

Misc. B74/ 19

FRANCO FLARER

Le reazioni reticolo-endoteliali monomorfe.

I. - La sindrome di Besnier-Boeck-
Schaumann o granulomatosi epitelioida



ESTRATTO DA "MEDICINA E BIOLOGIA" - VOL. I

Esemplare fuori commercio per
la distribuzione agli effetti di
legge.



FRANCO FLARER

Le reazioni reticolo-endoteliali
monomorfe:

I. - La sindrome di Besnier-Bocck-
Schaumann o granulomatosi epitelioida

ESTRATTO DA "MEDICINA E BIOLOGIA", - VOL. I

FRANCO FLARER

LE REAZIONI RETICOLO-ENDOTELIALI MONOMORFE:

I. LA SINDROME DI BESNIER-BOECK-SCHAU- MANN O GRANULOMATOSI EPITELIOIDEA

(LUPUS PERNIO DI BESNIER TENNEISON, SARCOIDI O LUPOIDI
MILIARI DI BOECK, LINFOGRANULOMATOSI BENIGNA DI SCHAU-
MANN, RETICOLO ENDOTELIOSI SISTEMICA DI PAUTRIER).

SEBBENE i lavori su questo quadro morboso siano oggi giorno abbastanza numerosi e diffusi, una breve precisazione è necessaria per identificare il quadro di cui ci dobbiamo occupare. L'associazione dei tre nomi alla definizione di esso rispecchia i tre contributi più notevoli – sebbene di diverso significato – che hanno concorso alla definizione di un quadro, che si è andato via via estendendo nei termini fino alla attuale concezione massima estensiva di Pautrier che ne fa una vera reticolo-endoteliosi sistemica.

Gli estremi del quadro morboso sono i seguenti: manifestazioni dapprima identificate solo nella cute, successivamente nella cute nelle ghiandole e nelle ossa; successivamente ancora nei polmoni, nella milza, nelle mucose (rino-faringea, palatina, tonsillare, boccale) nei muscoli, negli organi emopoietici, in ghiandole particolari (parotide, mammaria, testicolare, ovarica) nel cuore, nei reni, nell'intestino, nel sistema oculare, nel sistema nervoso ecc. Si intende non che vi sono casi in cui tutte queste lesioni e localizzazioni sono contemporaneamente presenti, ma casi nei quali di volta in volta l'una o l'altra manifestazione e l'una o l'altra possibilità di associazione tra di esse coesistono. Anche il concetto

dell'indispensabilità della partecipazione cutanea si è modificato e sono stati descritti casi nei quali con localizzazioni interne di vario tipo mancavano localizzazioni cutanee. Questa possibilità di localizzazioni multiple con possibilità di colpire si può dire tutti i tessuti grossolanamente linfatici, è la giustificazione del termine di linfogranulomatosi benigna - in contrapposto a quella maligna - proposto da Schaumann, che fu si può dire il primo a dare una veste unitaria alla casistica che andava sotto i nomi ed i concetti diversi di lupus pernio di Besnier e di sarcoidi di Boeck. Questo termine però non è esatto, perchè la localizzazione del processo non è nel tessuto linfatico, come vedremo, ma bensì nel tessuto mesenchimale o meglio in quello reticolo-endoteliale come del resto per il linfogranuloma maligno, che correntemente ed assai più esattamente si deve oggi chiamare granuloma maligno.

Il carattere distintivo vero che unisce tutti questi quadri a localizzazione varia, carattere che è comune a tutte le localizzazioni siano esse coesistenti od uniche o limitate, è dato dalla struttura e dal corrispondente andamento clinico.

I due dati struttura anatomo-patologica, andamento clinico sono intimamente uniti e necessariamente uniti; infatti le prime osservazioni ebbero una base fondamentalmente clinica, le successive e più recenti ne ebbero una strutturale anatomo-patologica; entrambe sono nè più nè meno che l'espressione unica macro e microscopica delle caratteristiche del processo (fig. 1).

Particolarmente tipica di questo quadro morboso è la costanza della fisionomia clinica e strutturale: dovunque siano le manifestazioni, in sede cutanea od in qualunque altro organo, il tessuto interessato ed il tipo strutturale sono sempre gli stessi: le lesioni cioè in sede connettivale sono costituite essenzialmente da noduli, sia isolati sia confluenti, di dimensioni varie, generalmente non molto grandi e ben circoscritti, composti da un aggregato di cellule cosiddette epitelioidi accompagnate da una componente linfoide minima e talvolta ma non sempre con qualche elemento gigantomitotico frammisto alle cellule epitelioidi. Questi noduli sono situati entro un connettivo si può dire normale con un carattere quasi improvviso e con una freddezza reattiva circostante che ne costituiscono una nota essenziale; altra nota essenziale è la mancanza di qual-

siasi tendenza degenerativa e soprattutto la mancanza di qualsiasi cenno di caseosi. Talora viceversa si può avere al centro un accenno alla connettivizzazione che può essere anche un esito evolutivo frequente. L'altro dato per conto mio di grandissimo significato come vedremo è la costante assenza nel nodulo epitelioidico

