

25. Tommaso LUCHERINI - Elvio CECCHI — Il problema della fibrosite nel quadro delle malattie reumatiche. Ricerche sperimentali.

Riassunto. — Si sono studiate le alterazioni istologiche provocabili nei tessuti molli del coniglio a mezzo di un trattamento con siero eterologo oppure con acetato di desossicorticosterone, cloruro di sodio e perfrigerazioni con cloruro d'etile. E' stata messa in evidenza una serie di modificazioni con caratteristiche uniformi e riproducenti gli aspetti tipici delle lesioni attribuite all'ipersensibilità.

L'esame istologico di un nodulo fibrositico e di un nodulo reumatico prelevati nell'uomo ha mostrato in entrambi le note di una flogosi di tipo reumatico.

In base a una serie di considerazioni cliniche e istomorfologiche viene prospettata la concezione di una fibrosite identificabile con una varietà atipica di artrite reumatoide, ossia compresa nella categoria delle malattie del collagene.

Résumé. — Les AA. étudient les altérations histologiques que l'on peut provoquer dans les tissus du lapin à l'aide d'un traitement à base de sérum hétérologue, d'acétate de désossicorticostérone, de chlorure de sodium ou d'une réfrigération locale avec du chlorure d'éthyle. Ils ont observé une série de modifications ayant des caractéristiques uniformes et reproduisant les aspects typiques des lésions attribuables à l'hypersensibilité.

L'examen histologique d'un nodule fibreux et d'un nodule rhumatique prélevés sur l'homme a démontré la présence dans tous les deux des signes d'une inflammation du type rhumatismal.

En se basant sur une série de considérations cliniques et histo-morphologiques, les AA. émettent, l'hypothèse d'une fibrosite qui pourrait, être considérée comme une variété atypique d'arthrite rhumatoïde et comprise, par conséquent, dans la catégorie des maladies du tissu collagène.

Summary. — The histologic alterations, which can be produced in the soft parts of the rabbit by means of heterologic serum, or desoxycorticosterone acetate or sodium chloride or refrigeration by means of aethylchloride were described. Uniform and characteristic modifications were found and it was shown, that they reproduce the typical aspects ascribed to hypersensitivity.

The histologic examination of a fibrositic nodule and a rheumatic nodule of the man showed in both case an inflammation of the rheumatic type.

Considering the clinical and histological aspects of these findings it is suggested, that fibrositis should be considered an atypical variety of rheumatoid arthritis, that means, it should be classified with the collagen diseases.

Zusammenfassung. — Es wurden die histologischen Veränderungen untersucht, die in den Weichteilen des Kaninchens durch Anwendung von heterologem Serum, Desoxycorticosteronacetat, Natriumchlorid und Chlorethylabkühlung hervorgerufen werden können. Es wurden eine Reihe von charakteristischen Veränderungen hervorgerufen, die die Zustandsbilder der Hypersensibilitätsveränderungen nachahmen.

Die histologische Untersuchung eine fibrösen Knötchens und eines Rheuma-knötchens von Menschen gestattete den Schluss, dass es sich in beiden Fällen um eine Entzündung rheumatischer Art handelte.

Auf Grund klinischer und histologischer Erwägungen wird der Begriff der Fibrositis umrissen, worunter eine atypische Form der rheumatoiden Arthritis verstanden werden könnte, was bedeuten würde, dass diese den Bindegewbserkrankungen zuzuzählen wäre.

Che fra i problemi reumatologici più vivi, più discussi e fecondi di ricerche sia oggi da annoverare anche quello della fibrosite può affermarsi senza tema di errore allorchè si consideri la massa imponente dei contributi che specie gli studiosi anglosassoni hanno dedicato all'argomento in questi ultimi anni. Altrettanto agevole è convenire sul fatto che pochi capitoli della patologia appaiono egualmente confusi nella trattazione, incerti nei limiti e sovraccarichi di nozioni incoordinate; al punto che non uno può dirsi dei suoi aspetti — sia esso quello anatomico oppure l'etiopatogenetico — risulta se non compiutamente definito, almeno sostenuto da concezioni fra loro concordanti. L'intero soggetto della fibrosite, ha avuto occasione di scrivere HENCH (1) nel 1948, richiede tuttora gran copia di studi e di apprezzamenti critici.

