Misc B72/ 18 19

Dott. CESARE AZZOLINI

La derivazione istogenetica dell'epulide con speciale riguardo alle analogie con i processi dell'osteo-distrofia fibrosa

Estratto dalla Rivista "LA STOMATOLOGIA ITALIANA"

ROMA

1941-XIX
NUOVE GRAFICHE S. A. - ROMA
VIA ADDA, 129-A

CLINICA ODONTOIATRICA DELLA REGIA UNIVERSITÀ DI PARMA
DIRETTORE INC. PROF. GIUSEPPE MACCAFERRI

LA DERIVAZIONE ISTOGENETICA DELL'EPULIDE CON SPECIALE RIGUARDO ALLE ANALOGIE CON I PROCESSI DELL'OSTEO-DISTROFIA FIBROSA

DOTTOR CESARE AZZOLINI
Assistente volontario

Ancora oggi troviamo usato con una certa larghezza il termine di *epulide* per indicare produzioni diverse in rapporto più o meno con i tessuti gengivali.

Ma non solo per la loro forma e per la loro sede tutte queste produzioni vanno insieme aggruppate, perchè anche per certi caratteri istopatologici, che il sistematico esame riesce a precisare, si trovano dei legami tra loro, quasi che esse stessero a rappresentare fasi e stadi diversi di un particolare processo che dalle forme più chiaramente reattive e infiammatorie arriva a quelle più sicuramente tumorali.

Consultando la bibliografia in proposito troviamo talora espresse opinioni molto diverse da parte degli Autori che si sono occupati della quistione e specialmente in epoca più vicina si è cercato di stabilire se l'epulide debba ritenersi un processo di natura blastomatosa o un processo reattivo-distrofico di origine ossea; ciò deve dirsi specialmente per quella varietà di epulide detta *sarcomatosa* in cui un elemento caratteristico è rappresentato dalle cellule giganti.

Per questa varietà di epulide ammisero la natura blastomatosa prima NELATON e BROCA e poi PREISWERK, LUKOMNSKIS, SALTIKOW ecc., mentre HELLNER, HALSHAFER, BANER, HAMMER, RYWKIND ecc. sostennero la natura osteodistrofica, ravvicinandola ai tumori bruni delle ossa, e rispettivamente all'osteite fibrosa.

Giova all'uopo ricordare che secondo RECKLINGHAUSEN l'osteite fibrosa viene essenzialmente caratterizzata da una rapida e profonda alterazione del tessuto osseo in cui prevale la metamorfosi fibrosa del midollo.

Dell' osteite fibrosa poi oltre quella a sviluppo sistematico che interessa tutto lo scheletro bisogna distinguere quella localizzata, che si limita a singole ossa dello scheletro.

A questa forma di osteite fibrosa vennero in seguito riuniti i così detti tumori bruni delle ossa per gli studi specialmente di LUBARSCH, che dimostrò come tali produzioni non sono da considerarsi veri blastomi, ma invece esse costituiscono delle proliferazioni deputate al riassorbimento di prodotti patologici per cui si distinsero anche sotto il nome di *neoformazioni riassorbenti*.

LOOSER e KONJETZY confermano a loro volta queste vedute, ritenendo che per un tale processo in sostituzione del tessuto osseo andato distrutto, si forma un nuovo connettivo-vascolare che però differisce per quantità e qualità dai comuni tessuti rigenerativi cicatriziali, in modo pressochè analogo a quanto si può osservare in altri processi come ad esempio nel cheloide che succede alla costituzione di certe cicatrici cutanee.

In tali casi si avrebbe un particolare modo di reazione a carattere iperplastico contro cause patologiche e alterazioni di natura diversa.

Così secondo LANG e HAUPL l'osteite fibrosa non costituisce un'affezione primaria ed indipendente, ma essa rappresenta essenzialmente una conseguenza di stimoli vari che alterano la struttura del tessuto osseo. Il meccanismo che regola la comparsa dell'osteite fibrosa si basa essenzialmente su complessi fenomeni di iperemia, gli uni attivi e gli altri passivi, in quanto i primi sarebbero dovuti a stimoli infiammatori che intervengono sul tessuto, i secondi sarebbero dovuti alla compressione di focolai morbosi sulle vene della località, per modo che ne conseguirebbero alterazioni speciali del tessuto che caratterizzano il quadro della osteite fibrosa nelle sue diverse forme.

In vero dell'osteite fibrosa l'anatomia patologica distingue tre varietà principali, che è bene tener presente per i paragoni da fare con l'epulide.

Tali varietà sono: 1) l'osteite fibrosa semplice od osteite metaplastica (RECKLINGHAUSEN); 2) l'osteite deformante od osteite ipe-

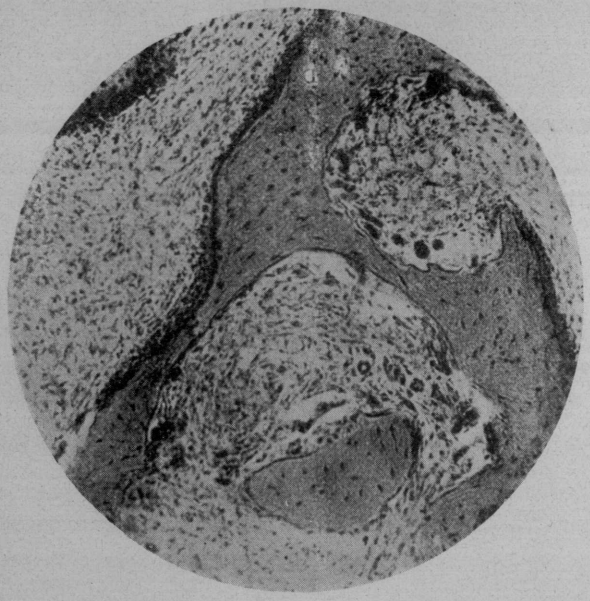

FIG. 1.
Osteite fibroso-metaplastica. Assorbimento lacunare della sostanza ossea; sostituzione della stessa con connettivo; gruppi di cellule giganti nelle lacune (da Bonome).

rostotica-metaplastica (PAGET-STILLING); 3) la osteite iperostotica-cistica od osteodistrofia cistica (RECKLINGHAUSEN-MIKULICEZ).

L'osteite fibrosa semplice o metaplastica, la più interessante per il mio studio, presenta carattere infiammatorio sia per la dolorabilità delle ossa interessate, sia per la intensa congestione della parte. Le alterazioni nell'osso consistono essenzialmente nella produzione di un tessuto fibroso, che si va sostituendo alla sostanza ossea, man mano che questa regredisce e si assorbe per comparsa di lacune, e di canali perforanti.

Spesso le ossa mostrano anche ispessimenti ed ingrossamenti callosi, limitati, tumoriformi, sottoperiostei, in cui si formano talvolta delle cavità cistiche di varia grandezza a pareti liscie ed a contenuto sieroso limpido o anche sanguinolento, la cui comparsa è dovuta a parziale assorbimento del tessuto fibroso neoformato. La cavità midollare è ampia e il midollo grasso, ma talora con zolle iperemiche di colorito rosso-brunastro, talora invece di apparenza gelatinosa ed arrossato, e quasi sempre ricco di pigmento.

Microscopicamente tali zolle talora corrispondono ad alterazioni progressive in forma di tumori simili a sarcomi gigantocellulari, piccoli, circoscritti, rosso-ruggine e rosso-bruni in rapporto al ricco contenuto in pigmento ematico.

Però siffatte proliferazioni a preferenza giacciono nella trama fibro-osteitica delle parti corticali della diafisi, e possono anche subire la degenerazione cistica in seguito ad emorragia.

In questa sede essi si sviluppano per proliferazione del connettivo contenuto entro i canali hawersiani, mentre il tessuto osseo si riassorbe con processi diversi. Tale connettivo neoformato di apparenza fibroso si arricchisce di cellule proprie e di vasi con elementi giganti a più nuclei.

Anche l'osteite deformante si trova caratterizzata da un processo lentamente progressivo nel quale la neoformazione infiammatoria del connettivo proprio degli spazi vascolari e midollari procede di pari passo col rammollimento e con l'assorbimento lacunare della vecchia sostanza ossea.

Ma in particolare in questa forma di osteite le ossa si ingrossano e si ispessiscono per deposizione sulla superficie periostea di vera neoformazione di giovane tessuto osteoide.

Pertanto la distruzione si alterna con neoformazione osteoide che non raggiunge mai la maturità normale.

L'osteite iperostotica cistica od osteodistrofia cistica va considerata come una varietà dell'osteite deformante di Paget, perchè istologicamente vi si trova pure assorbimento lacunare della vecchia sostanza ossea, con formazione di connettivo fibroso che si addentra nelle lacune e vi ha sviluppo di un tessuto sclero-osteoide nei punti in cui le ossa si presentano ispessite.

In particolare quando il processo si localizza nella mandibola e nei mascellari superiori, compariscono dei forti ispessimenti, costituiti da connettivo ricco di cellule. In alcuni casi questi ingrossamenti tumoriformi sembrano originarsi dalle pareti degli alveoli dentari ed estendersi all'osso vicino. Però, come si è detto, non si tratta di veri neoplasmi, malgrado che la ricchezza di cellule fusate, od ovali, e la presenza anche di cellule giganti potessero far pensare all'esistenza di sarcomi, ma si tratta solo di neoformazione infiammatoria.

In mezzo a questi ingrossamenti si formano non di raro delle cisti a contenuto ora chiaro citrino ora denso, rossigno, le quali possono esistere anche nelle ossa tubulari più o meno ispessite e divenendo talora assai numerose giustificano la denominazione di distrofia cistica data da MIKULIEZ.

Abbiamo voluto insistere con qualche dettaglio sui caratteri istologici di queste tre forme di osteodistrofie per mettere in rilievo che in tutte e tre il processo rimane essenzialmente caratterizzato da una parte dal

riassorbimento dell'osso, dall'altra dalla neoformazione di connettivo giovane di derivazione essenzialmente midollare. Gli altri fatti dovuti o a deposizione di tessuto osteoide o alla formazione di cavità cistica che caratterizzano rispettivamente l'osteite deformante, e l'osteite cistica hanno valore secondario e non sono che l'accentuazione di particolari che esistono pure nell'osteite fibrosa sebbene in minor grado o appena accennati.