*LE REAZIONI
RETICULO-ENDO-
TELIALI ecc.*

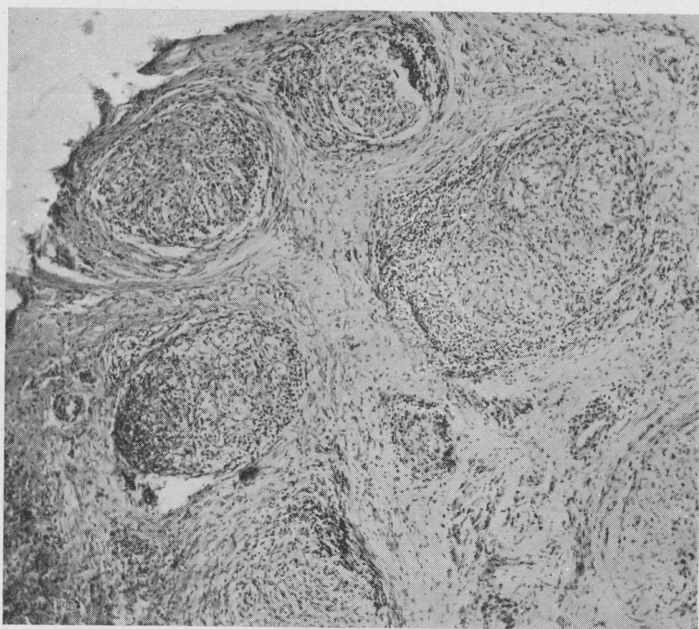


Fig. 1.

così costituito di qualsiasi agente etiologico, sia esso bacillo tubercolare, o bacillo lebbroso o leishmania o altro germe in causa (fig. 2 e 3).

La natura di questi elementi cellulari mi sembra indiscutibile: essi — come certamente tutte le cosiddette cellule epitelioidi — sono cellule istiocitarie più o meno tipiche e non vi è dubbio che non il sistema linfatico è in giuoco ma il sistema istiocitario o in senso più comprensivo il sistema reticolo-endoteliale ovunque esso si trovi. La spiegazione quindi della possibile molteplicità di focolai non è in rapporto nè con le caratteristiche differenziate emopoieti-

camente del tessuto, nè con quelle dell'organo colpito, in quanto sempre e in tutte le sedi è il mesenchima la sede del processo reattivo. Tale fisionomia mesenchimale del processo con partecipazione costante delle cellule reticolo-endoteliali è rispettata strettamente anche per le localizzazioni oculari, al sistema nervoso, alle varie ghiandole menzionate.

Meno chiara e anzi centro di discussione non facile da chiarire in modo soddisfacente e definitivo è la successione nel tempo, ossia

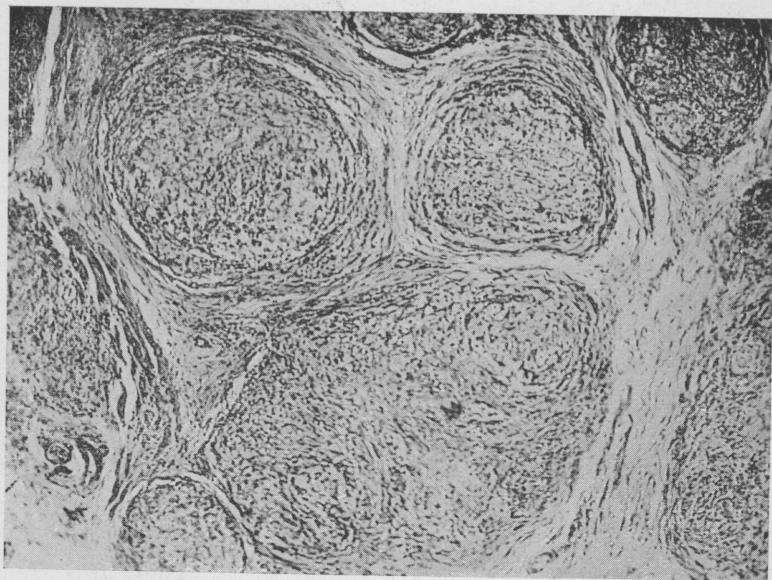


Fig. 2.

la evoluzione nei suoi componenti strutturali delle manifestazioni epitelioidi: sono esse così costituite fin dall'inizio? rappresentano esse una tappa evolutiva di altre manifestazioni precedenti? Una documentazione importantissima, anche se rimasta unica nei rapporti della infezione tubercolare, è quella di Kyrle su cui torneremo, ma altre pure evidenti nei rapporti di altre infezioni possono darci dati importanti di risposta a questi quesiti essenziali per l'inquadramento del processo morboso.

È necessario però che diciamo qualcosa anche della evoluzione delle manifestazioni così costituite. Esse hanno un andamento clinico assolutamente torpido statico e monomorfo in perfetta analogia con il quadro strutturale. Questi focolai epitelioidi là ove sono costituiti evolvono al primo tempo e con una lentezza notevole verso una estensione iniziale con localizzazioni in organi diversi da quello primitivamente colpito, poi più o meno lentamente verso la guarigione. In tal modo noi possiamo avere manifestazioni

LE REAZIONI
RETICULO-EN-
DOTEIALI ecc.

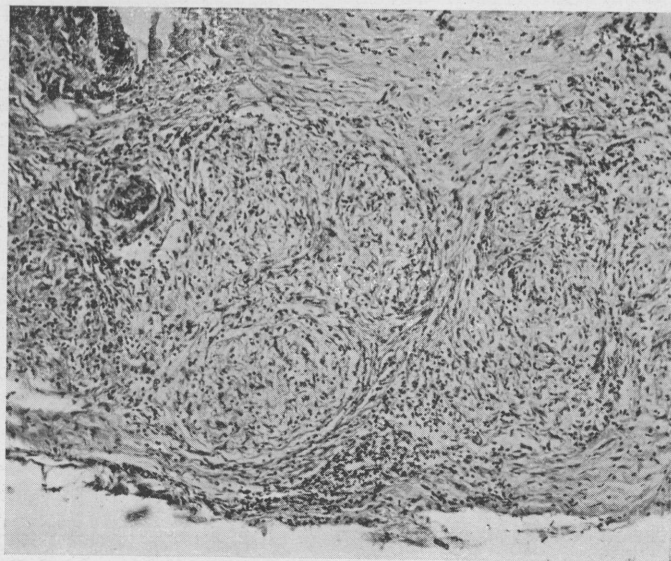


Fig. 3.

