

I confini nosologici dell'istioleucemia

Autor(en): **Magrassi, F.**

Objekttyp: **Article**

Zeitschrift: **Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie Suisse des Sciences Medicales = Bollettino dell' Accademia Svizzera delle Scienze Mediche**

Band (Jahr): **5 (1949)**

Heft 2-3

PDF erstellt am: **14.05.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-309164>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.

Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.

Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

Giornate Mediche Italo-Svizzere

Zurigo, 12-16 Settembre 1948

(Continuazione)

C. D. 616. 15: 616. 4

Istituto di Clinica Medica generale e Terapia Medica dell'Università di Sassari
Direttore inc. Prof. *F. Magrassi*

I confini nosologici dell'istioleucemia

F. Magrassi

Da più parti e per diverse ragioni, oggi è sentita la necessità di superare quello che si deve riconoscere essere il difetto fondamentale dell'ematologia come oggetto di scienza: l'essere cioè spesso ancora dominata, in carenza di altri più solidi criteri, quali quelli di ordine eziologico o eziopatogenetico, dagli elementi morfologici-descrittivi. Direi che questa necessità affiora in modo più spiccato che in altri settori dell'ematologia, in quello che io mi accingo qui a discutere: cosicchè risulta per esso giustificato il tentativo di sfuggire a schemi nosologici troppo rigidamente conclusi entro la cornice morfologica, e di cercare altre vie capaci di consentire una più soddisfacente interpretazione. Questo orientamento di studio già si era a me chiaramente imposto fin da quando cominciai a portare la mia attenzione soprattutto su quei casi di leucemie, che maggiori difficoltà presentano ad una loro soddisfacente classificazione; e ciò in quanto la morfologia delle cellule patologiche che si trovano in esse libere nel sangue circolante, o che costituiscono l'elemento invasivo e sostitutivo nei tessuti emopoietici od anche in altri organi e tessuti, si distaccano così nettamente dai normali elementi costitutivi del sangue e dei tessuti emopoietici, da rendere molto più difficili se non impossibili gli avvicinamenti ed i tentativi di classificazione morfologica.

Appunto lo studio di tre casi di leucemia acuta o subacuta, contrassegnati da una profonda atipia degli elementi cellulari patologici caratteristici di ciascun caso, mi aveva dato occasione fin dal 1945, in un lavoro pubblicato in collaborazione con *Coppo* (1), di prospettare la necessità di un'estensione dei confini nosologici dell'istio-leucemia e di cercare nello stesso tempo la via per dare un'impronta unitaria alla base eziopatogenetica di tale forma morbosa.

L'osservazione, in questi ultimi anni, di altri 6 casi di emopatie acute o subacute riconducibili entro i limiti allora da noi segnati, mi dà oggi la

possibilità di ritornare su questo problema di vivo attuale interesse, per ribadire, ampliare ed ulteriormente chiarire i concetti già allora espressi. Dirò anzi tutto che i numerosi contributi apportati dai molti AA. che si sono occupati di quest'argomento, dopo l'accennato lavoro pubblicato da me e da *Coppo*, non sono riusciti a spostare di molto i termini del problema, quale veniva allora da noi prospettato: quando cioè ci si trovi di fronte alla propria casistica personale, e tanto più direi quanto più questa si vada numericamente estendendo, il tentativo di applicare ai propri casi i diversi criteri di classificazione e di sistemazione nosologica, utilizzati dai diversi AA. in rapporto alle emopatie volta a volta definite come leucemie reticoloendoteliali o leucemie monocitiche o istioleucemie «*sensu strictiori*» o reticulosi istiomonocitarie, viene quasi sempre a cozzare contro gravi difficoltà che i criteri morfologici-descrittivi, ancora dominanti nell'ematologia moderna, non riescono in nessun modo a superare. Tali difficoltà si riassumono nella fisionomia morfologica, strettamente individuale, che le cellule leucemiche assumono nei singoli casi: così che per i primi tre casi da me descritti (1), per quello descritto dal mio assistente *Leonardi* (2), e per gli altri 5 ancora inediti si può pienamente sottoscrivere l'affermazione che in ogni malato di istioleucemia esiste un tipo cellulare diverso, quale espressione del substrato leucemico dell'emopatia; ed in realtà, anche ad un'analisi approfondita di tutto il complesso materiale bibliografico, le sostanziali differenze da me riscontrate, caso per caso, negli elementi cellulari patologici che rappresentano il substrato emopatico, si ritrovano su scala più ampia anche nella vasta casistica riportata dalla letteratura. Sono appunto la variabilità morfologica e le difficoltà d'ordine citogenetico, riscontrabili nella classificazione degli elementi cellulari che costituiscono il substrato emopatico dei singoli casi, che rendono estremamente difficile la precisazione dei criteri morfologici, citogenetici ed istopatologici utilizzabili per la classificazione di tali leucemie, cui viene spesso attribuita la denominazione di «atipiche». In questi elementi cellulari, che appaiono dotati nel singolo caso di un relativo isomorfismo, si possono tuttavia riconoscere alcuni contrassegni fondamentali che debbono essere considerati come i fili conduttori per la caratterizzazione della forma morbosa in cui essi si ritrovano, e cioè da un lato la loro assoluta incapacità ad una differenziazione evolutiva verso cellule normali del sangue d'ordine eritro-mielolinfatico o monocitico; e dall'altro le note di profonda atipia nucleare e citoplasmatica che associandosi alla tendenza invasiva e sostitutiva, ch'esse presentano soprattutto verso il normale tessuto midollare ad attività eritromielopoietica, ad esse conferiscono un carattere tipicamente neoplastiforme, che non può trovare evidentemente riscontro in

alcun elemento della seriazione ematologica normale. Tuttavia di per sè questi due caratteri non giustificerebbero per le forme morbose, in cui queste cellule si ritrovano, la denominazione di «istioleucemia»: quest'ultima definizione dev'essere ricondotta fondamentalmente alla derivazione delle cellule patologiche leucemiche dall'istiocita, inteso come cellula mesenchimale indifferenziata, senza però che ciò comporti, nell'elemento patologico, la conservazione dei caratteri morfologici e funzionali della cellula mesenchimale primitiva e tanto meno della cellula del reticolo, che da quella deriverebbe per un processo di maturazione funzionale. Se tuttavia alla discendenza citogenetica si attribuisce questa interpretazione in realtà molto estensiva, e se si riconosce l'importanza fondamentale del carattere negativo rappresentato nelle cellule patologiche dalla mancanza di un orientamento evolutivo in senso eritromielolinfoide o monocitico, si deve riconoscere che possono rientrare in questa definizione anche altre forme di leucemie ad evoluzione in genere acuta, come la leucemia detta emocitoblastica e la leucemia chiamata mieloblastica, che la loro denominazione hanno derivato dalla somiglianza spesso superficiale ed incompleta che presentano le cellule che le caratterizzano con elementi della normale ematologia. Per fermarci su un tipo di leucemia che sembrerebbe ben definita nella sua entità nosologica, e cioè sulla leucemia emocitoblastica, bisogna convenire che in un certo numero di casi le cellule indifferenziate non granulose che ne rappresentano l'elemento leucemico dimostrano delle analogie profonde con l'emocitoblasta di *Ferrata*; ma subito ci si convince dell'artificiosità di questo avvicinamento morfologico, se si pon mente alla assoluta incapacità di evoluzione della cellula in senso mieloide; questo rappresenterebbe in realtà, se presente, l'unico dato funzionale e citoevolutivo di importanza decisiva in appoggio a quello morfologico, che potrebbe indurre a ritenere la leucemia emocitoblastica non distinguibile morfologicamente da quella mieloide in fase di acuzie o di riacutizzazione. A ciò si deve aggiungere che nel campo delle leucemie emocitoblastiche, accanto ai casi considerati come tipici, molti altri ne esistono in cui le atipie nucleo-citoplasmatiche sono tanto numerose e profonde, che esse servirono di esempio per la dimostrazione della natura neoplastica della leucemia (v. *Moeschlin e Rohr* [3]), rivelando non raramente, come anche in un caso nostro ci fu dato di osservare, notevoli difficoltà di distinzione tra cellule di tipo emocitoblastico e cellule di tipo monocitoide, appunto per il bizzarro polimorfismo di tipo monocitoide che si ritrova in molte delle cellule presenti nel sangue periferico o nel midollo osseo. Un'interessante controprova deriva a questo modo di vedere dalle osservazioni condotte da *Fieschi e Astaldi* (4) nelle culture

in vitro di midollo osseo di leucemia emocitoblastica acuta: infatti la comparsa di cellule istiodi patologiche, profondamente lese nelle loro possibilità evolutive, deporrebbe secondo questi AA. per un'alterazione della cellula già in fase preemocitoblastica, così da far ritenere che alla base della leucemia acuta vi sia un substrato istioide patologico, che ha perduto ogni possibilità blastica.