Per la migliore intelligenza del processo istopatologico improntiamo dal BONOME un tipico reperto di osteite fibrosa-metaplastica in cui si vede l'assorbimento lacunare della sostanza ossea, la sostituzione della stessa con connettivo, e la presenza di diverse cellule giganti in questo connettivo che riempie le lacune.

* * *

Se intanto si pensa che l'epulide considerata sotto questo concetto come processo essenziale reattivo, deve svolgersi attraverso fasi diverse progressive, s'intenderà che le accennate analogie con le forme di osteodistrofie non si potranno stabilire che al momento del loro massimo sviluppo.

Ciò ci porta naturalmente a studiare quei tipi fondamentali che si descrivono, come varietà strutturali dell'epulide, ma che potrebbero rappresentare solo stadi diversi di questo processo.

Nel campo vero e proprio delle epulidi RUWKIND ne distinse tre specie che starebbero a rappresentare tre stadi di un tessuto di granulazione; queste tre specie di epulidi secondo l'Autore sono 1° tessuto di granulazione in via di trasformazione fibrosa, 2° tessuto vasale ricco di cellule giganti, in senso stretto, 3° i così detti granulomi vasali; ma anche nelle due ultime forme si determinerebbe in un periodo più o meno tardivo la tendenza verso la metamorfosi fibrosa, ciò che confermerebbe maggiormente la loro natura reattiva.

Però analogie con le epulidi si possono riscontrare in diversi altri processi peridentari di natura essenzialmente flogistica, stabilendosi così tutta una serie graduale di lesioni che da quelle chiaramente infiammatorie arrivano a quelle proliferative delle classiche epulidi. Cominciando dalle tipiche forme di gengiviti e di piorrea alveolare ne esistono di quelle che meritano la denominazione di *proliferanti* perchè risultano anatomicamente costituite da escrescenze poste tra il bordo gengivale e la corona di alcuni denti.

Tali escrescenze, che possono talora raggiungere un notevole volume e diventare multiple, man mano finiscono per invadere l'alveolo tanto che i denti cominciano a vacillare e quando si estrae il dente lo si trova circondato fino all'apice da un manicotto di aspetto carnoso.

Istologicamente nella struttura di questi bottoni iperplastici mentre da una parte si riscontra l'attiva proliferazione dell'epitelio di rivestimento che si approfonda con lunghe punte avanzate interpapillari, dall'altro si vede che lo stroma di sostegno costituisce una massa iperplastica di connettivo fibrillare più o meno infiltrato di elementi mononucleari e di plasmacellule.

In complesso per la continua e lenta irritazione batterica abbiamo lo sviluppo di una speciale produzione in cui con i tipici fenomeni flogistici si stabilisce un'accentuata iperplasia nodulare epitelio-connettivale, che se, ordinariamente con la caduta dei denti, va incontro ad un processo involutivo, fino alla scomparsa, in alcuni casi invece può

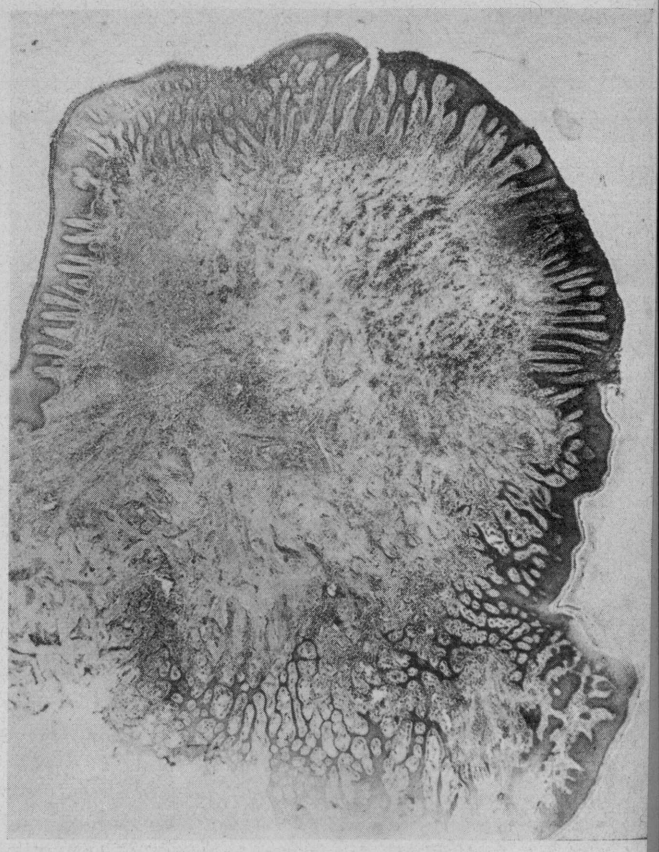

FIG. 2.
Sezione completa di epulide gengivale a costituzione fibrosa.

Fig. 3.
Un campo della stessa sezione a più forte ingrandimento per dimostrare meglio i fenomeni proliferativi del rivestimento epiteliale e i focolai infiltrativi nella massa fibrosa.

subire un ulteriore aumento fino a costituire una neoformazione con tutti i caratteri dell'epulide.

In considerazione della sua origine e della sua sede questa specie di epulide va distinta col nome di *gengivale* per differenziarla da quella *alveolare* che prende origine e si peduncola nell'alveolo.

Ora a parte i comuni fenomeni reattivi ed iperplastici accennati in questa stessa forma di epulide vanno considerati anche quelli vaso-formativi.

In dipendenza dello stesso processo flogistico nell'epulide gengivale esiste una cospicua congestione vascolare che ci dà ragione anche delle facili emorragie sia all'esterno sia nello spessore del tessuto. Anzi non è raro che nel tessuto si trovino estesi depositi pigmentari, che stanno a testimoniare le pregresse emorragie.

Ma alla congestione si accompagna un attivo processo vaso-formativo per cui la densa trama fibrillare si trova spesso percorsa da numerose anse vascolari che rappresentano spesso i centri di nuovi fenomeni proliferativi fibroblastici.

Nelle epulidi di più antica data capita pure di riscontrare in mezzo al tessuto depositi di sali calcarei e financo una vera produzione ossea. L'epulide fibrosa può assumere così anche aspetto osteoide.

Per bene intendere queste speciali formazioni ossee POLICARD fa rilevare che in siffatte circostanze esiste una specie di alternativa e di reversibilità nel processo di calcificazione dei tessuti posti in vicinanza di un focolaio infiammatorio indovato nell'osso, in quanto mentre in corrispondenza del tessuto osseo infettato si determina una decalcificazione, viceversa nei tessuti limitrofi si inizia la formazione di nuovo osso; si tratterebbe, come dice l'Autore, di uno spostamento di sali di calcio da una sede all'altra, con conati più o meno notevoli di ricostruzione ossea nel punto di deposito di questi sali.

In sostanza, nel caso dell'epulide gengivale, mentre si avrebbe in corrispondenza del bordo alveolare un riassorbimento dell'osso, viceversa nel tessuto della produzione si avrebbe un deposito di sali di calcio provenienti dalla decostruzione dell'osso, quasi per una speciale attrazione chemiotattica, a cui seguirebbe una neoformazione più o meno completa di osso.

Da parte nostra vorremmo rilevare in proposito che gli elementi propri del tessuto fibroblastico dell'epulide gengivale se in parte provengono da quelli propri del corion, in parte provengono anche da quelli più profondi della gengiva che toccano e circondano l'osso del bordo alveolare e che come tali funzionano da vero periostio.

S'intende allora perchè tali elementi abbiano in potenza speciali capacità osteoblastiche, che possono manifestare in un determinato momento dello sviluppo dell'epulide.

In questo senso la comparsa di osso nell'epulide gengivale avverrebbe per metaplasia diretta del tessuto fibroso in tessuto osseo, preceduta da un deposito di sali di calcio.

In queste stesse condizioni fra i fasci fibrosi possono comparire delle cellule giganti a molti nuclei a cui bisogna attribuire un significato di elementi reattivi come se ne trovano nelle infiammazioni a decorso lento e in vicinanza di corpi estranei. Si tratterebbe in sostanza di speciali elementi che sono il risultato di un processo ipertrofico di cellule a carattere istiocitario chiamate più attivamente a reagire verso determinati stimoli infiammatori, così che mentre i nuclei si

moltiplicano, rimane indiviso il loro corpo protoplasmatico.

Sotto un tal rispetto bisogna differenziare queste speciali cellule giganti di natura infiammatoria dai veri mieloplassi, non ostante le similiglianze morfologiche.

Dal diverso materiale da noi a questo riguardo raccolto abbiamo qualche esemplare di epulide gengivale, molto dimostrativo per questi vari particolari istopotologici e istogenetici.

te e che ci lascia meglio vedere la ricca proliferazione epiteliale, la costituzione degli infiltrati monocitari e la presenza di qualche cellula gigante.

A paragone dell'epulide gengivale quella alveolare presenta notevoli differenze di struttura che sono in rapporto alla sua diversa origine istogenetica.

Di massima anche l'epulide alveolare risulta di un tessuto connettivale più o meno denso fatto di fasci fibrosi che dal loro pun-

Fig. 4.

Largo tratto della porzione apicale di un'epulide alveolare a cellule giganti. Nella stratificazione dei piani si riconosce il limite netto del tessuto neoformato. (Piccolo ingrandimento).

La Fig. 2 risponde ad una caratteristica forma di epulide gengivale. A piccolo ingrandimento è stata riprodotta una sezione istologica che comprende tutta la produzione.

Sul contorno si vede il comportamento dell'epitelio gengivale di rivestimento con i suoi attivi fenomeni proliferativi e il ricco sviluppo delle gittate interpapillari che in alcuni punti frastagliano fittamente il corion.

Si nota poi la struttura a carattere fibroblastico di tutta la massa connettivale, percorsa da numerosi vasi, dalle cui pareti si accentua il movimento proliferativo cellulare, nonchè la presenza di veri focolai reattivi qua e là sparsi nel tessuto.