primitivamente ed esclusivamente cutanee e viceversa forme cutanee seguite od accompagnate da manifestazioni ghiandolari, ossee, tonsillari, polmonari ecc. oppure forme polmonari od oculari seguite poi da localizzazioni cutanee. In genere, comunque, la evoluzione lenta e benigna è seguita a distanza più o meno lunga — ambito di anni — dalla risoluzione completa con o senza fibrosi o cicatrice. Una sindrome particolare sembra avere un decorso *sui generis* ed è la sindrome oculare di Heerfordt; essa inizia con una irido-ciclite strutturalmente tipica nel senso epitelioido, ad essa

segue una localizzazione parotidea e successivamente può seguire una localizzazione cutanea o polmonare o contemporaneamente; casi con questo andamento furono descritti anche da Pautrier. Nel complesso, quindi, la caratteristica evolutiva di questi quadri, che possono essere a localizzazioni multiple o isolate o subentranti, è la risoluzione sia pure con un decorso straordinariamente lento durante il quale le cure sono ben poco efficaci a modificare l'andamento spontaneo delle manifestazioni. I casi seguiti da morte sono da attribuirsi ad una morte per tubercolosi (casi di Schaumann ed altri) oppure per complicazioni intercorrenti; solo i casi recenti di Lenartowitz e Rothfeldt e di Lésné e Coutela morirono per fatti di compressione e sindromi epilettiformi sopravvenute per lo sviluppo di forme di questo tipo endocerebrali.

Schematicamente, quindi, ci troviamo di fronte ad una sindrome caratterizzata dalla insorgenza a freddo di focolai a carattere granulomatoso con prevalente struttura epitelioidica, con una strana freddezza del connettivo circostante, una delimitazione pressochè assoluta, che fa sì che i focolai siano a prima vista riconoscibili come centri rotondeggianti pallidi in un connettivo normale, con possibilità di molteplicità sempre però rispettante la sede essenzialmente mesenchimale. Queste manifestazioni a carattere tubercoloide possono dare varie sindromi di localizzazione: cutanea, ossea, ghiandolare e polmonare coesistenti o subentranti; oculare, nervosa periferica e ghiandolare parotitica con o senza partecipazione cutanea (sindrome di Heerfordt) ecc., tutte caratterizzate da una estrema benignità, dalla negatività della ricerca diretta di qualsiasi agente causale in particolare del bacillo di Koch, dalla evoluzione verso la risoluzione, sia pure lentissima e sopravvenente dopo anni di quadro stazionario o lentissimamente evolutivo.

Una tale sindrome, identificata dapprima come esclusivamente cutanea da Besnier e da Boeck, fu poi riconosciuta come capace di dare localizzazioni multiple a carattere genericamente linfatico da Schaumann, che propose il nome di linfogranulomatosi benigna e la mise in rapporto con una etiologia tubercolare; da Pautrier recentemente fu considerata una malattia sistemica del reticolo-endotelio e definita malattia di Besnier-Boeck-Schaumann.

Può essa in verità considerarsi una malattia di sistema o non piuttosto, come io ritengo, una modalità di reazione particolare del sistema stesso con unità piuttosto patogenetica che etiologica? Per rispondere a questo quesito di importanza capitale per la definizione del quadro morboso dobbiamo, sia pure sommariamente, esaminare i vari fattori che entrano in giuoco e soprattutto a mio parere chiarire i seguenti punti fondamentali:

Può dal lato clinico e strutturale la sindrome reattiva a tipo monomorfo cosiddetto epiteliideo considerarsi specifica?

Quali sono le caratteristiche etiologiche e patogenetiche delle manifestazioni reattive analoghe in rapporto ad agenti etiologici noti?

La documentazione di manifestazioni strutturalmente identiche ai focolai caratteristici della forma di cui ci occupiamo si è notevolmente allargata da quando l'attenzione è stata richiamata sull'argomento ed è del più alto interesse schematizzarla:

In rapporto al fattore tubercolare, che è evidentemente per dati analogici strutturali e clinici il più facilmente invocabile o almeno il fattore che per primo si deve eliminare per fare della forma stessa una malattia specifica, la casistica è notevole. Il primo documento di straordinaria evidenza come assieme di fatti è quello di Kyrle; si tratta di un giovane di 22 anni con manifestazioni di semplice eritema al viso, forme nodulari al petto ed al collo, manifestazioni a tipo di placche agli arti e ingrossamenti ghiandolari diffusi, nulla ai polmoni. Il caso è guarito dopo circa due anni e mezzo; furono fatti esami biopsici rispettivamente al 10° giorno, al 21° giorno, al 36° giorno, al 58° giorno e infine al 94° giorno di malattia. La prima biopsia mostra lesioni perivasali a carattere banale con qualche istiocita e molti bacilli acido resistenti; la seconda mostra già una struttura di tipo nettamente epiteliideo analogo alla forma di cui ci occupiamo, i bacilli vi sono poco numerosi; la terza è una tipica forma epiteliidea senza bacilli, la quarta mostra evidenti inizi di regressione e la quinta infine cenni netti di risoluzione del processo.