Identiche argomentazioni possono essere addotte per riportare anche la leucemia detta mieloblastica entro i confini così allargati dell'«istio-leucemia» (v. ad es. il caso riportato da *Magrassi e Coppo* [1]); altrettanto può essere ripetuto per la leucemia detta plasmacellulare, in cui, nonostante le atipie più o meno spiccate, la cellula leucemica è stata morfologicamente avvicinata alla plasmacellula normale. Ecco quindi profilarsi la possibilità di costruire, nell'ambito dei più vasti confini dell'istio-leucemia, degli aggruppamenti fondati su delle analogie morfologiche con capostipiti cellulari normali. A questo proposito deve però essere subito chiarito che il significato di tali suddivisioni non può trascendere quello di una semplice comodità descrittiva, anche perchè spesso l'analisi morfologica più sottile non riesce a mantenere a tali aggruppamenti dei limiti netti e precisi. Questa stessa limitazione interpretativa dev'essere mantenuta anche per quelle modificazioni morfologiche che, nell'ambito di quel relativo monomorfismo cellulare ch'è proprio di ciascun caso, si possono ritrovare quale espressione di un'evoluzione maturativa di invecchiamento delle cellule patologiche: in 4 dei casi da me osservati si potevano in realtà chiaramente seguire tutte le fasi di passaggio dalla cellula patologica più immatura, morfologicamente variabile da caso a caso, ma sempre con carattere estremamente indifferenziato ed atipico, fino ad elementi cellulari definibili come «di tipo linfocitoide», per l'addensamento progressivo del reticolo cromatinico nucleare ed il ridursi del citoplasma fino alla sua pressochè totale scomparsa o al mantenersi solo di un sottile orletto: trattasi in questi casi di un evidente fenomeno di coartazione o contrazione cellulare, come espressione regressiva di invecchiamento della cellula, paragonabile nella sua espressione morfologica a quello che fu osservato (*Marmont* [5]) in casi di istioleucemie sottoposti alla röntgenterapia.

Talora, come in uno dei casi da me osservati, si constata in realtà la predominanza di tali cellule di tipo linfocitoide (v. fig. 1), di cui molte si avvicinano per caratteri nucleo-citoplasmatici alle cellule atipiche della linfomonocitosi adenopatica infettiva, che tuttavia, com'è noto, presentano pur esse un significato, anche dal punto di vista citogenetico, tuttora non definito. È chiaro tuttavia che la cellula linfocitoide che così si genera non può essere che per comodità descrittiva raffrontata col lin-

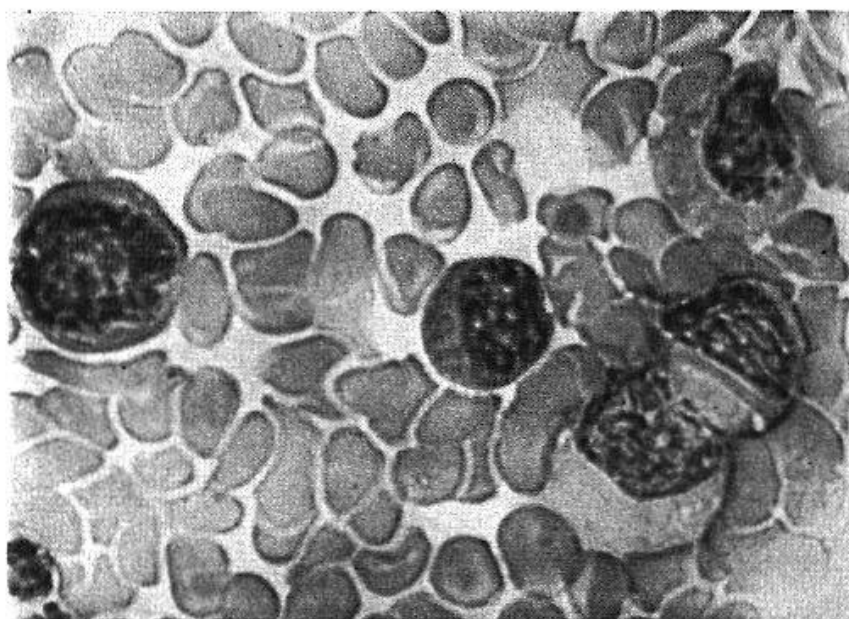


Fig. 1. Caso D. G. Sangue periferico (da arricchimento). Colorazione May-Grünwald-Giemsa. Ingrandimento $900\times$. — Cellule di tipo linfocitoide, con caratteri nucleocitoplasmatici molto simili alle cellule atipiche della linfomonocitosi adenopatica infettiva.

focita normale, chè ben diverse ne sono la citogenesi ed il significato ultimo.

Io credo che altrettanto dovrebbe concludersi per le analogie morfologiche sottolineate in molti casi tra la cellula patologica ed il monocita, analogie che portarono all'ambigua denominazione di «leucemia monocitica». Facendo mia l'affermazione di *Ferrata* e *Fieschi* (6) si può con

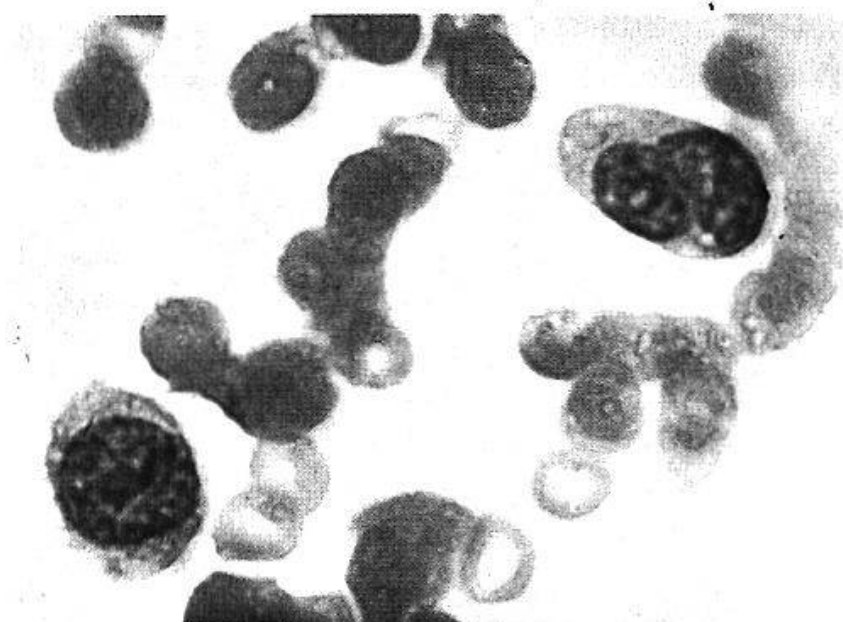


Fig. 2. Caso L. G. Sangue periferico. Colorazione May-Grünwald-Giemsa. Ingrandimento $900\times$. — Cellule di tipo monocitoide.