Nella Fig. 3, a più forte ingrandimento, è stato riprodotto un campo del tessuto che comprende in parte il rivestimento epiteliale con la prossima zona del corion sottostante d'impianto nella cavità dell'alveolo si spandono a ventaglio nella massa, però per riconoscere bene una tale disposizione è necessario pure che il taglio sia opportunamente orientato in modo da interessare secondo il suo maggiore asse tutta la produzione che approssimativamente tende a conservare una figura piriforme.

Tra questi fasci fibrosi, che rappresentano quasi lo scheletro generale, si trova il parenchima propriamente detto, fatto di connettivo più giovane, provvisto di numerosi fibroblasti con nuclei ricchi in cromatina spesso in fase cariocinetica.

Tali elementi di forma varia possono raggiungere proporzioni sempre maggiori e se contemporaneamente il nucleo si divide si arriva alla formazione di caratteristiche cellule giganti, disseminate o riunite a gruppi.

Per alcuni esemplari siffatte cellule giganti diventano così numerose da dare delle immagini microscopiche simili a quelle di certi sarcomi delle ossa, per cui si parla di epulide sarcomatosa, senza che però clinicamente tali forme presentino lo stesso carattere di malignità.

In vero anche dal lato strettamente istologico seguendo i rapporti della massa tumorale con i piani superficiali della mucosa che la ricopre, si vede che il tessuto dell'epulide rimane da questo lato abbastanza nettamente delimitato da uno strato di tessuto di costituzione differente, distinto anche per la diversa tonalità di colorazione, il quale forma una specie di capsula che circoscrive la massa dell'epulide, senza che questa presenti verso di esso alcuna capacità infiltrativa.

Quando si ha l'opportunità di seguire tutto il contorno dell'epulide si vede pure che questo stesso piano delimitante si continua ininterrotto lungo tutta la neoformazione fino alla base d'impianto, dove prende parte alla costituzione del suo peduncolo.

A più forte ingrandimento si rileva pure che questo piano di divisione assume la struttura di un connettivo più o meno lamellare, scavato di fessure che si adattano alla superficie curva della neoformazione e in parte rispondono a lumi capillari più o meno stirati e compressi, in parte sono il prodotto di una delaminazione del tessuto.

In ogni caso tali fessure stanno a testimoniare che le connessioni tra la neoformazione e gli strati della mucosa di rivestimento non sono molto stretti, donde fra essi si determina un facile distacco per la semplice retrazione indotta dai liquidi fissatori.

Un'altra importante differenza con l'epulide gengivale, l'abbiamo in questi stessi piani istologici, in quanto mentre da parte del rivestimento epiteliale manca quell'attiva ipergenesi che determina l'esagerato allungamento e l'intreccio a rete delle gittate epiteliali interpapillari, anche da parte del corion non esistono quei fitti focolai d'infiltrazione parvicellulare che erano la principale espressione del processo infiammatorio del tessuto dell'epulide gengivale.

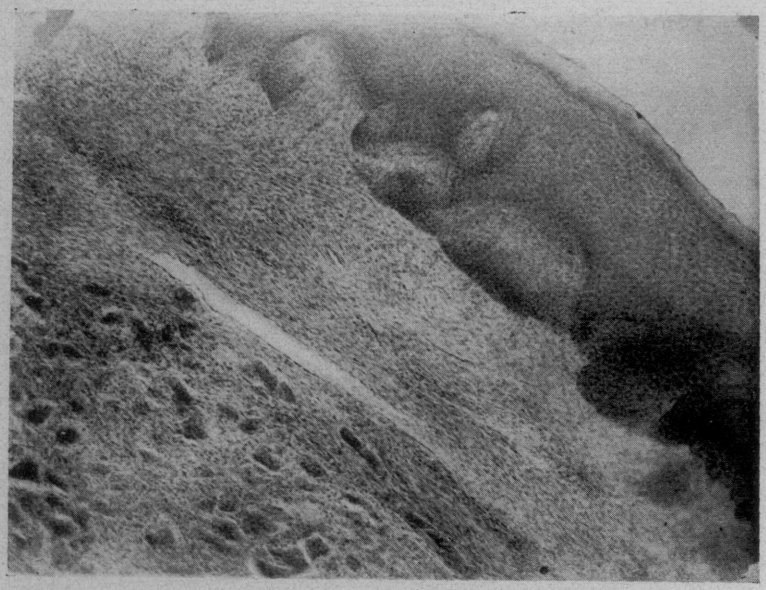

Fig. 5.

Un segmento della linea di confine tra epulide e mucosa di rivestimento per dimostrare meglio la struttura dei piani divisori.

Del pari un dato differenziale che merita pure particolare considerazione è rappresentato dal comportamento dei vasi nelle due forme di epulidi, perchè mentre nell'epulide gengivale le diverse anse capillari si presentavano con pareti ben distinte e riccamente fornite di elementi cellulari così da costituire quasi altrettanti centri di accrescimento del tessuto, viceversa, per l'epulide alveolare, le pareti dei vasi tendono a confondersi col tessuto fondamentale in cui corrono, o per lo meno non si mantengono così nettamente differenziate.

Vogliamo anzi notare in proposito come in vista di questo speciale carattere si è voluto da qualche Autore trovare un'analogia con il comportamento dei vasi dei veri sarcomi.

Però in verità nei sarcomi si tratta spesso dell'assenza più o meno completa della parete vasale, sicchè il capillare resta effettivamente delimitato dagli elementi propri del tessuto tumorale, mentre per l'epulide si tratta piuttosto di una condizione, per così dire temporanea e transitoria, delle anse capillari che nel loro sviluppo prima presentano un carattere embrionale, ma più tardi vanno incontro ad un graduale ispessimento delle loro pareti e financo ad una metamorfosi sclerotica.

Per altro in questa forma di epulide oltre i veri capillari si possono trovare fessure e lacune le quali secondo alcuni Autori, come l'ALBERTINI, sarebbero dovute a piccoli focolai di necrosi che poi verrebbero sostituite da masserelle di sostanza omogenea o anche fibrinosa.

Intorno a queste masserelle le cellule fusiformi del tessuto fondamentale tendono a disporsi ordinariamente tra loro così da dare l'apparenza di un capillare. Anzi più tardi dai vicini capillari potrebbero partire propagini endoteliali che invadendo la massa verrebbero a costituire dall'interno un vero tubo endoteliale alle cellule fusiformi prima stratificate all'intorno di essa. In fine questi ultimi elementi possono acquistare valore di cellule avventiziali e così una nuova ansa vasale resterebbe completamente costituita. Senza negare valore alla teoria di ALBERTINI ci riserbiamo di ritornare fra breve sugli attivi fenomeni vasoformativi in questa specie di epulide, nel cui tessuto non mancano numerosi fenomeni proliferativi a carattere embrionale.

Per il momento a documentazione degli speciali rapporti che passano tra il tessuto dell'epulide e quelli del rivestimento dermo-epiteliale gengivale riportiamo le Figg. 4 e 5, di esse la prima ci mostra a piccolo ingrandimento e per un largo tratto la porzione apicale di una grossa epulide alveolare.

Nella stratificazione dei piani si vede che il tessuto dell'epulide con numerose cellule giganti, resta nettamente delimitato dalla parte del rivestimento mucoso; la Fig. 5 a sua volta ci dimostra a più forte ingrandimento un segmento di questa linea di confine tra epulide e mucosa di rivestimento.

Si può così meglio apprezzare la costituzione del corion in cui non si nota alcun fenomeno reattivo, mentre vi si riconosce la presenza di qualche fessura allungata che corrisponde ad un piccolo capillare fortemente stirato e respinto dall'accrescimento della massa neoformata.

Ora dopo questa osservazione generale di insieme dobbiamo prendere in esame più particolareggiato gli speciali elementi multinucleati che caratterizzano questa specie di epulide e per la cui istogenesi troviamo avanzate le più diverse opinioni da tenere rispettivamente in considerazione nello stabilire la natura del processo.

Morfologicamente le cellule giganti delle epulidi presentano di solito contorni dentellati, con nuclei raggruppati al centro e frequentemente si trovano in connessioni di vasi, per tanto non solo differiscono dalle cellule di Langhans caratteristiche delle lesioni specifiche tubercolari, luetiche, actinomicotiche ecc. e da certi plasmodi multinucleati di alcuni tumori teratoidi, dalle cellule giganti dei tumori maligni in genere che sono atipiche, assai irregolari, di dimensioni variabili, ma si distinguono anche dai veri mieloplassi, ossia, da quelle speciali cellule delle ossa che hanno virtù osteogenetiche ed osteoclastiche, e presentano un protoplasma basofilo specie alla periferia.

Quanto alla loro origine basta consultare la bibliografia per rilevare come in ogni tem-

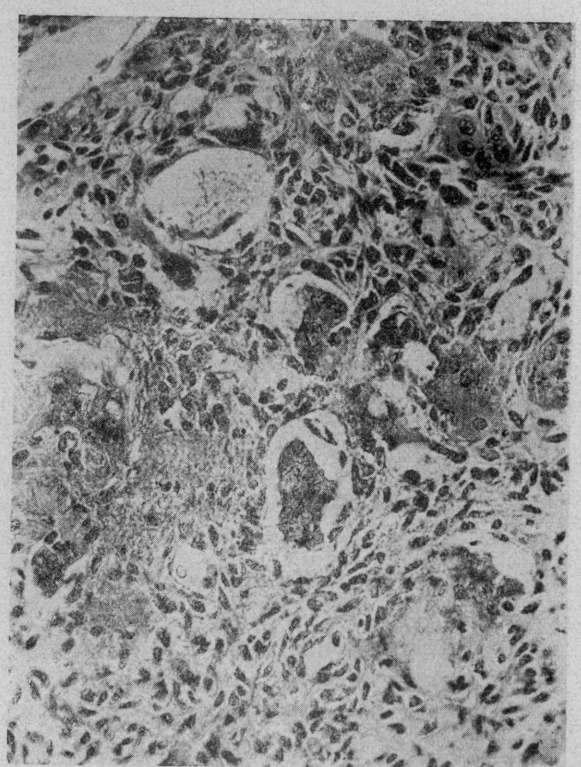

Fig. 6.
Campo microscopico di epulide alveolare in cui quasi nel mezzo si trova una grossa cellula gigante tutto all'intorno circondata da uno spazio libero. La maggior parte degli elementi vicini si presentano appiattiti alla maniera di endoteli.

