, 1910.
- SCHROEDER L. A., « Diss. Leipzig », 315, S., 1928.
- URBAIN A., CAHEN R. e PASQUIER M. A., « C.-R. Soc. Biol. », 127, 475, 1938.
- ZINSERLING W. D. e J. M. KRINITZKY, « Jahresbericht Vet. Med. », 44, 144, 1924.
- ZULINSKI I., « Przeglad Wet. », 47, 140, 1934.

Per gli altri Autori citati si rimanda: per le lipoidosi umane ai lavori monografici del Bossa, del D'Amato, dell'Eppinger, del Klenk e del Letterer e per le lipoidosi animali ai lavori del Barboni, del Larbot e dell'Holz.

RIASSUNTO

Sulla base di riferimenti bibliografici e di studi personali, l'A. illustra le lipoidosi spontanee degli animali finora descritte riunendole per la prima volta in un organico quadro d'assieme: dimostra che anche negli animali le lipoidosi possono essere localizzate e generalizzate, primitive e secondarie: accenna a vedute personali intorno a qualcuno di questi processi morbosi (come per esempio il cosiddetto colesteatoma dei plessi corioidei dei cavalli) di cui proietta il probabile meccanismo eziopatogenetico; infine fenta, sulla falsariga di quanto è stato fatto nella patologia umana, una classificazione delle lipoidosi osservate negli animali.

Esemplare fuori commercio per
la collezione agli esatti
pagge.

37973

350337

LIPID
SPONTAN
ECC