Poichè l'appellativo di fibrositico viene convenzionalmente impiegato per i fenomeni morbosi di carattere e di presunta natura « reumatica » che si manifestano nell'ambito dei tessuti di relazione extra-articolari, la prima a proporsi è una questione di terminologia. Infatti la parola fibrosite, che è entrata nell'uso per opera di autori britannici (GOWERS 1904, LLEWELLYN e JONES 1915, STOCKMAN 1920) e che nel senso letterale esprime una flogosi del tessuto fibroso la quale è ancora lontana da una documentazione defini-

tiva, comporta appunto una specificazione di natura e di sede e non risulta quindi pienamente appropriata a designare un'entità morbosa tuttora riconoscibile in base ai soli dati clinici. Si tratta comunque di un'espressione che sebbene « mal definita e spesso adoperata con eccessiva negligenza » [ELLMAN e coll. (2)], trova ovunque un larghissimo impiego e sembra prevalere su quella di cellulite applicata a una concezione sostanzialmente analoga dagli autori di lingua francese; espressione la quale ha soppiantato e ad un tempo assorbito quella di reumatismo muscolare, coniata all'inizio dello scorso secolo dallo scozzese BALFOUR e ripresa dagli studiosi tedeschi sulla guida di SCHADE, in Italia su quella di CECONI.

A definire la fibrosite con la compiutezza consentita dalle nostre attuali cognizioni sono sufficienti le parole di W. GRAHAM (3), ispirate da COMROE: « è una sindrome caratterizzata da dolori acuti oppure continui e da rigidità, che in maniera per lo più improvvisa si manifestano in un qualsiasi distretto del corpo che contenga tessuto fibroso (particolarmente nei muscoli e in prossimità delle articolazioni); la quale risulta tanto più pronunciata dopo un periodo di inattività prolungata, si giova d'ordinario dei salicilici, dell'esercizio moderato, del calore, delle iniezioni di procaina, del massaggio e non presenta praticamente segni obbiettivi di rilievo fuorchè un occasionale reperto di noduli fibrosi e di ispessimenti di varia estensione. Le ricerche di laboratorio sono il più spesso del tutto negative; mancano la febbre e ogni altro sintomo di carattere generale ». Per SLOCUMB si tratterebbe della forma più comune di reumatismo acuto e cronico.

I dolori e la rigidità, avvertiti in special modo coi movimenti, si localizzano in corrispondenza del sottocutaneo, delle inserzioni e delle aponeurosi muscolari, delle porzioni fibrose delle capsule articolari, delle fasce, dei legamenti, dei tendini e del tessuto di supporto di alcuni nervi [COLLINS (4)]. Di qui la distinzione in fibrosite intramuscolare (reumatismo muscolare, fibromiosite), periarticolare, tendinea, fasciale, borsitica, perineurale e fibrosite del sottocutaneo o pannicolite [TEGNER (5)]. Le varietà più frequenti, la intramuscolare e la perineurale, rappresentano il 50% di tutti i casi. Sedi preferite sono le regioni dorso-lombare, scapolare e glutea, la spalla, il collo, la parete toracica [SLOBE (6), TURNER (7), KRUSEN (8), WINTER (9)], ossia i distretti dove si trovano muscoli intimamente connessi con sepimenti e inserzioni fibrose e forniti di tendini brevi e sottili; da parte di alcuni [HARMAN (10), GUTSTEIN (11), HARVEY (12)] si è insistito anche su una localizzazione ai muscoli della parete addominale; sedi meno frequenti sono il piede [SLÖT (13)], i muscoli oculari [DIXON (14)], le regioni confinanti col ginocchio [KELLY (15)].

La tipica sintomatologia usa palesarsi a seguito di raffreddamenti, di variazioni meteorologiche, di emozioni, di fatiche fisiche e decorre in modo acuto, subacuto o cronico con remissioni ed esacerbazioni. Poichè le