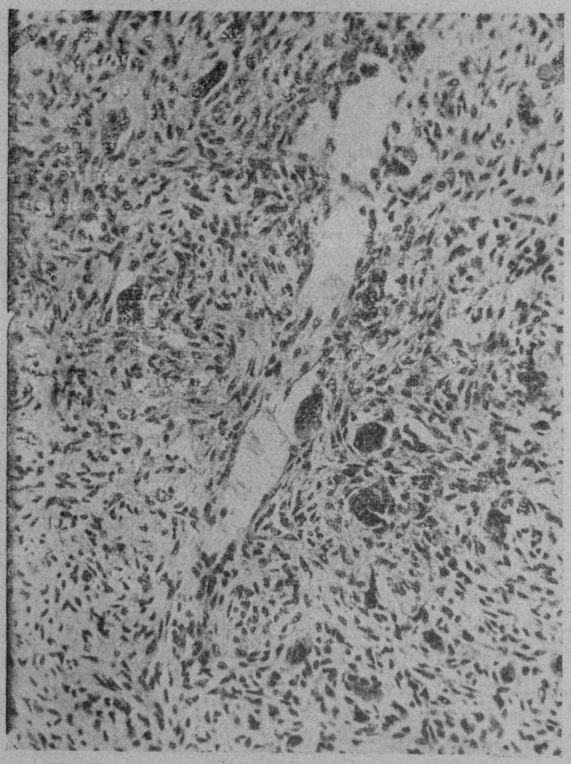

Fig. 7.
Vaso capillare nel tessuto dell'epulide sezionato secondo la sua lunghezza. Dal rivestimento endoteliale prende origine lo sviluppo di una cellula gigante che fa prominenza verso il lume.

po tali elementi siano stati interpretati in modo assai differente.

A cominciare da ROBIN che li identificò con i megacariociti del midollo osseo, troviamo che DURANTE ammette per essi tre origini diverse e cioè o da vasi trombosati, o da invasione di leucociti nella sostanza interelementare o infine dalla fusione del citoplasma da parecchie cellule. RYWKIND, MALASSEZ, GRYNFELT ecc. le hanno ritenute cellule vasoformative arrestate nella loro evoluzione e cioè dei germogli vasali in quanto spesso si trovano in relazione con i capillari sanguigni, e presentano nel loro interno cavità piene di sangue.

Oggi però due concezioni specialmente sono seguite: quella sostenuta la LECÉNE e MOULONGUET, TINOZZI, PAOLUCCI, che ritengono le cellule giganti in parola di origine istiocitaria, e quella sostenuta da MALHERBE, HEURTAUX secondo la quale le cellule giganti rappresentano la fusione di più cellule mieloidi, che alla loro volta trarrebbero origine dall'agglutinazione e trasformazione delle cellule del tessuto fondamentale sul quale si impianta la neoformazione. Nello stesso ordine di idee RYWKIND, ARCOLEO, ABADIE e VENOT ammettono che tali cellule giganti possono segmentarsi e dare origine a più cellule mieloidi.

Con la derivazione istiocitaria di queste speciali cellule giganti si riconnette la quistione del loro potere fagocitario. Bisogna all'uopo ricordare che le più strette analogie si sono cercate di stabilire tra queste cellule giganti dell'epulide non solo con quelle dei così detti tumori bruni delle ossa, ma anche con quelle di neoformazioni consimili delle guaine tendinee, delle articolazioni, e financo della cute.

Ora mentre per queste ultime si può dire accertata una tale capacità verso speciali prodotti di natura colesterinica, molto più difficile rimane la quistione per quanto riguarda le cellule giganti dell'epulide, tanto più che in questa neoformazione mancano pure le cellule xantomatose che sono frequenti per le produzioni gigantocellulari ricordate in altre sedi.

Comunque stante la presenza di vacuoli che talora si osservano nelle cellule giganti dell'epulide si può ammettere che per lo meno in certi casi anche in questi vacuoli siano contenute sostanze colesteriniche o di altra natura fagocitate dalla cellula; lo stesso può ripetersi per gli eventuali granuli di pigmento ematico che talora si riscontrano in questi stessi elementi.

D'altra parte i frequenti stravasi che si stabiliscono in queste masse tumorali venendo a mettere in libertà tanto sostanze pigmentarie che lipoidee facilitano in certi casi questi processi di inclusione, sia anche in modo più o meno passivo, senza escludere che talora possa trattarsi di fatti regressivi che si instaurano direttamente nel protoplasma cellulare.

Dobbiamo anzi aggiungere che, indipendentemente da uno stato di ipercolesterinemia generale o locale, LUBARSCH ha dimostrato che la stasi linfatica favorisce molto il processo infiltrativo e perciò a seconda dei casi si possono determinare inclusioni diverse in tali elementi.

Riteniamo per tanto che le varie opinioni sostenute a riguardo in gran parte dipendono dal materiale avuto a disposizione ed esaminato dai diversi Autori. Avvalendoci di quello da noi sistematicamente raccolto in numerosi casi di epulidi a completare questo studio facciamo seguire alcune osservazioni che principalmente ci è riuscito di precisare specie sulla controversa istogenesi delle cellule giganti.

Certo anche negli esemplari più classici di epulidi alveolari le cellule giganti non sono del tutto simili tra loro, ma presentano le forme più diverse; se ne possono riscontrare di quelle rotondeggianti, di quelle ovalari, di quelle poligonali, angolari, spesso con prolungamenti, ma anche a contorno liscio; il numero dei nuclei può essere anche assai variabile da pochi fino a venti, trenta e anche più, e con una disposizione non del tutto simile nei vari elementi, sebbene in prevalenza si abbia una confluenza maggiore verso le zone centrali.

Per grandezza ne abbiamo di quelle molto voluminose ed altre notevolmente più piccole, come in via di accrescimento ecc.

Un particolare però pressochè costante è dato dal fatto che questi elementi mentre per uno dei loro poli si trovano in continuazione diretta col tessuto circostante, per tutto il resto del loro contorno ne restano separate per uno spazio più o meno ampio di solito a forma di mezzaluna. Sebbene in parte il fatto si può attribuire all'azione dei liquidi fissatori e degli altri reagenti usati per la inclusione dei pezzi, tuttavia la grande costanza di questo distacco dell'elemento ci viene a dimostrare che realmente da una delle sue estremità le connessioni dell'elemento gigante con il tessuto ambiente sono meno solide e tenaci.

Si ha in altre parole la impressione come se la cellula gigante nata da un germe staminale finisca nel suo sviluppo man mano per respingere gli altri elementi che vi sono all'intorno, mentre rimane fissa ed aderente per il tratto che corrisponde alla sua prima origine in mezzo agli altri elementi del tessuto.

Talora qualcuna di queste cellule giganti si trova non soltanto da uno dei suoi poli, ma tutto all'intorno circondata da uno spazio.

Facilmente il fatto dipende dal taglio che colpisce l'elemento non nel senso della sua lunghezza, ma trasversalmente, per modo che il peduncolo di attacco non viene interessato. In vero se si ha cura di allestire sezioni in senso seriale si vede che seguendo uno di questi elementi apparentemente del tutto liberi, avviene che in un dato momento lo spazio si restringe, la cellula diminuisce di grandezza e finisce per confondersi con il resto degli elementi che vi stanno vicini. In questo momento anche il numero dei nuclei si riduce, perchè il taglio non interessa più in pieno l'elemento, ma solo in corrispondenza del suo polo più ristretto, che potremmo denominare polo prossimale, per distinguere da quello opposto, che sarebbe il polo distale in rapporto alla prima origine dell'elemento.

A dare un'idea più precisa di questi particolari, abbiamo riportato la Fig. 6 che corrisponde ad un campo di epulide alveolare e in cui quasi nel mezzo si contiene una grossa cellula gigante intorno intorno circondata da uno spazio che la rende quasi del tutto libera in mezzo al tessuto.

Inoltre dalla stessa figura si vede che gli altri elementi limitrofi alla grossa cellula gigante in massima hanno una figura allungata, talora del tutto appiattita come se fossero delle cellule endoteliali.

Altre cellule giganti disseminate qua e là nel tessuto presentano solamente uno spazio semilunare che ne circonda il polo libero, mentre altre ancora di dimensioni relativamente più piccole sono quasi del tutto aderenti alle vicine e queste propriamente devono rispondere al polo di attacco del germe originario dell'elemento.

Un punto intanto di fondamentale interesse sarebbe quello di stabilire da quali elementi del tessuto fondamentale prendano origine le cellule giganti, visto che in realtà

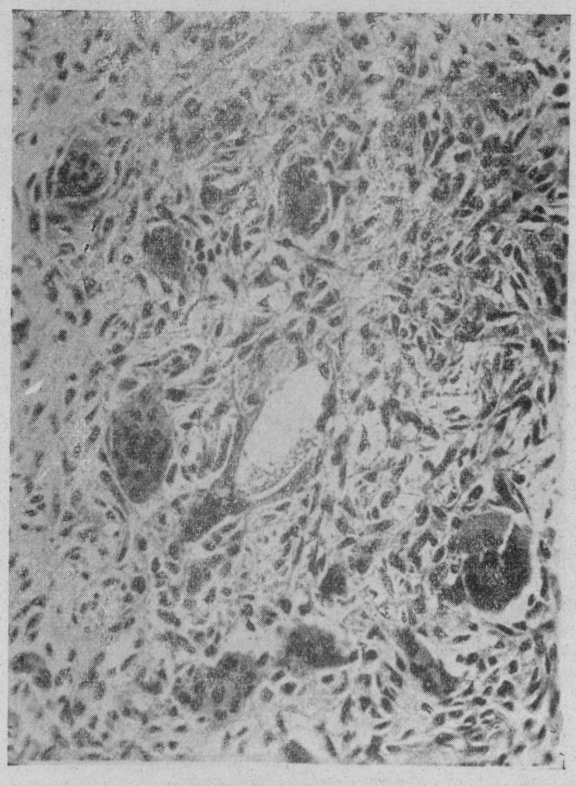

Fig. 8.