Il concetto di un legame diretto con una etiologia tubercolare fu da questo momento posto in primo piano da molti autori, *in primis* da Schaumann con dati di ordine diverso e di diverso signi-

ficato. Altri autori parlano in tal senso: Dittrich ha trovato bacilli acido resistenti in un caso personale, Sadotomo Harada e Ishikawa su cinque casi hanno ottenuto da uno un ceppo bovino, Tanimura Chuho e Sadotomo Harada in un caso hanno ottenuto inoculazione e cultura positive. Niels Danbolt e Brandt isolano un ceppo aviario da un caso personale; Gans ottiene un reperto positivo con inoculazione nella cavia; Jüngling in un caso discutibile ottiene pure una inoculazione positiva; Hudelo e Montalur anche; Ravaut, Valtis e Nelis ottengono da un caso — partendo dalla manifestazione cutanea — un quadro particolare nella cavia ossia forma nodulare con bacilli solo nel sistema linfatico; Schaumann inoculazione positiva con midollo osseo, Chatellier inoculazione positiva al secondo passaggio, Ramel inoculazione positiva al terzo passaggio; Pautrier e Glasser inoculazione positiva nel coniglio. In altri casi viceversa come quelli di Pollitzer, Bering, Unna, Stumpke, Wolfein Gray, Schweitzer, Potrobowsky ecc., come del resto in tutti i casi pubblicati in Italia compresi i più recenti di Grillo, Santoianni, Pasini ed altri i reperti diretti e indiretti per la dimostrazione del bacillo tubercolare sono negativi.

Altri dati però parlano per una coesistenza per lo meno se non per una diretta relazione causale con la tubercolosi e sono di ordine vario; su di essi si è particolarmente diffuso Grillo nella recente monografia in proposito e si può arrivare al concetto riassuntivo che, mentre è assai frequente una constatazione di tubercolosi pregressa o concomitante, generalmente ad andamento assai benigno nei quadri di cosiddetta malattia di Besnier Boeck Schaumann, però è pressochè costante la negatività di reperto bacillare nei focolai epitelioidei ed il decorso della infezione tubercolare coesistente o pregressa è sostanzialmente benigno.

Quanto poi al fatto di localizzazioni multiple — che hanno fatto concludere Pautrier per una reticolo-endoteliosi sistemica — tale molteplicità di localizzazioni esiste generalmente ma non in modo assoluto. La casistica italiana, ad esempio, è stata molto bene distinta da Radaeli a questo proposito e possiamo dire che in Italia e in tempo relativamente recente sono stati descritti casi tipici a localizzazione multipla (Venturi, Valenti, Radaeli F. Ducrey C. Radaeli G. Crosti, Grillo, Pasini, Santoianni) cutanea ed extra-

cutanea ; casi a sola localizzazione cutanea, in parte per mancanza di accertamenti precisi, in parte perchè veramente non fu possibile accertare altri focolai (casi di Pelagatti, Mazza, Segre, Artom, Maderna, Sannicandro, Truffi M. Chiale, Grillo).

Torneremo in sede conclusiva ad esaminare il problema dei rapporti del quadro di Besnier Boeck Schaumann con la tubercolosi, ma dobbiamo ora prima brevemente accennare, sempre per rispondere al primo dei quesiti postici, alla possibilità di altri fattori etilogici definiti per quadri a substrato epitelioido.

In primis a questo riguardo va esaminato il problema dei rapporti con la lebbra. Viene descritta, sotto il nome di lebbra tubercoloide una forma di lebbra (casi di Klingmueller, Jadassohn, Darier, Pautrier, Dohi, Rabello F. Reenstierna, Boez, Fernandez ecc.) che dapprima in Norvegia ed ora sempre più frequentemente anche in Brasile (vedi lavori di Rabello e Fernandez) offrono analogie assolute con la sintomatologia della malattia di Besnier Boeck Schaumann e con le sue caratteristiche più tipiche; localizzazione con note di sistemicità, struttura tipicamente monomorfa, negatività di reperto locale. Le analogie sono tali che i focolai ossei così caratteristici sono indistinguibili come indistinguibile istologicamente è l'aspetto strutturale, a detta anche di Pautrier che ebbe occasione di vederne un gran numero di sezioni.

In effetti nella lebbra cosiddetta tubercoloide noi possiamo avere le seguenti principali caratteristiche: focolai tipicamente monomorfi a struttura netta epitelioida (o se vogliamo usare il brutto ed inadatto termine dermatologico, sarcoidea) nella cute, nelle ghiandole, nel sistema omopoietico, nelle ossa, nel tessuto nervoso, nei polmoni, il tutto con negatività di reperto bacillare locale in corrispondenza dei focolai epitelioidi. Anche in queste forme decorso clinicamente torpido e — ciò che è particolarmente importante — possibilità di guarigione abbastanza frequente con oli di chaulmogra.

La importanza di questi casi, la cui identità strutturale con la sindrome di Besnier Boeck Schaumann viene riconosciuta da tutti, non sta già nel fatto di volere, come alcuni vorrebbero ammettere, una origine lebbrosa da germe estremamente attenuato della sindrome sopradelta ma, piuttosto, a mio parere, nel fatto che risulta come in una malattia da germe nettamente

identificato, diversa sicuramente dalla infezione tubercolare, è possibile ed in certi paesi e per certe popolazioni relativamente frequente l'insorgenza di sindromi di reazione epitelioidica monomorfa identica alla forma di cui ci occupiamo.