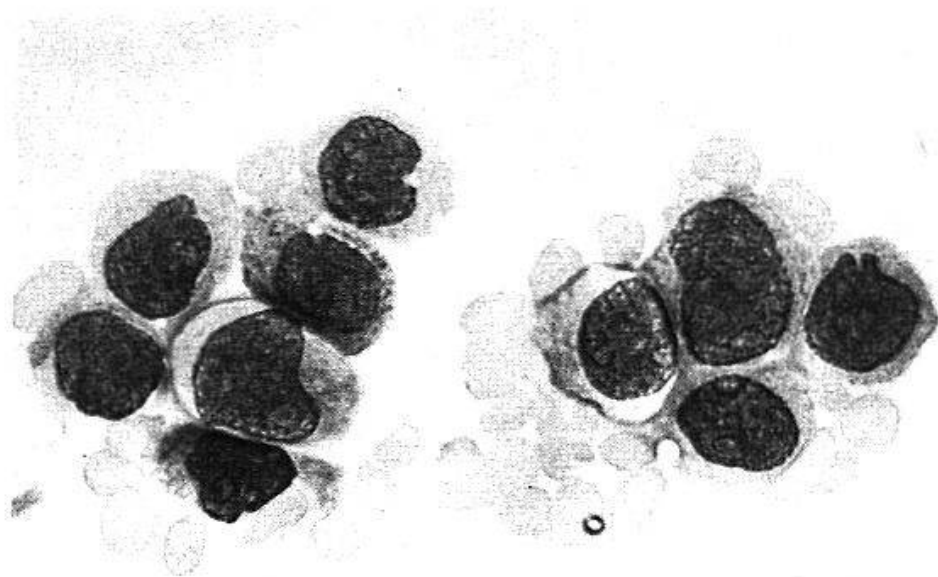


Fig. 3. Caso I. G. Midollo osseo sternale. Colorazione May-Grünwald-Giemsa. Ingrandimento $750 \times$. - Monomorfismo cellulare: da sottolineare il fine reticolo cromatinico nucleare, la presenza di numerosi nucleoli delle singole cellule, la notevole differenza nell'aspetto morfologico di fronte alle cellule del sangue periferico (vedasi fig. 2).

tranquillità concludere che le cellule presenti in questo tipo di leucemia «non sono monociti e con questi non hanno se non delle rassomiglianze superficiali». E poichè nemmeno per il monocita normale è risolto in modo unitario il problema citogenetico, quest'ultimo non può certo essere chiamato a chiarire il significato dell'analogia morfologica con la cellula patologica di questi casi di istioleucemia. D'altro lato, per i casi da me osservati, solo nelle cellule del sangue periferico di alcuni (v. fig. 2 e 4) ho notato queste rassomiglianze superficiali con il monocita normale; ma tali rassomiglianze venivano a perdersi pressochè totalmente all'esame dei tessuti emolinfopoietici (v. fig. 3 e 5), così da non consentire dubbi sul significato esclusivamente formale di esse.

Sulla scorta di questi concetti e tenendo conto di queste limitazioni interpretative, ritengo oggi non accettabile la tendenza che ancora affiora in lavori anche recenti (*Jasinski e Roth* [8], *Astaldi e Ravetta* [7], *Migone* [9], ecc.) di voler forzare una classificazione citologica degli elementi cellulari patologici sulla base di raffronti e di analogie di aspetti con le cellule normali del sangue e dei tessuti emopoietici, che dovrebbero definirne l'evoluzione maturativa: così ad es. quando si parla di evoluzione granuloblastica degli elementi patologici istiodi esclusivamente per la comparsa in essi di reazioni perossidasiche positive o di granulazioni che sembrano ripetere i caratteri di quelle neutrofile (v. *Migone* [9]), si svisa il problema, attribuendo al particolare un significato che va ben

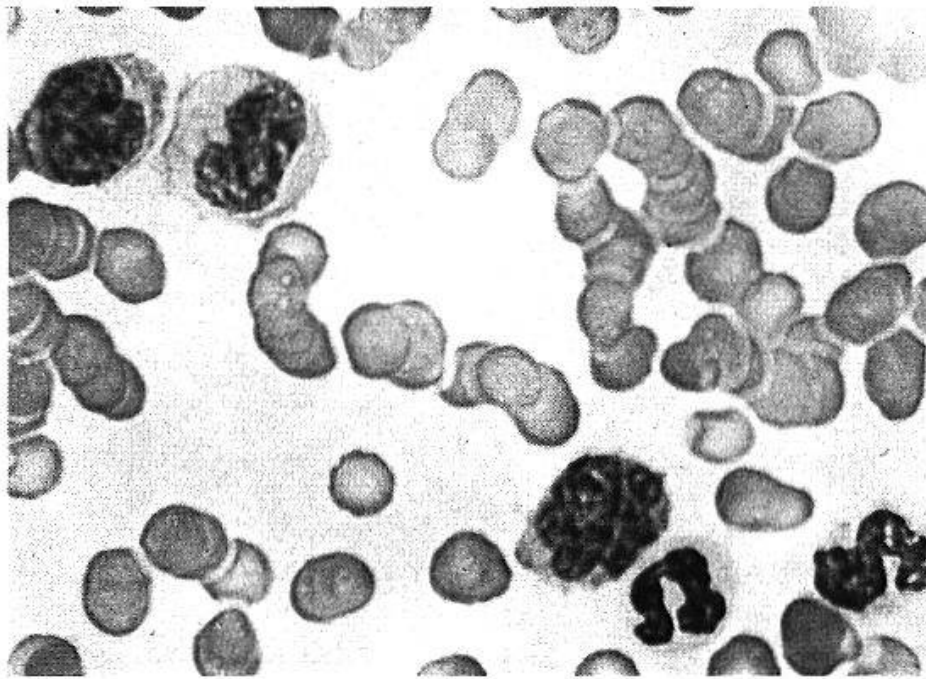


Fig. 4. Caso F. Sangue periferico. Colorazione May-Grünwald-Giemsa. Ingrandimento 900 $\times$. - 3 cellule di tipo monocitoide, accanto a 2 polinucleati neutrofilii.

oltre il limite che gli spetta. In realtà, a parte tutte le incertezze che ancora dominano il significato della reazione delle perossidasi, un'intensa reazione perossidastica fu riscontrata in casi di emopatia acuta anche in seno ad elementi locali dei tessuti connettivi e nel citoplasma delle cellule

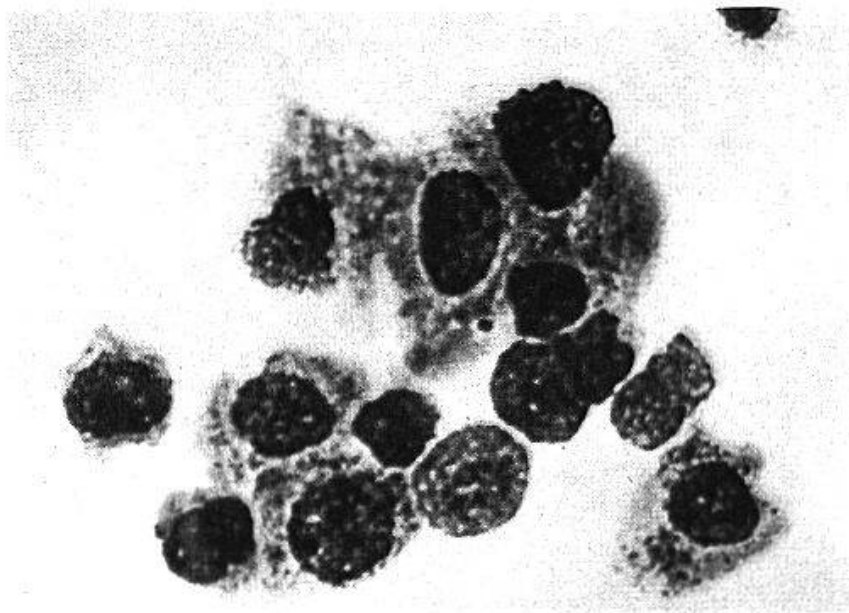


Fig. 5. Caso F. Midollo osseo sternale. Colorazione May-Grünwald-Giemsa. Ingrandimento 750 $\times$. - Monomorfismo cellulare, con totale assenza di cellule della normale serie eritromieloide. Da sottolineare la notevole ricchezza in grossolane granulazione azzurrofile del citoplasma, la relativa uniformità dei caratteri nucleari, la notevole differenza di fronte alle cellule periferiche (vedasi fig. 4).