Altro capillare nel tessuto dell'epulide sezionato in senso trasversale. Da uno dei poli del tubo endoteliale prende origine lo sviluppo di una cellula gigante che si avanza fra gli elementi del tessuto circostante.

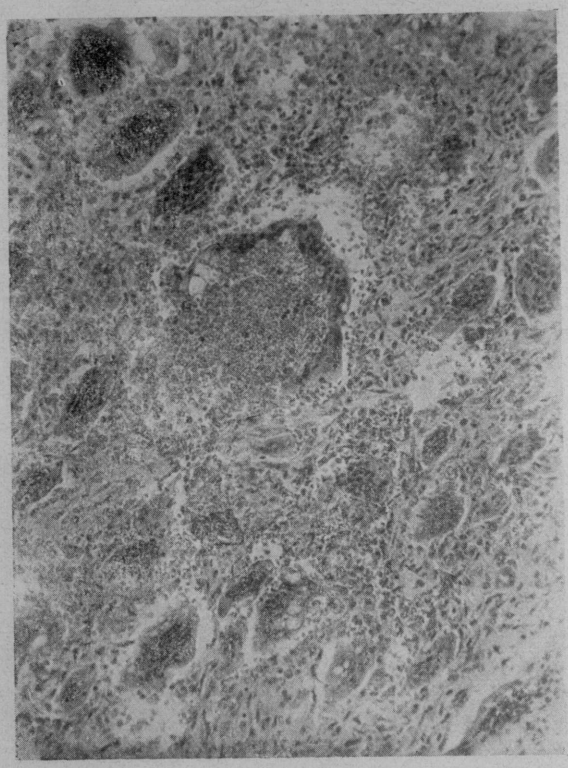

FIG. 9.
Altro campo microscopico di epulide alveolare in cui si vede nel mezzo una lunga cellula gigante con aspetto plasmodiale che concorre a formare per gran tratto la parete di un ampio capillare.

esse sembrano nascere da un primitivo germe più piccolo per raggiungere man mano la loro definitiva grandezza.

Continuando lo studio di questi stessi preparati anche per un tale quesito possiamo ricavare dati molto dimostrativi.

E' un fatto abbastanza frequente riscontrare che nella costituzione dell'epulide le cellule giganti si trovino in rapporto con capillari sanguigni.

Talora sembra che la cellula gigante si sia aperta la strada nel lume di un piccolo vaso, talora invece sembra che la cellula gigante appoggiata alla periferia del vaso concorra con gli endoteli a circoscrivere il lume, talora sembra che la cellula gigante nata dal contorno endoteliale si avanzi nel lume del vaso, talora infine sembra che la cellula gigante nata dagli stessi elementi endoteliali tenda a germogliare verso l'esterno tra gli elementi del tessuto circostante.

In realtà tutte queste eventualità sono possibili; così ad esempio la Fig. 7, ci fa vedere il primo germoglio di una cellula gigante che dal contorno endoteliale si accresce verso il lume di un capillare sezionato secondo la sua lunghezza. La Fig. 8 invece ci fa vedere come dal contorno endoteliale di un altro capillare prenda origine un altro germoglio che si avanza invece tra gli elementi del tessuto circostante.

Bastano questi due esemplari per farci comprendere tutte le possibili fasi intermedie del processo, il quale sta a documentare che essenzialmente le cellule giganti prendono origine dalle cellule endoteliali e quindi costituiscono veri germogli vasali, i quali possono a seconda dei casi presentare uno sviluppo per così dire endogeno ovvero esogeno per rispetto al lume del vaso.

In quest'ultimo caso però è anche possibile che il nuovo germe multinucleato finisca per staccarsi dal vaso di origine e rimanere come cellula gigante isolata in mezzo agli altri elementi del tessuto.

Si comprende così come a seconda del momento in cui il fenomeno viene colpito si possano avere tutte quelle immagini che mostrano i vari rapporti di continuità o di contiguità fra un vaso e le cellule giganti.

Intanto ammesso che la cellula gigante rispondente ad un vero germoglio vasale arrivi a staccarsi completamente dal vaso da cui ha avuto origine, rimane ancora a stabilire quale può essere il destino di un cosiffatto elemento, così rimasto isolato nel tessuto.

Nella maggioranza dei casi, tenendo conto delle numerose cellule giganti che esistono nel tessuto di tali epulidi, bisogna ritenere che questi elementi rimangano arrestati nel loro ulteriore sviluppo, costituiscano cioè dei veri germi abortivi, i quali però possono scomporsi in elementi secondari e così venire a far parte insieme con le altre cellule alla costituzione del tessuto.

Però in analogia a quanto si può meglio osservare nei tumori ossei a cellule giganti, anche nell'epulide alveolare può avvenire che da questi germogli si vadano in seguito formando nuovi tubi capillari, sebbene in modo più o meno anaplastico ed irregolare.

Fra i nostri reperti abbiamo al riguardo riscontrato delle figure istologiche molto interessanti.

Nella Fig. 9 fra le numerose cellule giganti di forma più o meno ovalare se ne riscontra una nel mezzo del campo microscopico che ha la figura di una lunga striscia protoplasmatica curva a mezza luna, tutta ripiena di nuclei.

Questa speciale cellula gigante a forma di lungo plasmodio curvo, costituisce in realtà il contorno di un ampio capillare che per il resto della sua periferia è delimitato da qualche cellula di aspetto endoteliale. In vero, tenendo presente che il sangue conte-

nuto nello spazio limitato dal plasmodio risulta di corpuscoli ematici liberi, senza presenza di fibrina, siamo introdotti a ritenere che si tratti di una piccola massa di sangue liquido circolante e non di uno stravaso, per cui effettivamente tutta la formazione va interpretata come un capillare ancora in connessione con la rete vascolare locale.

In modo subordinato dobbiamo dedurre che il lungo plasmodio o deriva dalla metamorfosi di tutto il complesso endoteliale che costitutiva per gran parte il contorno di un preesistente capillare, ovvero che detto plasmodio dislocato in questo punto si sia per le sue speciali attitudini vasoformative atteggiato a costituire la parete di un nuovo capillare in via di formazione da qualche capillare preesistente e in comunicazione con la rete vascolare locale.

* * *

Tutte e due le ipotesi stanno a confermare lo spiccato processo di neoformazione vasale che ha luogo in queste produzioni a sviluppo tumorale, ma per la migliore intelligenza di questi speciali fenomeni conviene prendere in esame certe speciali forme di epulidi a carattere angiomatoso in cui nella struttura del tessuto prevale il costituente vasale.

Studiando la disposizione generale di queste epulidi si vede che i vasi seguono una distribuzione radiale partendo dalla base di impianto per spandersi a ventaglio nella massa del tessuto. Però mentre verso la base troviamo che i vasi raggiungono una differenziazione più avanzata nella struttura delle loro pareti, le ramificazioni successive invece diventano di una struttura sempre più elementare, riducendosi man mano al solo tubo endoteliale e così intrecciandosi fittamente tra loro danno luogo ad un tessuto scavato di spazi sanguigni di cui non è facile seguire sempre la continuità delle pareti.

In tal caso mentre questi capillari assumono aspetto sinusoidale si vede pure che gli endoteli non rimangono lamellari ma spesso diventano globosi fino ad assumere una forma del tutto rotondeggiante e così man mano isolandosi arrivano e cadere come elementi liberi nel lume del vaso col carattere di monociti.

Relativamente allo stroma interstiziale si vede pure che esso tende ad acquistare aspetto embrionale per quanto più i capillari si fanno sottili. Così in certi punti esso risulta costituito di una sostanza fondamentale apparentemente omogenea, ma in realtà finemente reticolare, disseminata di nuclei ricchi in cromatina come una massa a struttura sinciziale, mentre da parte delle anse capillari si presentano qua e là fenomeni di gemmazioni collaterali.

La Fig. 10 ci dà un esempio della struttura di questa varietà di epulide, dispensandoci da una ulteriore descrizione.

In complesso il tessuto di questa varietà di epulide risponde a quello del mesenchima embrionale, e Von HUECK volendo precisare il carattere reticolare pieno di vasi di queste epulidi parlò di *una spugna mesenchimale*, opinione condivisa ugualmente da SIEGMUND e poi da WUSTMANN per certi tumori consimili delle guaine tendinee.

Ciò posto è facile intendere come da questo tessuto analogamente a quello indifferenziato embrionale per stimoli speciali possa essere esaltata la insita attività vasoformativa e con questa la produzione di germogli vasali solidi e patologicamente la formazione di elementi col caratteristico aspetto di cellule giganti.

* * *

Arriviamo così ad un complesso di fenomeni istologici che insensibilmente si continuano con quelli fodamentali dell'osteodistrofia in cui del pari il tessuto midollare cronicamente stimolato è capace di riprendere i caratteri primitivi di quel mesenchima

FIG. 10.

Campo microscopico di epulide a struttura angiomatosa. Si vedono diverse anse capillari in uno stroma lasso a carattere embrionale.

FIG. 11.

Campo microscopico rispondente alla base d'impianto di una epulide alveolare in sezione longitudinale che ci dimostra la profonda metamorfosi fibrosa degli spazi midollari e la decalcificazione delle trabecole ossee: 1) trabecole ossee alveolari conservate; 2) spazi midollari in metamorfosi fibrosa; 3) trabecole ossee in decalcificazione; 4) concrezioni calcaree.

embrionale, accentuando in modo patologico certe sue attività formative e proliferative, che mentre portano allo sviluppo esuberante di una massa reattiva in largo senso, provocano contemporaneamente un riassorbimento della sostanza ossea già formata. Per tanto i tre stadi già distinti da RUWKIND nella costituzione dell'epulide e cioè: 1) quello di un tessuto di granulazione; 2) quello vasale ricco di cellule giganti; 3) i così detti granulomi vasali, si possono relativamente riscontrare, sebbene con le modalità che la sede diversa impone, nell'evoluzione dell'osteo-distrofia e per essa nella costituzione dei così detti tumori bruni che ne sono una diretta filiazione.