Una documentazione meno impressionante come coincidenza di quadro generale oltre che locale, ma che può coincidere come quadro strutturale di singoli focolai, noi possiamo raccogliere per altre malattie etiologicamente definite e precisamente per non citare che i fatti recentemente accertati in Italia, conosciamo i casi di Breda, Vignolo Lutati, Leidi e Mazza, che sono sovrapponibili alle sindromi epitelioidiche della lebbra tubercoloide; Di Bella descrive una tipica reazione sarcoide da sifilide recente, Cottini descrive pure casi di reazione sarcoide in luetici, io stesso ho potuto osservare tipici casi di reazione sarcoide monomorfa in leismaniosi ed a proposito di questi ultimi casi debbo dire che abbastanza di frequente mi capita di imbattermi in casi di manifestazioni clinicamente analoghe a forme sarcoidee cutanee generalmente al viso, nelle quali l'esame istologico lascia perfettamente persistere il dubbio se si tratti di una leismaniosi in fase epitelioidica con reperto negativo di leishmanie, oppure di una forma di Besnier Boeck Schaumann. Il vero criterio, ma esso pure relativo, è che nel primo caso mancano le localizzazioni extracutanee, ma sappiamo bene che esse possono anche mancare in un primo tempo od essere secondarie o tardive nel quadro classico.

Siamo ora in grado, a mio parere, di rispondere al secondo quesito se possa o meno la sindrome reattiva e strutturale epitelioidica considerarsi specifica.

Evidentemente la risposta è subordinata al significato che si vuol dare al termine specifico. Se per specificità si vuole intendere un elemento causale etiologico particolare, la risposta, a mio parere, non può che essere strettamente negativa. Come si può pensare e perchè si deve pensare ad un fattore etiologico specifico per una sindrome in cui: 1) non è stato mai isolato un germe specifico diverso da quelli noti ed agenti di malattie ben definite (es. tubercolosi, lebbra, sifilide, leismaniosi); 2) è stato viceversa constatato che quadri identici e non distinguibili possono essere causati con perfetta e completa sovrapponibilità nelle infezioni lebbrosa e

tuberculare e con sovrapponibilità pure perfetta ma limitata — almeno fino alle constatazioni attuali — alla struttura dei focolai cutanei, in altre infezioni ben definite come la sifilide e la leishmaniosi.

Ritengo quindi che nessun argomento valido e rigorosamente accettabile possa allo stato attuale far pensare ad una etiologia specificamente distinta e diversa da tutte quelle note.

D'altro canto però è perfettamente vero che la sindrome di Besnier Bœck Schaumann non corrisponde nè al quadro tipico di una tubercolosi, nè a quello di una sifilide o di una lebbra o di una leishmaniosi. Tutto questo, a mio parere, può bastare e basta in effetti non ad affermare una etiologia diversa, ma a porre il problema dei rapporti tra questo quadro più o meno completo, più o meno diffuso o sistematico e le suddette malattie.

Sostanzialmente quali sono le note specifiche fondamentali del quadro morboso di cui ci occupiamo e che dovrebbero secondo alcuni essere tali da far pensare ad una etiologia specifica ?

Dal lato clinico due fatti sono dominanti: 1) La formazione di focolai infiltrativi a tendenza lentissimamente evolutiva con capacità finale di abituale risoluzione con o senza fibrosi e con assenza costante di sintomi degenerativi. 2) Una possibile molteplicità di localizzazioni che secondo alcuni autori dovrebbe essere interpretata come carattere di sistemicità. 3) Un monomorfismo spiccatissimo con prevalenza assoluta di elementi cellulari cosiddetti epitelioidi con o senza formazioni giganto-cellulari e senza mai tendenza a fatti colliquativi o degenerativi definiti del tipo caseoso o gommoso. 4) La generale e direi quasi caratteristica assenza o straordinaria rarità di reperto locale di germi anche per quei casi (lebbra, tubercolosi, sifilide, leishmaniosi), nei quali il rapporto tra processo morboso generale e sindrome epitelioidica sembrerebbe assolutamente accettabile.

Possono questi fatti giustificare il concetto di una nuova malattia, o possono essere chiariti in base alle nozioni che noi abbiamo sui processi morbosi infettivi che entrano in discussione come fattori per lo meno concomitanti ?

Cominciamo dal primo punto: per ciò che riguarda il decorso è evidente, data la struttura dei singoli focolai, che il decorso non può

che essere lento e sostanzialmente favorevole: la freddezza dei focolai e la mancanza in essi di fatti degenerativi ma piuttosto viceversa la tendenza a fissarsi ne sono la migliore espressione istologica e non ritengo possano costituire una nota specifica, perchè nell'ambito della stessa tubercolosi cutanea esistono quadri che hanno una struttura ed un decorso perfettamente analoghi; su tali analogie ha giustamente insistito Volk, con molti altri.

La questione della molteplicità di localizzazione, della cosiddetta sistemicità come vorrebbe Pautrier, va esaminata un poco da vicino e con rigore critico. È anzitutto fuori discussione che non si tratta di una localizzazione elettivamente linfo od emopoietica, di modo che la denominazione ed il concetto di linfogranulomatosi benigna di Schaumann deve essere, a mio parere, completamente abbandonata. Si tratta viceversa di una sede mesenchimale, diciamo pure reticolo-endoteliale, ma con tale precisazione non dobbiamo dimenticare che tutti i granulomi hanno questa sede e che il sistema reticolo-endoteliale entra in giuoco come fattore essenziale reattivo in tutti i processi che comportano un movimento allergico immunitario; non possiamo quindi dare alcun valore di specificità al fatto della sede reticolo-endoteliale. Un fattore di specificità potrebbe ammettersi se nella forma di Besnier Boeck Schaumann esistessero elementi cellulari a carattere specifico (es. cellule leprose o cellule leishmaniosiche dei rispettivi processi infettivi noti, cellule di Sternberg dei processi infiammatorio-proliferativi da agente ignoto), ma non vi ha dubbio che le cosiddette cellule epitelioidi della forma suddetta sono le stesse identiche cellule epitelioidi della tubercolosi, della lebbra, della sifilide, della leishmaniosi, senza cioè alcuna nota morfologica o di particolare atipia o di particolare atteggiamento funzionale. Esse sono nè più nè meno che cellule derivate da un normale ed aspecifico atteggiamento del sistema in rapporto con il movimento allergico immunitario.