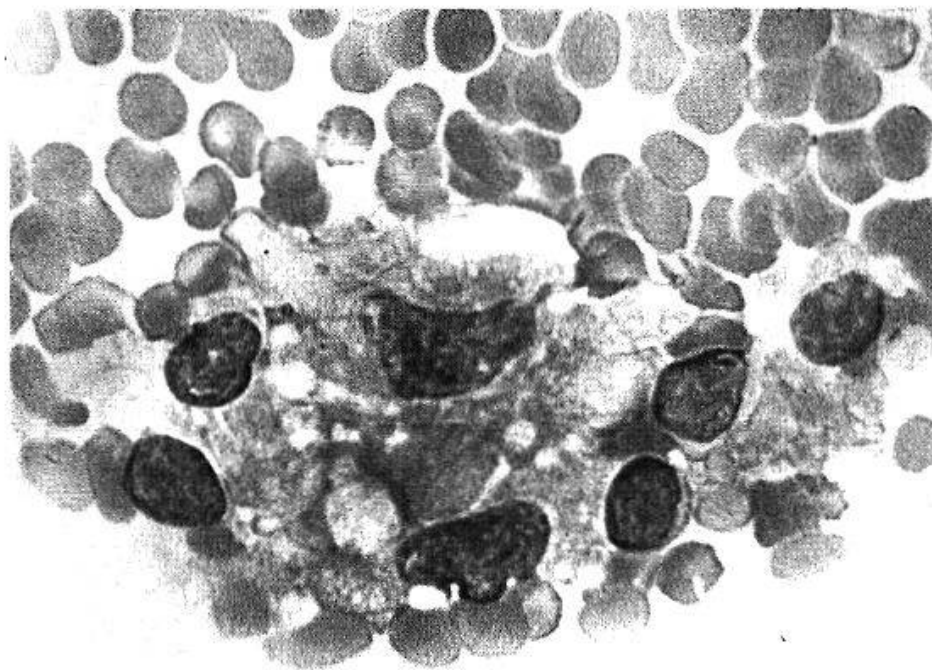


Fig. 6. Caso G. A. Puntato splenico. Colorazione May-Grünwald-Giemsa. Ingrandimento $900\times$. — Cellula gigante polinucleata, risultante dall'evidente confluenza siniziale di cellule con nucleo istioide (i 2 centrali) e di cellule con nucleo linfoide (i 5 periferici); aspetto «schiumoso» del citoplasma.

stellate di *Kupfer*, che ancora nessun orientamento evolutivo presentavano in senso emopoietico (*Cazal* [10] e *Migone* [9]); per quanto riguarda la comparsa di granulazioni neutrofile io stesso, attraverso il diretto studio

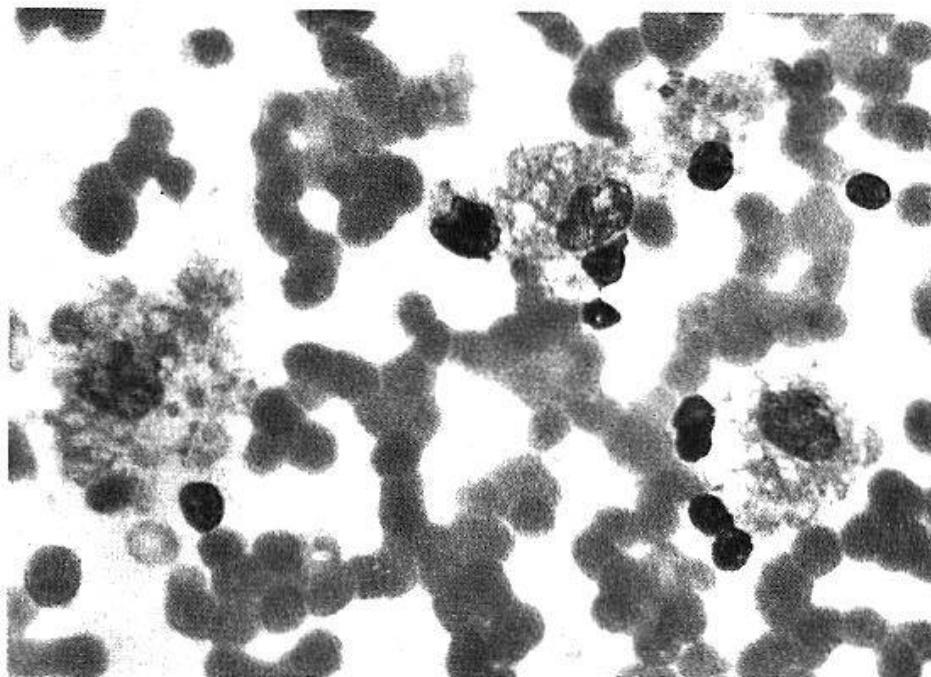


Fig. 7. Caso G. A. Puntato splenico. Colorazione May-Grünwald-Giemsa. Ingrandimento $750\times$. — 3 cellule con nucleo istioide ed 1 con nucleo linfoide, presentanti un evidente aspetto «schiumoso» del citoplasma.

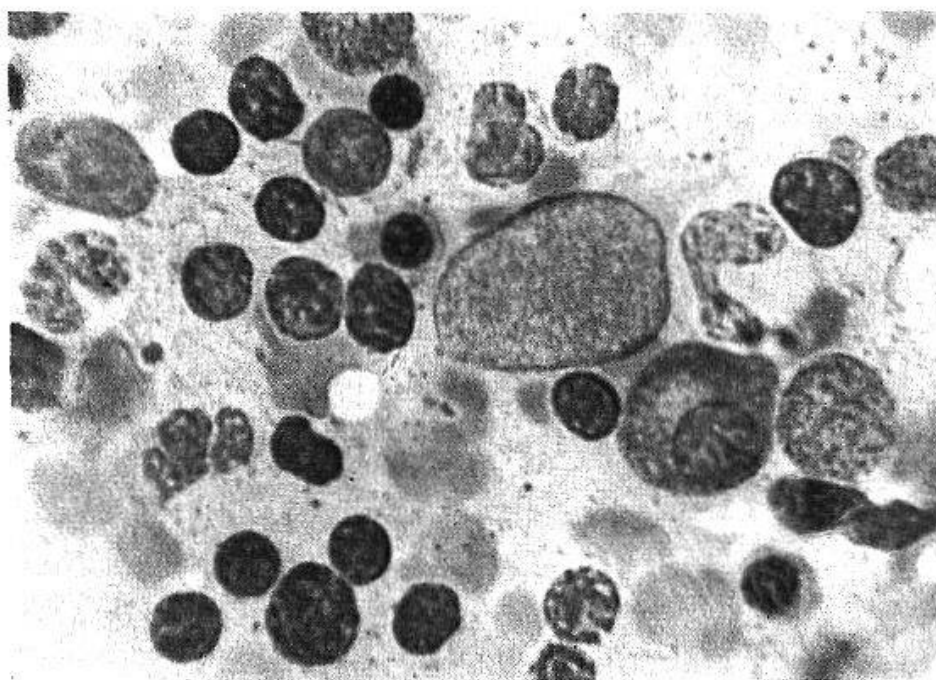


Fig. 8. Caso G. A. Midollo osseo sternale. Colorazione May-Grünwald-Giemsa. Ingrandimento $900\times$. — Accanto ad alcune cellule istioidei (di cui 1, quella centrale con nucleo molto grande) e ad 1 elemento plasmacellulare (con citoplasma finemente vacuolizzato), si nota una prevalenza di elementi con nucleo linfocitoide; rari eritroblasti e rare cellule della serie mieloide. Da sottolineare l'assenza dell'aspetto «schiumoso» del citoplasma, in contrasto con i reperti splenici (vedansi fig. 6 e 7).

dei miei casi, mi convinsi dell'estrema difficoltà che presenta l'identificazione dei caratteri tintoriali e quindi del significato delle granulazioni che compaiono nelle cellule patologiche istioidei, ove tutto, dalla atipica cromofilia del citoplasma con frequente commistione di zone basofile ed ossifile, alla grandezza e al tipo delle granulazioni, depone per la profonda atipia dell'elemento cellulare, che ne rende impossibile le comparabilità con le cellule della normale emopoiesi.