Conviene però a questo riguardo rilevare che i veri caratteri dell'osteo-distrofia nell'epulide non si possono trovare nella massa avanzata di questa neoformazione, nei punti cioè in cui il processo liberatosi dai suoi iniziali rapporti col tessuto osseo continua ad accrescersi liberamente in modo pressochè autonomo, viceversa essi vanno ricercati nei momenti più iniziali del suo sviluppo e sempre nei suoi rapporti ancora conservati con i tessuti alveolari da cui ha preso origine.

S'intende che per una cosiffatta indagine non tutti i pezzi asportati operatoriamente si prestano per una completa dimostrazione.

Noi ci siamo serviti di alcuni casi in cui per necessità operatorie si dovette procedere ad una contemporanea resezione del bordo alveolare corrispondente all'impianto dell'epulide, cosicchè fu poi possibile studiare nei suoi rapporti naturali l'impianto della neoformazione sul tessuto osseo.

In questi rapporti la derivazione dell'epulide viene poi a seconda degli Autori riferiti in punti diversi.

Così LUKOSKJ ammette come origine dell'epulide tutto il sincizio del midollo del mascellare e del processo alveolare.

Secondo RUWKIND questo tessuto di origine è rappresentato in parte dal tessuto osseo del processo alveolare, in parte dal periostio.

SIEGMUND e WEREB non ammettono l'origine periostale del tessuto dell'epulide e la cercano soltanto nel processo alveolare.

RÔMER ricorda anche il periodonto, il legamento anulare e il periostio del processo alveolare.

Giova ricordare in proposito le peculiari strutture sia del cemento che del legamento alveolo dentario:

In breve per il cemento sappiamo che esso presenta una struttura essenziale analoga a quella delle ossa connettivali e che la sua zona di maggior sviluppo corrisponde all'apice radicolare e che con l'età e più in certi processi reattivi iperplastici è capace di aumentare la sua massa andando incontro a fenomeni prosoplastici nel senso di assumere in modo più tipico, i caratteri propri del tessuto osseo con lamelle e vasi haversiani.

Quanto al legamento alveolo-dentario, detto altrimenti periostio-alveolo-dentale, periodonto ecc. sappiamo che è rappresentato da una membrana di natura fibrosa con elementi istiocitari e in cui si possono distinguere una lamina esterna che funziona come periostio alveolare e una lamina interna o periodonto propriamente detto.

Embriogeneticamente poi è noto che tanto il cemento che il legamento alveolo-dentario si sviluppano dagli elementi del sacco dentario che primitivamente richiude il germe dentario e precisamente si sa che dalla parete interna si differenziano i cementoblasti i quali si portano a ridosso della dentina neoformata e comportandosi a guisa di osteo-

blasti vi depositano un primo strato di cemento che si calcifica per ossificazione diretta, mentre che dalla parete esterna si origina invece il legamento alveolo-dentario. Per tanto nel tessuto proprio del sacco di derivazione essenzialmente mesenchimale troviamo conservate capacità formative multipotenti in quanto esso è capace di poter dare origine nell'ulteriore differenziazione a formazioni di natura osteoide o fibro-connettivale istiocitaria che prendono parte alla costituizione dell'organo dentale.

Ora ripigliando lo studio della base d'impianto dell'epulide alveolare questi diversi dati d'ordine istologico ed embriologico relativi ai tessuti compresi nell'alveolo concorrono a spiegarci possibili proliferazioni iperplastiche che entrano a far parte di questa neoformazione.

Veramente anche da parte di elementi epiteliali si può avere una partecipazione a queste speciali produzioni d'aspetto tumorale, ma limitatamente al nostro argomento ci fermeremo a studiare le ipergenesi osteo-connettivali per cercare le analogie con le osteo-distrofie fibrose ricordate all'inizio del nostro lavoro.

Ora seguendo con tagli seriali condotti dall'alto al basso, la base d'impianto di alcuni esemplari di epulidi alveolari, con l'osso limitrofo, abbiamo potuto raccogliere particolari molto interessanti al riguardo.

La Fig. 11 ci fa vedere un campo istologico di questa zona di passaggio tra osso ed epulide; partendo dal margine sinistro della figura si riconosce ancora una striscia di tessuto osseo fatto da trabecole limitanti larghi spazi midollari (1), subito dopo comincia una fitta proliferazione fibro-connettivale disposta a fasci che vanno dal basso all'alto (2), e che sono dovuti ad una profonda metamorfosi fibrosa di spazi midollari, in parte ancora circoscritti da strisce di natura osteoide (3). Verso la base di questi fasci si nota qualche concrezione calcarea (4). In complesso il reperto ci dimostra una delle fasi più caratteristiche del processo di osteo-distrofia con la metamorfosi fibrosa degli spazi midollari e la decalcificazione delle rispettive trabecole ossee delimitanti.

In un altro esemplare di epulide in cui la base d'impianto è stata colpita dal taglio in senso trasversale abbiamo approssimativamente gli stessi particolari strutturali, ma in una fase più precoce (vedi Fig. 12). Partendo dal grosso vaso che si vede a destra (1) troviamo nella zona marginale un sistema di trabecole ossee (2, 2, 2) che fanno da contorno ad un tessuto centrale di aspetto fibroso, ma mescolato ad elementi ossei (3); nelle trabecole periferiche sono manifesti fenomeni di riassorbimento con la formazione di ampie lacune (4).

In breve il preparato ci conferma il processo di decostruzione ossea e la metamorfosi fibrosa del tessuto midollare propria dell'osteodistrofia tipo Paget. Dobbiamo intanto dire che passando in pieno tessuto dell'epulide solo in qualche caso si riscontra un attivo processo di neoformazione ossea, mentre più di solito si assiste al caratteristico sviluppo di un tessuto con elementi giganti cellulari e ricca ipergenesi connettivale secondo le classiche forme innanzi descritte; vuol dire dunque che il processo di osteo-distrofia è un'alterazione che rimane limitata alle pareti alveolari, mentre nel suo ulteriore sviluppo la neoformazione assume caratteri meno differenziati che ricordano il primitivo mesenchima embrionale a carattere sinciziale.

In virtù però delle peculiari attività multi-

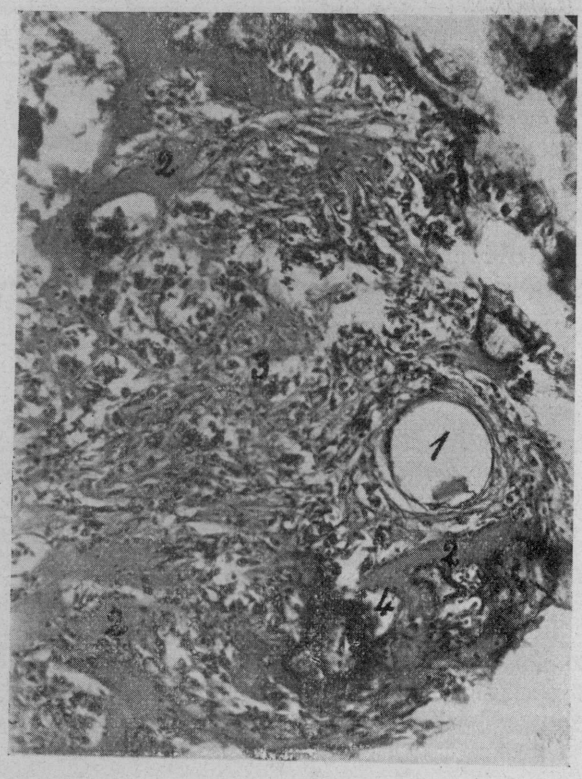

Fig. 12.

Campo microscopico rispondente alla base di altra epulide alveolare in sezione trasversale. Alla periferia si nota un sistema di trabecole ossee in via di riassorbimento lacunare, nel centro esiste una massa di tessuto di aspetto fibroso derivante dalla metamorfosi connettivale di diversi spazi midollari: 1) vaso sanguigno; 2) 2) 2) trabecole ossee dell'alveolo; 3) tessuto in metamorfosi fibrosa; 4) ampia lacuna ossea scavata in una trabecola.

Fig. 13.
Campo microscopico di epulide osteo-fibrosa che ripete i caratteri dell'osteo-distrofia fibroso-metaplastica.

potenti di questo stesso tessuto matrice, da cui si sviluppano i diversi tessuti che circondano il dente nell'alveolo e in particolare il cemento e il legamento, come poco prima abbiamo ricordato, si ha che in altre epulidi il processo osteogenetico risvegliato si continua, e allora in queste speciali forme non solo alla base, ma anche nella massa della epulide possiamo trovare fenomeni che ripetono il processo dell'osteodistrofia a cui si suole riferire la natura di queste produzioni. Un esemplare molto dimostrativo è quello presentato dalla Fig. 13 in cui il tessuto dell'epulide si trova costituito da una ricca ipergenesi di tessuto connettivo a struttura fibroblastica, che risponde alla caratteristica metamorfosi fibrosa del tessuto midollare, intersecato da trabecole osteoidi, molte con fenomeni di riassorbimento lacunare da parte di elementi multinucleati.

Un paragone di questa figura con quella riportata al n. 1 rispondente ad una classica forma di osteite fibrosa-metaplastica, vale a completare questa osservazione, confermando l'identità del processo nelle sue evenienze.

In questo stesso ordine di idee l'ultimo punto che ci conviene prendere in esame è quello relativo ai fenomeni emorragici che si possono instituire in questa alterazione.

Il particolare presenta un notevole interesse, in considerazione all'importanza patogenetica che si è voluto attribuire alle emorragie nello sviluppo delle epulide, in analologia a quanto si ammette per i tumori bruni delle ossa.