Può veramente considerarsi sistemica la forma sopraddetta? La possibilità indiscutibilmente ammissibile di manifestazioni tipiche, che rimangono e possono rimanere indefinitamente isolate, oppure la possibilità di insorgenza o coesistenza di focolai multipli fa propendere Pautrier per l'ammissione del carattere sistemico.

Già in lavori precedenti ho discusso a lungo e cercato di chiarire quali siano, a mio parere, i concetti che debbono distinguere l'isomorfismo reattivo dalla sistemicità, ma in ogni modo, data la importanza fondamentale che questi concetti rivestono per la interpretazione della forma di cui ci occupiamo riassumo, schematicamente i termini della duplice questione.

In ogni malattia infettiva ad andamento cronico allergizzante, quindi nella tubercolosi, nella lebbra, nella sifilide ecc. esiste un movimento allergico creato secondariamente dalla infezione (dico secondariamente perchè non è mai immediato ma sempre mediato), il quale ha come espressione clinico-strutturale una condizione di ipereattività che sfocia come ultima tappa nella fase tubercoloide a significato nettamente difensivo come espressione locale, non sempre sufficientemente difensivo come espressione generale, perchè può consistere con uno stato iperergico non immunitario (vedi tubercolosi, soprattutto cutanee, vedi lebbra, vedi sifilide).

Lo stato immunitario è quindi qualche cosa al di là dello stato iperergico con relativa fase tubercoloide e può non essere raggiunto attraverso ad essa, oppure può essere raggiunto ma in tal caso anche lo stato allergico si sposta verso un maggior equilibrio reattivo, verso una normalizzazione dei rapporti tra la sensibilità e la reattività. Mentre cioè in tutta la fase iperergica si ha un netto prevalere della reattività con creazione di intense reazioni da intolleranza, con lo stato immunitario si può tornare ad un equilibrio tra sensibilità e reattività con diminuzione quindi e talora anche scomparsa dello stato iperergico. Questi concetti risultano chiaramente dimostrabili, quando con la tecnica proposta da v. Groer e con lo studio della patergia, si valutino quantitativamente e con esattezza i due fattori essenziali del movimento reattivo, la sensibilità cioè del mezzo vivente allo stimolo complesso legato al germe e la reattività dello stesso mezzo vivente. Senza estendermi troppo in proposito rimando ai miei lavori sulla patergia, largamente controllati e sostanzialmente confermati.

Le espressioni cliniche di tutte queste fasi, che possono essere subentranti e reversibili o prevalenti e dominanti per lunghi e lunghissimi periodi, sono i veri fattori responsabili del mosaico

strutturale avente un comune denominatore etiologico ma una quantità notevolissima di aspetti strutturali che noi vediamo bene, ad esempio, nelle tubercolosi cutanee.

I paradigmi estremi di questa condizione reattiva sono sostanzialmente i tre seguenti: lo stato anergico, lo stato iperergico, lo stato immunitario. Il primo comporta in genere la incapacità reattiva mesenchimale e il tentativo di entrata in giuoco di elementi mobili leuco e linfocitici insufficienti in tal caso ad una funzione difensiva e si accompagna con facile moltiplicazione locale del germe. Il secondo è caratterizzato tipicamente dalla intensa reattività mesenchimale con entrata in giuoco degli elementi istiodidi, cellule epiteliodi cioè e cellule giganti, ed è accompagnato o meno da tendenza alla eliminazione locale del germe attraverso a reazioni colliquative, che sono vere e proprie reazioni da intolleranza accompagnate, secondo la nota legge di Lewandowsky, dalla scomparsa locale dei germi. Il terzo è il meno noto nella sua espressione morfologica reattiva, ma può seguire al secondo o coesistere col secondo e comporta anche la normalizzazione dell'equilibrio tra reattività e sensibilità turbato nelle condizioni precedenti.

Quando questi atteggiamenti reattivi, naturalmente di carattere generale, sono sufficientemente accentuati, si verificano i seguenti fatti dimostrati da me e dai miei collaboratori e del massimo interesse generale: negli stati anergici come negli stati iperergici l'atteggiamento reattivo mesenchimale e quindi la fisionomia clinico-strutturale delle manifestazioni reattive è sempre uguale qualunque sia il fattore che le provoca, specifico od aspecifico, di modo che atteggiamenti reattivi appena accennati e prevalentemente essudativi o viceversa, atteggiamenti reattivi intensamente istiocitari e a carattere tubercoloide si possono ottenere nell'uno o nell'altro caso con un isomorfismo che è, a mio parere, la vera chiave patogenetica degli atteggiamenti cosiddetti sistemici di molte manifestazioni infettive, legate a queste fasi reattive estreme ed ai loro gradi di passaggio.

Il dott. Grillo ha portato nella sua monografia sulla malattia di Besnier Boeck Schaumann una documentazione assai interessante e probativa in questo senso per la frequente entrata in giuoco del fattore tubercolare nella sindrome sopraddetta.

Io ritengo che la vera chiave della sindrome di Besnier Boeck Schaumann, sia quindi la condizione reattiva generale e non il fattore etiologicamente specifico, tubercolare o meno.