In conseguenza di ciò che ho detto finora, risulta ben definita, nel suo significato esclusivamente descrittivo, la possibilità di distinzioni nell'ambito dell'istioleucemia, intesa sul piano estensivo che ad essa io ho attribuito; tali aggruppamenti distintivi infatti sono solo consentiti, per semplice comodità descrittiva, in base alle superficiali e spesso incerte analogie morfologiche presentate dalla cellula leucemica con gli elementi della normale emopoiesi, e possono essere così elencati: 1.° Istioleucemia di tipo emocitoblastico, che corrisponde alle leucemia emocitoblastica; 2.° istio-leucemia di tipo mieloblastico, che corrisponde alla leucemia mieloblastica; 3.° istioleucemia di tipo monocitoide, che corrisponde a una parte dei casi passati sotto la denominazione di leucemia monocitica, dovendosi però da questi tenere distinti i casi, che presentando una contemporanea, evidente e chiara evoluzione mieloide degli elementi leu-

cemici, devono essere fatti rientrare nella «mielosi monocitoide» o mielosi atipica, secondo la definizione datane da *Di Guglielmo*: 4.° istioleucemia a cellule indifferenziate, in cui rientrano tutte le forme leucemiche descritte come reticolo-endoteliali, con tutta l'infinita varietà degli elementi cellulari patologici in esse osservati; 5.° l'istioleucemia di tipo plasmacitoide in cui rientrano sia la leucemia detta plasmacellulare, sia la mielomatosi diffusa plasmacellulare (*Bufano* [11]); 6.° l'istioleucemia di tipo linfocitoide, in cui si dovrebbe far rientrare, nonostante la particolare fisionomia che essa assume, anche l'istioleucemia nel senso di *Di Guglielmo* (12).

Superato, sulla scorta dei concetti sopra espressi, il problema della molteplicità degli aspetti morfologici spesso profondamente atipici e l'un dall'altro dissimili che il substrato cellulare leucemico dei singoli casi può assumere, e volendo conservare ciononostante un'interpretazione unitaria all'istioleucemia, rimane da utilizzare quale criterio di classificazione l'aspetto clinico che la malattia può presentare. Sotto questo angolo visivo al quale può essere ricondotto, come vedremo, anche il problema eziopatogenetico, le istioleucemie possono essere distinte in tre gruppi:

a) *Le istioleucemie ad evoluzione acuta o acutissima*, corrispondenti a 6 dei casi da me osservati, nelle quali chiaramente affiora l'aspetto clinico dell'infezione, con evoluzione in genere tumultuosa e travolgente, svolgentesi nello spazio anche di pochi giorni (fino ad un minimo di 10 giorni in uno dei miei casi); il carattere neoplastiforme delle cellule patologiche che rappresentano il substrato ematologico della forma morbosa, giustifica la rapida invasione sostitutiva del normale tessuto midollare, ad attività eritromielopoietica, con la conseguenza di una secondaria sindrome emorragica che talora apre precocemente il quadro morboso, accompagnandosi spesso a leucopenia (fino all'agranulocitosi), ed a piastrinopenia, cui consegue, per lo più nelle fasi terminali, una leucocitosi più o meno spiccata, alla quale partecipano quasi esclusivamente le cellule patologiche. La milza appare in questi casi di poco o per nulla ingrandita, e la compromissione linfoghiandolare è clinicamente poco o nulla appariscente; possono appartenere al quadro morboso anche manifestazioni cutanee del tipo eritrodermico o del tipo nodulare, come appunto anch'io osservai in uno dei miei casi. È soprattutto in queste forme che si deve riconoscere la insufficienza dello stato leucemico grave, inteso puramente in senso anatomico, a condizionare l'acuzie del quadro clinico; e poichè nel determinismo del tumultuoso quadro settico-infettivo con cui i pazienti vengono a morte, devono essere escluse infezioni secondarie complicanti, difficilmente si può qui sfuggire all'ipotesi che uno

stato settico-infettivo di tanta gravità sia riconducibile a un agente infettivo da considerarsi primitivo in senso eziologico: vedremo più avanti come il concetto di infezione possa essere qui applicato.

b) *Le istioleucemie a decorso subacuto o cronico* (corrispondenti a 2 dei 9 casi di mia osservazione), spesso ad ondate successive di riacutizzazione, durante le quali più evidente affiora l'aspetto infettivo della forma morbosa, ma che nell'insieme più lentamente maturano, in confronto alle precedenti, la invasione sostitutiva delle cellule patologiche di fronte ai normali parenchimi eritro-mielo-linfopoietici, pur chiaramente conservando la inesorabile progressività di evoluzione, che conduce entro un termine da pochi mesi a qualche anno alla fatale conclusione; si notano in genere in queste forme una discreta splenomegalia, cui può accompagnarsi anche una epatomegalia più o meno evidente, e spesso una compromissione linfoghiandolare chiaramente rivelata. Anche in queste forme dev'essere tenuta presente la possibilità di una partecipazione cutanea, con quadri nodulari riconducibili anche a quello della cosiddetta «micosi fungoide» (v. *Flarer e Mezzadra* [13] e *Cazal* [10]).

c) *Le istioleucemie ad impronta distrettuale e ad evoluzione cronica*, tra cui prevalgono di gran lunga le forme splenomegaliche, quale ad es. l'istioleucemia linfatica tipo *Di Guglielmo* (12). Nella definizione clinica di queste ultime s'impongono da un lato, almeno nella sua fase iniziale, il carattere regionale splenico della compromissione emopatica, a cui direttamente consegue la splenomegalia spesso imponente e dall'altro la lenta evoluzione nel tempo e l'aspetto clinico relativamente benigno della forma morbosa. Difficile è in questo gruppo la precisazione dei rapporti, che appaiono talora intimi, tra le forme tumorali spleniche (retotelsarcoma e linfosarcoma) e le corrispondenti emopatie prevalentemente spleniche, che trovano espressioni descrittive diverse, ma talora tra loro difficilmente differenziabili, nella linfadenosi varietà splenica (v. *Volterra* [14]), nelle splenomegalie follicolo-iperplastiche (v. *Fieschi* [15]), cui fanno riscontro i casi di «splenopatia centrollicolare» di *Torrioli e Pusic* (16), e finalmente nelle istioleucemie linfatiche tipo *Di Guglielmo* (v. anche *Cellina* [17]); rimangono ad ogni modo, quali caratteri comuni in queste diverse forme o varietà, di cui l'ultima è quella che qui più direttamente interessa, l'impronta «linfocitoide» della cellula patologica che ne rappresenta il substrato emopatico, e la lentezza o la tardività con cui il processo emopatico si diffonde dalla milza agli altri parenchimi emolinfopoietici. Quest'ultimo carattere dà ragione anche dei successi terapeutici temporanei o eccezionalmente definitivi, che in talune di queste forme furono ottenuti con la splenectomia (v. *Torrioli e Pusic* [16] e *Cellina* [17]).

Dev'esser fatta rientrare in questo gruppo un caso da me osservato ad evoluzione febbrile iniziale, in cui l'enorme splenomegalia era sostenuta da una iperplasia di elementi istiodi e linfocitoidi, spesso tendenti ad atteggiamenti sinciziali, ma soprattutto contrassegnati da un caratteristico aspetto «schiumoso» del citoplasma che coinvolgeva la gran parte degli elementi cellulari, e che andava da un rigonfiamento a bolla del citoplasma fino ad una cospicua ed irregolare vacuolizzazione schiumosa dello stesso dovuta probabilmente ad un accumulo citoplasmatico di metaboliti cellulari patologici; questo reperto trova riscontro negli aspetti morfologici osservati in eccezionali forme di istioleucemia (*Erber* [18], *Foot* [19], *Weil e Chevallier* [20]) o di reticolosi istiomonocitaria (*Cazal* [10]), in cui la sostanza patologica accumulata nel citoplasma fu sospettata di natura lipoidea. Devo però far osservare che nel mio caso tale natura non poté essere comprovata dalle reazioni istochimiche proprie dei lipoidi, cosicchè si deve ritenere più probabile la natura protidica di tale sostanza.