Una prima causa dei fatti emorragici si può trovare nella delicatezza dei vasi del tessuto matrice e in una maggiore labilità congenita dei capillari; ma come per i tumori bruni delle ossa spesso troviamo ricordata l'importanza dei traumi, così per il cavo orale l'atto stesso della masticazione può essere causa di piccoli stravasi in un tessuto già precedentemente alterato da agenti infiammatori. In realtà se si ha cura di esaminare con sezioni seriali tutta una epulide non è difficile riscontrare qua e là o piccoli stravasi recenti o accumuli di pigmenti ematici che sono la testimonianza di quelli più antichi. In corrispondenza di questi focolai troviamo anche numerose cellule pigmentifere che sono in sostanza istiociti carichi di granuli giallastri contenenti ferro, come si può

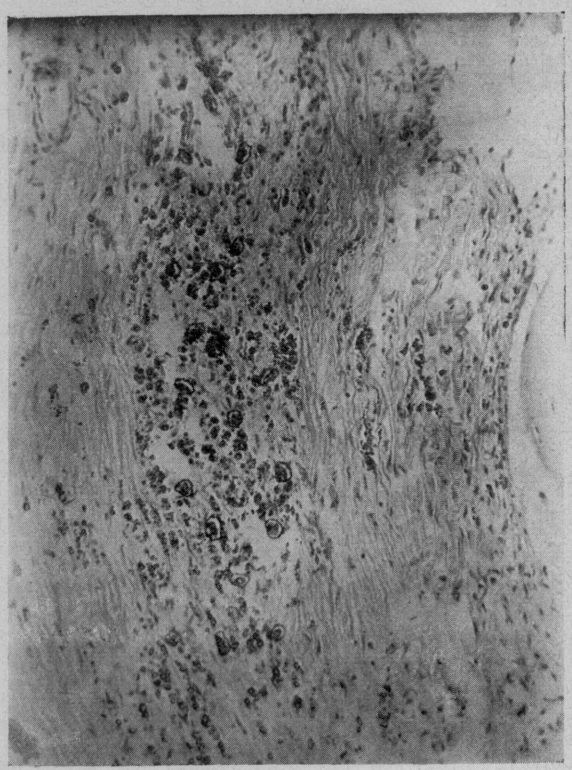

Fig. 14.
Esteso focolaio necrotico-emorragico con cellule pigmentifere residuato ad uno stravaso nel tessuto dell'epulide.

dimostrare con le opportune reazioni microchimiche.

Questi focolai costituiscono talora estesi ammassi in cui si vede pure una contemporanea disgregazione del tessuto per fatti necrotici della trama fondamentale. La Fig. 14 ci fa vedere uno di questi focolai necrotico-emorragici con cellule pigmentifere in un tessuto di aspetto cicatriziale residuato ad un antico stravaso nella massa dell'epulide, ma ripetendosi questi fenomeni con la permanenza degli elementi disfatti s'intende che ne deve conseguire un continuo stimolo meccanico e tossico per il resto del tessuto a distanza. Si comprende per tanto come si possa determinare allora un particolare processo reattivo a carattere organizzante da parte del tessuto midollare, ed è così che secondo una tale concezione la neoformazione dell'epulide viene da molti interperata come un tessuto di *granulazione in uno stadio di formazione vasale embrionale*. Tale concezione è confermata dalla tendenza del tessuto stesso verso la metamorfosi fibrosa, che rappresenterebbe la fase di spontanea guarigione del processo e ci spiegherebbe le sue analogie con l'osteodistrofia fibrosa, speciale forma di reazione del tessuto osseo caratterizzata a sua volta dalla metamorfosi fibrosa del midollo e che avrebbe del pari lo scopo di riassorbire e organizzare i diversi prodotti necrotici ed emorragici avvenuti nella località.

Da parte nostra la sistematica documentazione che abbiamo potuto rilevare dallo studio di numerosi esemplari di epulide ci inducono ad accettare una cosifatta opinione. D'altra parte così inteso il processo non contrasta neppure con le teorie che vogliono attribuire all'epulide piuttosto un carattere neoplastico a tendenza proliferativa, ma senza speciale malignità. Considerando che il carattere principale del tessuto dell'epulide corrisponde in certo modo a quello di un sincizio embrionale o spugna mesenchimale secondo HUECK, questa produzione è stata interpretata da ALBERTINI come un tumore organico disontogenetico, sviluppato da resti di mesenchima inutilizzati nella costituzione dell'alveolo e dell'organo dentale. In questo senso per lo meno istologicamente la proliferazione organica si assomiglia o quasi si identifica con un tessuto di granulazione embrionale iperplastica.

Specialmente per quanto riguarda le cellule giganti la precisa origine da noi dimostrata da germogli vascolari abortivi derivati dall'endotelio capillare si può ugualmente riferire a tratti di sincizi embrionali da cui come nelle prime fasi dell'organogenesi possono formarsi nuovi vasi in mezzo ai tessuti.

In sostanza l'epulide specie nella sua varietà alveolare ci dà un esempio di processo in cui i fenomeni a caratteri proliferativi iperplastici si confondono con quelli neoformativi, costituendo una di quelle forme di passaggio in cui da un processo inizialmente reattivo si può passare ad uno di carattere neoplastico.

CONCLUSIONI

Sotto la denominazione di epulide in senso stretto vanno intese alcune produzioni a carattere tumorale che si sviluppano in corrispondenza delle gengive e del processo alveolare dei mascellari.

Specie per l'epulide alveolare a cellule giganti istologicamente si possono riscontrare intime analogie con l'osteo-distrofia fibrosa, tanto da stabilire un'indentità di processo tra le due forme. Secondo LUBARSCH per queste epulidi si tratterebbe di speciali proliferazioni deputate al riassorbimento di prodotti patologici di natura emorragica, analogamente a quanto si osserva per i così detti tumori bruni delle ossa, nei quali in sostituzione del tessuto osseo andato distrutto si forma un nuovo tessuto connettivo vascolare che per quantità e qualità differisce dai comuni connettivi cicatriziali conseguenza di un processo reattivo-infiammatorio.

* * *

La stessa distinzione fatta di RUWKIND delle epulidi in tre specie fondamentali starebbe a rappresentare tre stadi successivi di un tessuto di granulazione che in ultimo potrebbero subire una metamorfosi fibrosa.

Del resto analogie e fasi di passaggio delle epulidi si possono facilmente riscontrare con forme di gengiviti croniche proliferanti.

L'epulide gengivale, che risulta di una proliferazione complessa epitelio-fibrosa, ci dà un chiaro esempio di queste dipendenze istogenetiche con precedenti processi flogistici della mucosa gengivale, sebbene in prosieguo nella sua struttura possano comparire speciali elementi giganto-cellulari e determinarsi anche delle proliferazioni di tessuto osseo.

* * *

Diversa è la struttura dell'epulide alveolare che presenta anche una diversa istogenesi. In essa si può distinguere uno stroma fibroso di sostegno e un parenchima propriamente detto fatto di fasci connettivali con caratteristiche cellule giganti. Per l'ab-

bondanza di questi ultimi elementi, l'epulide alveolare si suole paragonare a certe forme di sarcomi delle ossa a cellule giganti dai quali però si distingue essenzialmente per la sua indole benigna.

In rapporto ai piani della mucosa che rivestono l'epulide si rileva che questa non presenta capacità infiltrative, mentre manca pure da parte della mucosa l'ipergenesi del suo strato epiteliale, e non si riscontrano fenomeni flogistici nel connettivo del corion.

I vasi dell'epulide alveolare si distinguono per la loro sottigliezza da quelli dell'epulide fibrosa, ma in ogni caso non vanno paragonati a quelli discontinui delle vere forme sarcomatose, anzi nel loro ulteriore sviluppo possono perfino subire un processo di sclerosi.

Si descrivono però per l'epulide a cellule giganti speciali meccanismi nella formazione di nuovi vasi da gemmazioni endoteliali che conviene particolarmente studiare.

* * *

Le cellule giganti delle epulidi si differenziano per alcuni caratteri morfologici da altre cellule multinucleate in ispecie da quelle di Langhans dei granulomi, da quelle dei tumori maligni, dai mieloplassi ecc.

Quanto alla loro origine alcune le ritengono di origine istiocitaria, altri di origine endoteliale e le considerano come elementi vasoformativi, altri ammettono che derivino dalle cellule stesse del tessuto fondamentale locale per moltiplicazione dei soli nuclei, altri le identificano con i megacariociti ecc.

Con l'origine istiocitaria si riconnette la loro capacità fagocitaria che però rimane un fatto molto controverso, sebbene i frequenti stravasi nel tessuto dell'epulide possano facilitare un tale processo a cui deve anche concorrere la stasi linfatica locale secondo LUBARSCH.

Dalle presenti ricerche dirette a precisare la derivazione di tali elementi abbiamo fra l'altro rilevato:

1) che le cellule giganti dell'epulide mentre per un polo si trovano in continuità col tessuto per il resto se ne trovano spesso separate da uno spazio più o meno largo;

2) in qualche punto la cellula gigante sembra più o meno del tutto libera nel tessuto;

3) non mancano cellule giganti in diretto contatto con gli elementi vicini;

4) frequentemente le cellule giganti si trovano in intima connessione col lume di un capillare, sia che entrino a far parte del contorno endoteliale, sia che si avanzino nell'interno del vaso, sia che formino un germoglio all'esterno del vaso.

Coordinando fra loro queste diverse immagini istologiche è giusto pensare che la cellula gigante rappresenti essenzialmente una specie di germoglio vasale e come tale liberandosi dal vaso possa anche passare come elemento multinucleato nel tessuto vicino.

Però se nel tessuto queste cellule giganti restano abitualmente come germogli abortivi possono invece talora dare origine a nuovi capillari.

* * *

Lo studio di certe speciali epulidi a struttura angiomatosa completano queste osservazioni.

In vero seguendo la distribuzione dei capillari in queste formazioni, si vede che da quelli a pareti complete e ben differenziate si passa man mano ad altri a pareti discontinue, sinusoidali, con elementi endoteliali spesso globosi che possono staccarsi e cadere liberamente nel lume come monociti. A sua volta il tessuto di sostegno va acquistando carattere embrionale a struttura sinciziale o *di spugna mesenchimale* secondo il paragone di VON HUECK.