Oggigiorno dopo la scomposizione e possibilità di analisi dei due fattori determinanti ogni condizione reattiva specifica, il fattore cioè reattività e quello sensibilità misurabili entrambi con precisione e la dimostrazione dell'isomorfismo reattivo caratteristico degli atteggiamenti estremi, da me dimostrato e confermato successivamente in Italia e all'estero è certamente ammissibile la possibilità di condizioni reattive uniformi, caratterizzate dal medesimo momento reattivo per fattori etiologici differenti, cosicchè si può bene spiegare la sindrome di Besnier Boeck Schaumann con una unitaria concezione patogenetica e non con una ipotetica unità etiologica.

Ammessa dunque una unità patogenetica basata sull'isomorfismo reattivo e sulla fase allergico-immunitaria come elemento veramente specifico della sindrome di Besnier Boeck Schaumann, dobbiamo dire qualche cosa in merito ai fattori etiologici ed in merito al significato ed alla fisionomia di questa fase.

Per quanto riguarda i fattori etiologici, io ritengo che nella forma tipica a focolai molteplici, cutanei, polmonari, ghiandolari ed ossei il ruolo più frequente di gran lunga lo giuochi il fattore tubercolare. La infezione tubercolare è una delle più tipiche, durevoli e persistenti cause di un movimento allergico che può, sfociando o meno in uno stato immunitario, durare lunghissimi periodi della vita e nei nostri climi rappresentare una condizione facilissimamente riscontrabile. I punti oscuri della entrata in giuoco del fattore tubercolare riguardano la negatività del reperto bacillare e il contraddittorio comportamento delle prove tubercoliniche. Per ciò che riguarda la negatività del reperto bacillare, non vi ha dubbio che esso è in stretto rapporto con la fase allergico-immunitaria; già nel complesso delle manifestazioni sicuramente ed indiscutibilmente tubercolari noi vediamo che mentre nelle forme ulcerative, caratteristiche degli stati anergici, dei soggetti cioè nuovi al contatto tubercolare o divenuti anergici per caduta totale della reattività, la reazione istiocitaria è pressochè nulla mentre il contenuto bacillare è abbondante, nelle forme iperergiche invece delle

quali una espressione tipica è il cosiddetto lupus volgare il reperto bacillare è scarso, talora negativo, sempre difficilissimo da dimostrare; ora il lupus volgare offre molti punti di passaggio anche strutturali con la forma di Besnier Boeck Schaumann. Vi sono casi nei quali si può rimanere in un dubbio difficilmente risolvibile, comunque le analogie sono evidenti dal lato strutturale. L'evoluzione è diversa perchè nel lupus esiste la caseosi e la fase allergica arriva alla espressione della difesa locale tubercoloide pur non arrivando alla fase immunitaria.

Se noi osserviamo ed analizziamo le manifestazioni da bacilli attenuati di Calmette-Guerin, ad esempio, noi vediamo strutture tipicamente epitelioidi con stato allergico e con possibilità di fasi immunitarie più o meno persistenti. *Il come ed il perchè tale fase immunitaria si raggiunga nella sindrome di Besnier Boeck Schaumann, se cioè attraverso all'azione di un bacillo attenuato o attraverso alla attenuazione o alla modificazione di un germe a virulenza normale per il suo soggiorno in organismo a forte capacità difensiva, questo è il problema che si dovrà risolvere per chiarire definitivamente la sindrome di Besnier Boeck Schaumann nei casi legati alla infezione tubercolare.*

La questione della reattività tubercolinica è perfettamente aderente a quanto sopradetto e, a mio parere, non affatto contraddittoria nei suoi risultati. È stata notata nei casi di sindrome di B. B. S. o una positività, generalmente o almeno spesso intensa, oppure una negatività che venne erroneamente definita come anergia. La positività è evidentemente espressione della fase iperergica e quindi in certo modo logica, meno spiegabile era la negatività prima che si analizzassero le reazioni tubercoliniche con il metodo patergico.

Con questo metodo, come ho lungamente spiegato nella sopracitata memoria, è facile dimostrare come uno stato di equilibrio, ossia di normoreazione consentito da una condizione immunitaria, possa comportare una reazione praticamente nulla, perchè i due fattori sensibilità e reattività equilibrandosi non danno una risultante visibile. *Naturalmente tale risultante negativa è assolutamente diversa nel meccanismo dalla reazione pure negativa che si può ottenere quando essendo nullo il fattore reattività - come nella anergia vera - ne deriva una reazione praticamente nulla.*

Non sono così risolti tutti i problemi inerenti alla sindrome di Besnier Boeck Schaumann e rimangono punti oscuri, ma essi sono nè più nè meno che i punti oscuri che ancora regnano nel campo dei rapporti tra allergia, immunità, germe causale e struttura istologica; molti di essi sono chiariti in modo soddisfacente, alcuni meno. Particolarmente significativi in questo senso sono i reperti delle reazioni epitelioidi nelle altre infezioni note oltre che nella tubercolosi e tutti concorrono ad avvalorare la interpretazione patogenetica data.

Caratteristica costante infatti di questi quadri in tutte le forme sopradette è di accompagnarsi con una negatività di reperto locale del germe e con una evoluzione sostanzialmente favorevole. La intima e inscindibile interdipendenza tra questi due fatti e la considerazione che la fase di reazione epitelioidi è assai più aspecifica ed uniforme delle reazioni tubercolo-colligative che pure si possono avere e nella tubercolosi e nella sifilide e in altre malattie infettive, tende a dar valore ad essa come ad una condizione assai più efficace dal punto di vista immunitario difensivo di quella tubercoloide tipica, nel cui meccanismo entrano fattori di vera e propria intolleranza locale al germe ed ai prodotti del rapporto germe organismo che viceversa non esistono nella fase epitelioidi. In ogni modo anche da questo punto di vista possiamo ben dire che si possono osservare tutti i gradi di passaggio.