È interessante di sottolineare che mentre nella milza, accanto alla reazione istiolinfocitoide con impronta schiumosa, esisteva una modica reazione eritroblastica, a livello del midollo osseo una discreta reazione linfocitoide-istioide era presente, ma in pressochè totale assenza di alterazioni «schiumose» del citoplasma. Ciò dimostra l'indipendenza dei diversi distretti cellulari istiodi di fronte allo stesso stimolo morbigeno, capace di portare a delle espressioni morfologiche nettamente diverse nei singoli organi (ad es. midollo osseo, milza, linfoghiandole, ecc.), com'è in realtà dimostrato da numerose osservazioni (v. *Flarer e Mezzadra* [13]) ed in particolare anche da alcuni dei casi di mia osservazione.

Il carattere di particolare benignità nell'aspetto clinico e di cronicità nel decorso, ch'è comune anche al caso succitato, può rendere in realtà titubanti sull'opportunità di mantenere su un piano unitario quest'ultimo gruppo di istioleucemie rispetto ai due precedenti. Di questa incertezza nella sistemazione nosologica risentono anche le forme distrettuali a sede prevalentemente cutanea (*Flarer e Mezzadra* [13]).

Solo una più precisa soluzione del problema eziopatogenetico potrà meglio chiarire i rapporti nosologici tra queste forme di istioleucemia, la cui fisionomia clinica, tra i due gruppi estremi almeno, può tanto profondamente variare.

Per quanto riguarda la conoscenza dell'intimo meccanismo del processo leucemico, e quindi il complesso ed oscuro problema eziopatogenetico, a me sembra che un paradigma estremamente utile sia proprio rappresentato dalle istioleucemie, intese secondo lo schema nosologico

sopra descritto, in quanto in sè raccolgono alcuni caratteri capaci di segnare un deciso orientamento nello studio di esso.

Pur tenendo conto del polimorfismo che la cellula patologica leucemica può assumere nelle diverse forme di istioleucemia, questa mantiene alcuni caratteri fondamentali, rappresentati dalla profonda atipia nucleo-citoplasmatica, pur nell'ambito di un relativo isomorfismo concernente ogni singolo caso, dall'atteggiamento invasivo sostitutivo di tali cellule nei parenchimi emolinfopoietici, dalla fisionomia multicentrica della proliferazione cellulare anarchica e tumultuosa che, specie in alcuni casi, chiaramente affiora. Questi caratteri nel loro insieme portano ad attribuire a tali cellule una struttura e un significato neoplastiforme, imponendo per queste leucemie più vivo ed attuale che per tutte le altre il problema della natura neoplastica di esse. Si deve però convenire che il chiarimento di ordine eziopatogenetico che, per gli stessi seguaci dell'interpretazione neoplastica delle leucemie, quest'ultima riesce ad apportare al problema della natura del processo leucemico, è assai scarso o nullo: si sostituisce infatti un mistero ad un altro mistero, senza fare con ciò un'utile opera costruttiva.

Ma nello studio della eziopatogenesi delle istioleucemie, accanto al carattere neoplastiforme dell'elemento cellulare, ci si deve fondare su di un altro aspetto clinico sostanziale, presente nella gran parte di questi malati e rivelantesi attraverso il carattere settico-infettivo, con cui essi, con decorso spesso travolgente e tumultuoso, vengono a morte. C'è qui da domandarsi se queste forme di leucemia, in cui si impone l'aspetto neoplastiforme, rapidamente invasivo e sostitutivo degli elementi cellulari che ne rappresentano il substrato morfologico, non possano costituire, unendo in sè anche l'aspetto clinico dell'infezione, un prezioso anello di congiunzione tra il concetto di malattia infettiva ed il concetto di malattia neoplastica.

Ma come può essere applicato alle istioleucemie il concetto di infezione? Dev'essere innanzitutto riconosciuto che nella gran parte dei casi è insufficiente lo stato leucemico, sia pur grave, ma inteso puramente in senso anatomico, a condizionare l'acuzie e l'evoluzione rapidamente fatale del quadro clinico, ed inoltre che nel determinismo del tumultuoso quadro settico-infettivo, con cui questi pazienti vengono a morte, devono essere escluse generalizzate infezioni secondarie complicanti, che non furono mai o quasi mai dimostrate anche attraverso le più complete ricerche batteriologiche, come anche noi stessi constatammo in tutti i nostri casi. Posto ciò, affiora in primo piano l'ipotesi che questo stato settico-infettivo di tanta gravità sia riconducibile ad un agente primitivo in senso eziologico: in questo senso, potrebbe fondatamente prospettarsi la possibilità di

un'infezione ad evoluzione intracellulare, quale si ha appunto per gli ultravirus. La spinta patogena rappresentata da quest'ultimo potrebbe indurre nelle cellule che divengono sede dello suo sviluppo particolari deviazioni funzionali e cito-evolutive, di cui l'impronta morfologica leucemica rappresenta soltanto un'espressione parziale, legata alla localizzazione del virus nelle cellule dei tessuti emopoietici. L'acuzie e la travolgente gravità del quadro clinico verrebbero così ad essere sostenute dalle lesioni funzionali, insorgenti in tutti i tessuti dell'organismo che divengono sede del processo infettivo, in relativa indipendenza dalle alterazioni emopatiche, che verrebbero a rappresentare solo uno degli aspetti della malattia.

Un caso in questo senso particolarmente espressivo è stato da me di recente osservato: in una donna di 61 anni la malattia esordì acutamente col quadro di uno pseudo-reumatismo settico; dopo 15 giorni di decorso, quando venne alla nostra osservazione, presentava una pericardite essudativa (risultata di tipo emorragico), una pleurite essudativa D. concomitante a un esteso focolaio pneumonico basilare, ed un solo piccolo nodulo d'aspetto infiltrativo-emorragico alla cute della mano destra; dal punto di vista ematologico, oltre una modica anemia normocromica, presentava una elevata leucocitosi (da 50000 a 68000 GB.) con una formula in cui accanto al 40% di neutrofili, tutti con nucleo ipersegmentato (esito probabile di una neutrofilia assoluta precedente), si notava il 50% circa di cellule monocitoidi, alcune molto vicine al monocita normale, altre invece con evidenti caratteri di atipia nucleocitoplasmatica (v. fig. 4). Naturalmente questo reperto di per sè non consentiva ancora di concludere per un'istioleucemia di tipo monocitoide; ma la constatazione di una negatività costante agli esami culturali dal sangue e dagli essudati pleurico e pericardico, e di una totale metaplasia del midollo osseo sternale, con la presenza di cellule isomorfe a chiara impronta istioleucemica (v. fig. 5) ci condusse a questa diagnosi. Mi pare evidente che in questo caso, decorso fino all'esito fatale nello spazio breve di una ventina di giorni, l'agente infettivo, contrariamente a quanto di regola accade, portò solo tardivamente alla compromissione del tessuto emopoietico, dopo aver determinato nella prima fase della malattia un quadro settico con localizzazioni articolari, sierositiche e polmonari.

Pur dovendosi questo considerare un caso di eccezione, esso può essere utilizzato come espressione-limite del quadro infettivo dell'istioleucemia. Il carattere tipicamente neoplastiforme che assumono le cellule leucemiche nelle istioleucemie porta altresì a considerare come il concetto della genesi infettiva di queste possa essere trasportato ad interpretare la cellula patologica leucemica che ne costituisce il substrato

emopatico. La patologia sperimentale ci ha dato numerosi esempi di come un'infezione da ultravirus, insediandosi in una cellula normale, sia essa connettivale od epiteliale, riesca a modificare così profondamente il suo normale ciclo evolutivo-vitale, da imprimerle i tipici contrassegni dello elemento neoplastico ad attività moltiplicativa disordinata ed invasiva, capace di mantenere i suoi caratteri di indipendenza cellulare nei trapianti da animale ad animale. Esiste perciò la possibilità di interpretare le diverse cellule neoplastiformi dell'istioleucemia come le risultanti in senso anaplastico-displastico dell'attività del virus sull'elemento cellulare staminale indifferenziato, l'istiocita, quale ritrovasi anche nei normali tessuti emo-linfo-poietici: il diverso tipo dell'agente e la diversa condizione reattiva dell'organismo potrebbero rappresentare i fattori differenziatori delle multiformi reazioni leucemiche, che nell'ambito stesso dell'istioleucemia possono affiorare.