In questo tessuto per l'intervento di speciali stimoli può essere risvegliata ed esaltata la insita attività vasoformativa con la produzione di germogli vasali solidi che assumono il carattere di vere cellule giganti e come tali arrivano anche a staccarsi e a passare nel tessuto ambiente.

* * *

Da questa alterazione a gradi a gradi arriviamo a quella caratteristica dell'osteodistrofia in cui il tessuto midollare patologicamente stimolato è capace di riprendere caratteri più indifferenziali ed embrionali con riassorbimento della sostanza ossea già formata, per arrivare in ultimo a subire una metamorfosi fibrosa.

Lo studio dell'epulide alveolare nei suoi rapporti con il tessuto osseo da cui ha avuto origine ci presenta dei quadri istopatologici da paragonare a quelli dell'osteodistrofia fibrosa che si spiegano meglio per il concorso al processo di elementi propri del cemento e del legamento alveolo-dentario coinvolti nel processo.

Anzi non mancano esemplari di epulidi alveolari in cui un processo analogo si sviluppa e si continua dalla base in tutta la massa della produzione con fenomeni di neoformazione e di decostruzione ossea e con una

metamorfosi fibrosa del tessuto midollare che ripete da vicino le immagini istologiche dell'osteodistrofia.

* * *

L'analogia tra i due processi si riscontra anche nella possibile produzione di focolai emorragici a cui si suole attribuire una speciale importanza come fattore patogenetico delle lesioni.

In vero la massa dell'epulide in analogia dei cosidetti tumori bruni delle ossa si può interpetrare come un particolare processo reattivo a carattere organizzante da parte del tessuto midollare specificamente stimolato con l'aspetto di un *tessuto di granulazione in uno stadio di formazione vasale embrionaria* a cui può seguire la metamorfosi fibrosa.

D'altra parte tenendo conto della spiccata capacità proliferativa del tessuto matrice da cui prende origine il processo potremmo anche spiegarci come in certi casi da una lesione semplicemente a carattere produttivo iperplastico si passa ad altre di natura veramente neoplastica blastomatosa.

RIASSUNTO

Fra le varie forme di epulidi ve ne sono di quelle che istologicamente presentano una stretta analogia con i processi dell'osteodistrofia fibrosa.

A parte le forme di epulidi gengivali, in cui si può meglio dimostrare l'origine da flogosi batteriche della mucosa, a questo riguardo maggiore importanza assume lo studio sistematico dell'epulide alveolare a cellule giganti.

Dalle sue osservazioni l'Autore riesce a mettere in evidenza l'origine di tali elementi da germi vascolari abortivi e seguendo lo sviluppo di siffatte produzioni ne conferma le analogie con il processo di osteodistrofia fibrosa.

In fine, prendendo in considerazione la possibile formazione di fatti emorragici nel tessuto dell'epulide alveolare è possibile avvicinare il processo istogenetico delle epulidi a quello dei così detti tumori bruni delle ossa che propriamente rappresentano un tessuto di granulazione in uno stadio di formazione vasale embrionaria.

Per il carattere embrionale e la spiccata capacità proliferativa di queste produzioni non si può escludere che in certi casi da forme semplicemente produttive iperplastiche si possa passare ad altre veramente neoformative blastomatose.

BIBLIOGRAFIA

1) ALBANESE: *La genesi epiteliale delle cellule giganti nella epulide sarcomatosa.* « La Stomatologia », 1927.

2) ALBANESE: *Nuovo contributo allo studio della epulide.* « La Stomatologia », 1930.

3) ALBERTINI: *Gutartige Riesenzellengeschwulste.* Leipzig, 1928.

4) ANSCHUTZ: *Ueber Ostitis fibrosa.* « Munch. med. Wochenschr., n. 40. 1909.

5) ARLOTTA ALESSANDRO: *Le epuliidi a mieloplassi. Blastomi od osteodistrofie?* « Rivista It. di Stomatologia », n. 11. 1932.

6) ASKANAZY: *Ueber Ostitis fibrosa ohne osteoides Gewebe.* « Arbeiten aus dem Pathol Institut von Tübingen », vol. IV. Leipzig. 1902.

7) BASCHER: *Studio sulla epulide mieloide e sue reazioni con il sarcoma mieloide delle ossa lunghe.* « The British Dental Journal ». 1939.

8) BERGMANN: *Osteite fibrosa localizzata.* « Arch. f. Klin. Chirurgie ». settembre 1926.

9) BUNEKE: *Diskussion über Ostitis fibrosa und Kerachenzysten.* « Verhandl. d. Deutsch. Pathol. Gesellschaft ». prima seduta). Berlino. 1904.

10) CHRISTELLER E.: *Osteodystrophia fibrosa. Verhandlungen der D. P. Ges.*. 1926.

11) CHRISTELLER E.: *Rel. über Ostitis fibrosa.* « Verh. deutsch. Patholog. ». 21. 1926. *Ausführliches Literaturverzeichnis. Die Formen der Ostitis Fibrosa u. s. w. Erg. Path.*. 20. 1922.

12) CAVALLARO: *Nuove osservazioni su alcuni casi di epulide sarcomatosa.* « La Stomatologia », n. 10. 1926.

13) DELATER et BERCHER: « Bull. Assoc. franc. ». Canc. 12. 552. 1923.

14) DURANTE: *Patologia e terapia chirurgica.* 1904.

15) EWNIG: *Neoplastic diseases treatise on Tumors* New York. 1928.

16) FERRAND G.: *Des epulis sarcomateuses à mieloplaxis.* These. Paris. 1906.

17) FRANKE: *Ostitis fibroplastica.* « Zentr. f. Chir. ». pag. 180. 1890.

18) GERULANOS: *Osteite fibrosa circoscritta.* « Deutsche Zeitschrift f. Chir.», 1930.

19) GESCHICHTER: *Osteite fibrosa e tumori a mieloplassi.* « Arch. of Surgery ». 1929.

20) GOEURY A.: *Des tumeurs solides du bord alveolaire.* These. Paris. 1880.

21) GOLD e SCHLESINGER: *Osteite fibrosa localizzata.* « Deutsche Med. Woch. ». 1930.

22) GOTTESLEBEN: *Osteite fibrosa localizzata.* « Deutsche Zeitsch. f. Chir. ». 1927.

23) HELLEUR: *Osteite fibrosa del mascellare.* « Arch. f. Klin. Chir. ». maggio. 1931.

24) HERZOG G.: « Klin. Wschr. ». 15. 684, 1923 - 16. 730. 1923.

25) HUECH W.: « Beit. z. path. Anat. », 66. 330. 1920.

26) HANNUER: *Istologia dei tumori a mieloplassi della mandibola.* « Vierteljahrsch. f. Zahnheilkunde ». 1930 - Bad 46.

27) JANNENEY, GUERIN, MAGENDIE: *Osteite fibrosa del mascellare.* « Journal de Medecine de Bordeaux ». 1927.

28) KAUFMAN E.: *Lehrbuch der speziell. path. Anat.* 8 Aufl. Berlin. 1922.

29) KONIETZUG G.: « Arch. Klin. Chir. ». 121. 567. 1922.

30) KONIETZUG: *Zur pathol. Anatomie und Pathologie der Ostitis fibrosa.* « Munch. med. Woch. ». n. 40. 1909.

31) LERCHE e POLICARD: *La physiologie de l'os.* Paris, Masson. 1926.

32) LUBARSCH: « Arch. Klin. Chir. ». 83. 953. 1907 - 121. 147. 1922.

33) LUKOMSKY U.: « Deutch. Mscgr. Zahnheilk. ». 14. 697. 1926.

34) MEDA: *Sulle osteopatie fibrose e deformanti con particolare riguardo al morbo di Paget.* « La Radiologia Medica ». fasc. 10. 1927.

35) MONCKEBERG: *Ueber Zystenbildung bei Ostitis fibrosa* (mit Diskussion Verhandl. d. Deutsch. Pathol. Gesellsch., pag. 232, 1904).

36) MONCKEBERG U.: « Virch. Arch. », 246, 106. 1923.

38) PALAZZI S.: « Manuale di Odontologia », Vallardi. Milano.

38) PALAZZI A.: *A proposito di due casi di epulide*. « Pensiero Medico », n. 31, 1921.

39) LIPPO: *L'epulide; contributo clinico e anatomopatologico*. « La Stomatologia ». 1920.

40) PLEUBY: *Gengivite et epulis*. « Revue de Stomalogie », n. 2. 1931.

41) PERNA: *Neoplasmi delle gengive clinicamente benigni e con caratteri istologici di malignità*. « La Stomatologia ». 1926.

42) RECKLINGHAUSEN: *Demonstration von Knochen mit tumorbildender Ostitis deformans*. « Verhandl. d. Naturf. u. Aerzteversamml ». Heidelberg. 1889.

43) RECKLINCHAUSEN F.: *Untersuchungen über Rachitis u. Osteomal*. Yena. Fischer. 1910.

44) RAYWKIND A.: « Virc. Arch. ». 363. 415. 1927.

45) RAYWKIND: « Virch. Arch. ». 1927.

46) SARAVAL: *Gengivite fungosa, epulidi; loro rapporti*. « La Stomatologia ».

47) SIMON: *Das sogenannte Riesenzellensarkom. Beiträge zur Klin. Chirurgie*. 1930. Band 150. ·

48) SATTA: *L'osteite fibrosa circoscritta ed i sarcomi delle ossa*. « Arch. Ortopedia ». fasc. 1. 1922.

49) SZABÒ G.: *Contributo all'istologia patologica della epulide*. « Rivista It. Clivo Stano ». n. 11. 1932.

50) SCHONAL: « Klin. Wschr ». 1928.

51) SIEGMUND H., R. WEBER: *Pathologische Histologie der Mundhöhle*. Leipzig. Hirch., 1826.

52) WANKE: *Osteite fibrosa e sarcoma*. « Deutsche Zeitschr. f. Chir. ». vol. 201. 1927.

344350