Volendo sintetizzare quanto abbiamo esposto sulla natura e sulla interpretazione della sindrome di B. B. S. possiamo dire quanto segue:

1° Ad una analisi critica sufficientemente severa della sindrome ben nota definita come malattia di B. B. S. risulta che i fattori discriminati di tale forma morbosa, sia clinici che strutturali, non sono tali da farne una vera e propria malattia etiologicamente specifica ma piuttosto una sindrome reattiva del sistema reticolo-endoteliale orientata secondo una particolare fase allergico-immunitaria.

2° I motivi fondamentali che giustificano tale concezione - solo apparentemente di carattere negativo e viceversa pieni di significato per la luce che possono gettare sopra modalità efficacemente difensive poco considerate in genere nella loro importanza e nei loro meccanismi - sono soprattutto i seguenti:

a) I caratteri distintivi, che hanno consentito ad alcuni autori di affermare la individualità clinica ed etiologica particolare della sindrome, sono sostanzialmente due: lo stretto monomorfismo strutturale, caratterizzato da una reazione istiocitaria molto pura e ad andamento lentamente risolutivo, la possibilità ed anzi la frequenza di localizzazioni multiple cutanee ed extracutanee tali da far pensare ad un processo sistemico. L'uno e l'altro elemento, a mio parere, non sono tali da permettere questa deduzione; infatti la reazione istiocitaria cosiddetta epitelioidica è condizionata al movimento allergico-immunitario e lo si vede da reperti tipici sicuramente ascrivibili ad infezioni note; la localizzazione multipla, dato che rispetta sempre la sede reticolo-endoteliale è perfettamente spiegabile con l'isomorfismo reattivo che condiziona ogni fase allergico-immunitaria sufficientemente intensa e che naturalmente è sempre di carattere generale ed ha come necessaria espressione un determinato atteggiamento reattivo del sistema reticolo-endoteliale.

b) I dati apparentemente inspiegabili della negatività di reperto locale di germi noti e della negatività o positività contraddittorie delle reazioni tubercoliniche in questi casi sono spiegati, a mio parere, in modo sufficiente dal significato della fase reattiva epitelioidica riguardo alla infezione causale. Infatti noi vediamo che la fase epitelioidica dei granulomi è accompagnata da reperto negativo locale, (non assoluto ma relativo come del resto nella malattia di B.B.S.) anche quando tale fase epitelioidica più o meno pura sia ascrivibile etiologicamente a processi infettivi noti (tubercolosi, sifilide, lebbra, leishmaniosi). La negatività poi o positività di reazioni tubercoliniche deve essere valutata ai fini della interpretazione tenendo conto dei seguenti fatti acquisiti: la negatività tubercolinica può essere espressione di uno stato immunitario che può essere al di là dello stato iperergico; la struttura epitelioidica è espressione di uno stato immunitario o prossimo ad esserlo come vediamo nelle infezioni immunizzanti da germi tubercolari attenuati (vaccino B. C. G.) e dall'andamento dei casi a struttura epitelioidica in rapporto alle infezioni note (tubercolosi, lebbra, leishmaniosi).

3° La fase epitelioidica differisce dalla fase tubercolare vera e propria accompagnata da note degenerative specifiche per la mancanza appunto dello sviluppo o comunque della presenza locale

di germi capaci di esercitare le loro azioni specifiche che in casi di malattie allergizzanti sono caratterizzate da vere e proprie intolleranze locali ai germi ed ai prodotti derivati dal contatto germe-tessuto.

4° Non è escluso ed improbabile che i pochi germi presenti nei focolai epitelioidi possano essere profondamente modificati nella loro fisionomia strutturale da questo assieme di condizioni sfavorevoli allo sviluppo loro, di cui è espressione appunto il granuloma epitelioidico puro; ciò sostanzialmente può essere già dall'inizio ottenibile con germi attenuati come lo dimostra la letteratura sperimentale su un germe tubercolare attenuato (B. C. G.)

5° Il fattore etiologico quindi a mio parere nella sindrome di B. B. S. non giuoca un ruolo specifico se non per una vasta classe di germi, profondamente diversi tra loro da molti punti di vista, capaci tutti di creare secondariamente quel movimento allergico-immunitario a carattere patogeneticamente aspecifico, che ha la sua sede e la sua espressione reattiva nel sistema reticolo-endoteliale.

6° La sindrome di B. B. S. è quindi un importante esempio di sindrome reattiva del sistema R. E., espressione di uno stato difensivo generale che è qualcosa di più dello stato iperergico ed al quale si può arrivare o meno per una serie di agenti morbosi capaci tutti di dare malattie granulomatose a carattere cronico.

RIASSUNTO

L'A. dopo aver studiato la struttura istologica dei focolai granulomatosi di detta sindrome, che ha sconfinato dal campo dermatologico per le sue localizzazioni in organi interni (polmoni - midollo osseo - glandole linfatiche), si sofferma a studiarne il decorso e l'etiologia. Conclude che l'unità sostanziale di tale sindrome sia rappresentata non dalla specificità etiologica, ma da una unità patogenetica basata sopra un particolare equilibrio allergico-immunitario dei portatori di tale sindrome.

98032

Esemplare fuori commercio per
la distribuzione agli effetti di
legge.

348717