Bene s'inquadra in questa interpretazione anche l'origine multicentrica del processo proliferativo delle cellule patologiche, origine multicentrica che anche in alcuni dei miei casi appare chiaramente documentata, tra l'altro, attraverso la diversa impronta strutturale che le cellule istioleucemiche presentano, a seconda che provengano da distretti emopoietici oppure linfo-poietici oppure da altri apparati, come per es. la cute (v. *Cazal* [10], *Flarer* e *Mezzadra* [13]). La diffusione ubiquitaria di un agente infettivo del tipo degli ultravirus ci può rendere infatti ragione della sistemicità dell'affezione e della varia risposta di elementi cellulari localizzati in tessuti diversi, di fronte alla stessa noxa patogena; in armonia con ciò, diviene in questi casi inaccettabile il concetto di una propagazione della malattia per metastasi cellulare.

Prospettata questa soluzione conciliatrice tra l'interpretazione «infettiva» e l'interpretazione «neoplastica» delle istio-leucemie, rimane da chiarire la ragione per cui fino ad oggi sia venuta a mancare la dimostrazione sperimentale dell'ipotetico virus. Si ricade qui in un problema vasto e complesso, ch'io stesso (21) ho avuto altrove occasione di estesamente discutere: quello delle «malattie da ultravirus condizionate». In questo caso la trasmissione della malattia a mezzo dell'ultravirus che la sostiene può essere strettamente condizionata a fattori concorrenti e concomitanti, talora difficilmente precisabili, ma in ogni caso essenziali nel determinismo della malattia. Si riallaccia questo concetto a quello della «catena causale», svolto, proprio per le istio-leucemie, da altri AA. (*Cazal* [10]): al rapporto di causalità semplice, diretto e certo e perciò a brevissima catena causale, che si ritrova di fronte all'agente eziologico nelle comuni malattie infettive, si sostituisce qui un rapporto di causalità complesso, indiretto ed incerto, per lo stabilirsi di una lunga ca-

tena causale, che potrebbe trovare il suo punto di partenza anche in un fattore genetico, com'è stato in realtà già dimostrato per alcune forme di leucemia trasmissibile del topolino (v. *Magrassi* [21]).

Questa interpretazione ci può ad ogni modo rendere ragione della rarità di queste forme morbose, della loro stretta fisionomia individualistica per ciò che riguarda l'espressione morfologica, della difficoltà di identificazione dell'agente morbigeno, che dovrebbe tuttavia sempre considerarsi come il «*primum movens*» nell'attuarsi dello stato di malattia.

Nella complessità di uno studio siffatto, che può essere affrontato oltre che per le leucemie in genere anche per le neoplasie, a me sembra rappresentare l'istioleucemia un utile paradigma, che merita di essere ulteriormente valorizzato nello sviluppo delle ricerche in questa direzione.

Riassunto

Una vasta casistica descritta personalmente e da collaboratori, consente di rivedere il complesso problema dell'istioleucemia, nei suoi limiti, nel suo significato, nei criteri di classificazione nosologica. I dati clinici, emato-morfologici ed istopatologici ricavati dallo studio di questa casistica, e confrontati con quelli riferiti dalla letteratura, portano a formulare alcune considerazioni generali, che possono essere così espresse:

1.° La definizione delle «istioleucemie» viene ricondotta fondamentalmente da un lato alla derivazione delle cellule patologiche leucemiche dall'istiocita, inteso come cellula mesenchimale indifferenziata, e dall'altro al carattere negativo rappresentato dalla mancanza di un orientamento evolutivo in senso eritro-mielo-linfoide o monocitico degli elementi cellulari che le caratterizzano, e che pure appaiono dotati nel singolo caso di un relativo isomorfismo, nell'ambito di una profonda atipia sia nucleare che citoplasmatica.

2.° Superati i molteplici aspetti morfologici spesso profondamente atipici e l'un dall'altro dissimili che il substrato cellulare leucemico dei singoli casi può assumere, rimane da utilizzare quale criterio di classificazione, l'aspetto clinico che la malattia può presentare; sotto questo angolo visivo, al quale può essere ricondotto anche il problema eziopatogenetico, le istioleucemie possono essere distinte in tre gruppi:

a) le istioleucemie ad evoluzione acuta o acutissima, nelle quali chiaramente affiora l'aspetto clinico dell'infezione, con evoluzione in genere tumultuosa e travolgente (rapida invasione sostitutiva delle cellule patologiche nel tessuto midollare, scarsa o nulla tumefazione splenica e linfoghiandolare, frequente e talora precoce sindrome emorragica);
b) le istioleucemie a decorso subacuto o cronico, spesso ad ondate successive di riacutizzazione, durante le quali si rende più evidente l'aspetto

infettivo della forma morbosa (più lenta maturazione dell'invasione sostitutiva delle cellule patologiche, di fronte ai normali parenchimi eritro-mielo-linfopoietici, modica tumefazione splenica e linfoghiandolare); c) le istioleucemie splenomegaliche croniche, in cui prevalgono da un lato, almeno ai suoi inizi, il carattere regionale splenomegalico della compromissione emopatica, e dall'altro la lenta evoluzione nel tempo e l'aspetto clinico relativamente benigno della forma morbosa.

3.° Le istioleucemie con i caratteri suddetti, possono essere considerate un prezioso anello di congiunzione tra il concetto di malattia infettiva ed il concetto di malattia neoplastica. Seguendo questo orientamento, vien esposto un tentativo di applicare alle istioleucemie le moderne conoscenze derivanti dalla patologia sperimentale nel campo delle infezioni da ultravirus, delle neoplasie da virus e delle leucemie trasmissibili.

Zusammenfassung

Die vom Autor und seinen Mitarbeitern aufgestellte Statistik erlaubt einen Überblick über das komplexe Problem der Histoleukämie, seine Grenzen, seine Bedeutung und die Kriterien seiner nosologischen Klassierung. Die klinischen, hämatomorphologischen und histopathologischen Daten, die aus der Prüfung dieser Fälle gewonnen und denjenigen aus der Literatur gegenübergestellt wurden, führen zu einigen generellen Schlüssen, die man wie folgt ausdrücken kann:

1. Die Definition der Histoleukämie stützt sich einerseits auf die Abstammung der pathologischen leukämischen Zellen von den Histio-cyten, die als mesenchymatöse, nicht-differenzierte Zellen angesehen werden, und anderseits auf den negativen Charakter, d. h. auf das Fehlen einer erythro-myelo-lymphoiden oder monocytären Weiterentwicklung der Zellen, die im Rahmen einer tiefgreifenden nucleären und cytoplasmatischen Atypie unter sich einen relativ einheitlichen Bau aufweisen.

2. Wenn einmal die verschiedenartigen, oft außerordentlich atypischen und ungleichen morphologischen Erscheinungsformen des leukämischen Zellsubstrates, wie sie jeder einzelne Fall darbietet, genau erfaßt sind, bleibt als weiteres Kriterium zur Klassierung der klinische Aspekt der Krankheit. Von diesem Gesichtspunkt aus, von dem auch das ätiologisch-pathogenetische Problem betrachtet werden kann, lassen sich die Histoleukämien in drei Gruppen einteilen:

a) die Histoleukämien mit akuter und überakuter Entwicklung, bei denen das klinische Bild typisch infektiös ist. Der Verlauf ist im allgemeinen stürmisch und foudroyant (rasches Eindringen der pathologischen Zellen in medulläres Gewebe, schwache oder keine Geschwulstbildung

der Milz und der Lymphknoten, häufige und frühzeitige hämorrhagische Syndrome);

b) die Histoleukämien mit subakutem oder chronischem Verlauf zeigen oft schubweise Reaktivierungen, während denen das infektiöse Bild der morbiditen Form besonders augenfällig ist (langsamere Reifung der pathologischen Zellen gegenüber der normalen erythro-myelo-lymphopoetischen Elemente, geringe Anschwellung der Milz und der Lymphknoten);

c) die chronischen Histoleukämien der Milz sind einerseits – zum mindesten im Anfangsstadium – durch ihre Lokalisation in der Milz, durch die Befallenheit des Blutes und anderseits durch die langsame Entwicklung und das relativ benigne klinische Bild der Krankheit gekennzeichnet.

3. Die Histoleukämien mit diesem Charakter können als wertvolles Bindeglied zwischen den infektiösen und den neoplastischen Krankheiten angesehen werden. In diesem Sinne versucht der Autor, die auf dem Gebiet der Ultravirusinfektionen, der Virusneoplasmen und der übertragbaren Leukämien dank der aus der experimentellen Pathologie neu erworbenen Kenntnisse, auf die Histoleukämien anzuwenden.

Résumé

Une statistique étendue décrite par l'auteur et ses collaborateurs, permet de revoir le problème complexe de l'histio-leucémie, ses limites, sa signification, et ses critères de classification nosologique. Les données cliniques, hématomorphologiques et histiopathologiques recueillies par l'examen de ces cas, et confrontées avec celles signalées dans la littérature, conduisent à quelques considérations générales, que l'on peut exprimer comme suit:

1° La définition de l'histio-leucémie est basée d'une part sur la filiation de cellules pathologiques leucémiques à partir de l'histiocyte, considérée comme une cellule mésenchymateuse non différenciée; d'autre part sur le caractère négatif représenté par l'absence d'une orientation évolutive érythro-myélo-lymphoïde ou monocyttaire des éléments cellulaires, qui apparaissent dotés dans le cadre d'une profonde atypie nucléaire et cytoplasmique d'un isomorphisme relatif.

2° Une fois précisés les multiples aspects morphologiques, souvent profondément atypiques et dissemblables, que peut présenter dans chaque cas particulier le substratum cellulaire leucémique, il reste à utiliser, comme critère de classification, l'aspect clinique de la maladie; vues sous cet angle, auquel on peut ramener également le problème étiopathogénique, les histio-leucémies peuvent être classées en trois groupes:

a) les histio-leucémies à évolution aiguë et suraiguë dans lesquelles l'aspect clinique est clairement infectieux, avec une évolution en général orageuse et foudroyante (invasion rapide du tissu médullaire par les cellules pathologiques, tuméfaction faible ou nulle de la rate et des ganglions lymphatiques, syndrome hémorragique fréquent et précoce);

b) les histio-leucémies à décours subaigu ou chronique, présentant souvent des réactivations successives durant lesquelles l'aspect infectieux de la forme morbide est plus évident (maturation plus lente des cellules pathologiques, comparée à celle des éléments érythromyélolymphopoïétiques normaux, tuméfaction splénique et ganglionnaire modeste);

c) les histio-leucémies splénomégaliqes chroniques caractérisées d'une part, au moins au début, par le caractère régional, splénomégaliq, de l'atteinte sanguine, et d'autre part par l'évolution lente et l'aspect clinique relativement bénin de la maladie.

3° Les histio-leucémies présentant ces caractères peuvent être considérées comme un chaînon précieux entre les maladies infectieuses et les maladies néoplasiques. Dans cet ordre d'idées, l'auteur tente d'appliquer aux histio-leucémies les connaissances acquises récemment, grâce à la pathologie expérimentale, dans le domaine des infections à ultra-virus, des néoplasies à virus et des leucémies transmissibles.

Summary

A statistical survey presented by the author and his collaborators, makes possible a review of the complex problem of histiocytic leukæmia, its limits, significance and criteria for nosological classification. The hæmato-morphological and histopathological data collected during the examination of these cases and compared with those mentioned in literature reports lead to certain general considerations which may be expressed as follows:

1. The definition of histiocytic leukæmia is based, on the one hand, on the development of leukæmic, pathological cells from the histiocytes, considered as undifferentiated, mesenchymatic cells, and, on the other, on the negative character represented by the absence of an erythromyelo-lymphoid or monocytic evolutionary orientation of the cellular elements, which appear to possess a relative isomorphism, while still showing an extreme nuclear and cytoplasmic atypia.

2. Having once defined the numerous and often extremely atypical and dissimilar, morphological aspects which the leukæmic cellular substratum may present in each particular case, there remains the clinical picture of the disease which can be used as a criterion for classification.

Viewed from this angle, from which the pathogenic problem may also be regarded, histiocytic leukæmias may be classified in three groups:

a) Histiocytic leukæmia of the acute or hyperacute type, with a clearly infectious clinical picture, generally running a violent and fulminating course (rapid invasion of the medullary tissue by the pathological cells, little or no enlargement of the spleen and lymphatic ganglia, frequent and early hæmorrhagic symptoms).

b) Histiocytic leukæmia of the subacute or chronic type, often showing successive periods of reactivation during which the infectious aspect of the morbid form is more evident (slower maturation of the pathological cells compared with that of the normal erythro-myelo-lymphopoietic elements, moderate enlargement of the spleen and ganglia).

c) Chronic splenomegalic histiocytic leukæmia, characterized on the one hand, at least at the beginning, by its local splenomegalic character and by changes in the blood picture, and, on the other, by a slow development and a relatively benign clinical picture.

3. Histiocytic leukæmias presenting these characteristics may be considered as a valuable link between infectious and neoplastic diseases. On the basis of these ideas, the author attempts to apply to histiocytic leukæmias the knowledge which, thanks to experimental pathology, has recently been acquired in the domain of ultra virus infections, virus neoplasias and transmissible leukæmias.

1. Coppo, M., e Magrassi, F.: *Giorn. di Clin. Med.* **27**, 73 (1946). – 2. Leonardi, G.: *Clinica Nuova* **3**, 72 (1948). – 3. Moeschlin, S., e Rohr, K.: *Erg. inn. Med.* **57**, 723 (1939). – 4. Fieschi, A., e Astaldi, G.: *La cultura in vitro del midollo osseo*, 1946. – 5. Marmont, A.: *Arch. di Pat. e Clin. Med.* **25**, 377 (1947). – 6. Ferrata, A., e Fieschi, A.: *Emopatie acute*. Vallecchi, Ed. 1941. – 7. Astaldi, G., e Ravetta, M.: *Hæmat.* **24**, 657 (1942). – 8. Jasiński, B., e Roth, O.: *Helv. Med. Acta* **12**, 59 (1945). – 9. Migone, L.: *Hæmat.* **31**, 201 (1948). – 10. Cazal, P.: *La réticulose histiomonocytaire*. Masson, Parigi 1946. – 11. Bufano, M.: *Rass. Clin. Scient. I.B.I.* **21**, 173 (1943). – 12. Di Guglielmo, G.: *Boll. Soc. Med. Catania* 390 (1937). – 13. Flarer, F., e Mezzadra, G.: *Riv. di Clin. Med. Marg. Derm.* **3**, 137 (1947). – 14. Volterra: *Riv. di Clin. Med.* **29**, 543 (1938). – 15. Fieschi, A.: *Hæmat.* **22**, 87 (1938). – 16. Torrioli, M., e Pusic: *La Med. Internaz.* **2**, 75 (1946). – 17. Cellina, M.: *Hæmat.* **28**, 65 (1946). – 18. Erber, L. I.: *Virchows Arch.* **282**, 621 (1931). – 19. Foot, N. Ch.: *Amer. J. Clin. Path.* **6**, 278 (1936). – 20. Weil, P. E., e Chevallier, P.: *Le Sang* **3**, 181 (1946). – 21. Magrassi, F.: *La Settimana Medica* **35**, 188 (1947).