manifestazioni della fibrosite sono largamente se non esclusivamente subbiettive, molte condizioni dolorose da diversa causa e di diversa natura vengono erroneamente etichettate come fibrositiche (HENCH). In rapporto al variare della localizzazione possono peraltro osservarsi quadri più o meno caratteristici di torcicollo, di cefalea occipitale o di emicrania [PENNINGTON (16), MOYNAHAN e NICHOLSON (17), WILLIAMS (18), SÉRANE (19), KELLY (20)], di lombaggine [KELLY (21), SLOBE (22), SAVAGE (23), HOPKINS (24)], di sciatica [BUCKLEY (25), STOCKMAN (26), JACKSON (27)], di pleurodinia [KELLY (28)], d'angina [BUCKLEY (25), HOPKINS (24)] e per coloro che ammettono una fibrosite addominale (la quale è negata da HENCH) di condizioni in vario modo simulanti processi morbosi dell'appendice, del duodeno e della colecisti. La fibrosite che presenta una fenomenologia così variabile, dice SWETT (29), « marcia sotto false bandiere, assume molteplici travestimenti ed è conosciuta con un'infinità di pseudonimi ».

L'esame obbiettivo, all'infuori di una limitazione dei movimenti dovuta ai dolori e allo spasmo, può apparire del tutto negativo [ELLMAN e coll. (2)]. Un duplice reperto, che gli autori hanno variamente valorizzato e la cui interpretazione permane dubbia, consiste nei noduli e nelle così dette zone mialgiche.

Rotondeggianti o appiattiti, del volume da un pisello a una mandorla, dolenti oppure no, i primi sono percepibili con la palpazione sulle fasce, i tendini, i ventri muscolari. Tutt'altro che concordi risultano le opinioni al riguardo: chi li crede patognomonici, chi al contrario sostiene che un riscontro identico può aversi in individui del tutto normali [COPEMAN e PUGH (30)], chi li considera l'esito fibrotico di pregresse alterazioni flogistiche o traumatiche (per GORDON (31) il nodulo è il « marchio di riconoscimento » del soggetto fibrositico e la « pietra tombale » dell'attacco fibrositico), altri infine dubita della loro reale esistenza (« sono accessibili solo al dito della fede » dice HENCH).

Zona mialgica (« myalgic spot ») scrive COPEMAN (32) è un'area d'iperestesia in corrispondenza di un muscolo o di una guaina tendinea, la cui stimolazione si accompagna a dolore sia locale che riferito in regioni prossime o lontane (cioè irradiato al corrispondente metamero secondo la concezione di MACKENZIE) e la cui infiltrazione a mezzo di un anestetico comporta la cessazione dei dolori e il completo ripristino funzionale. Di solito multiple e reperibili di preferenza al dorso e alle regioni glutee corrisponderebbero a uno stadio precoce di quello che successivamente si costituirà come nodulo, il quale pertanto è da considerare un indice della cronicità del processo morboso. Tali zone sarebbero un residuo di infezioni acute pregresse e costituirebbero, se attivate da traumi, raffredda-

menti o processi infettivi, la base per l'ulteriore sviluppo di numerose sindromi reumatiche.

Un rilievo semeiologico che interessa la pannicolite o fibrosite del sottocutaneo, quella che i francesi intendono come cellulite, è un ispessimento della cute a « peau d'orange », con dolori « au pincement et surtout à la manoeuvre du pli roulé » [GRABER-DUVERNAY ⁽³³⁾, SÉRANE ⁽¹⁹⁾] e con sedi di elezione alla superficie interna dei ginocchi, alle spalle, alla nuca, alle fosse sopraclavicolari [COPEMAN ⁽³²⁾].

Nel quadro della fibrosite sono occasionalmente dimostrabili un aumento della velocità di sedimentazione delle emazie [RACE ⁽³⁴⁾, SWETT ⁽²⁹⁾], una lieve leucocitosi, una creatinuria [BROCHNER-MORTENSEN e CLEMMESEN ⁽³⁵⁾], alterazioni elettromiografiche [ELLIOTT ⁽³⁶⁾], un'iperuricemia la quale ha suggerito a BUCKLEY ⁽²⁵⁾ eventuali rapporti con la gotta, un aumento del fibrinogeno plasmatico [MESTER ⁽³⁷⁾], una diminuzione dell'eliminazione urinaria di vitamina C, un aumento di quella dell'indolo [RACE ⁽³⁴⁾].

L'aspetto microscopico dei noduli non presenta caratteri patognomonici che ne permettano l'identificazione istologica [COLLINS ⁽⁴⁾, FREYBERG ⁽³⁸⁾]; quanto meno non sono stati fino ad oggi fissati definitivamente i fondamenti anatomici della fibrosite [BUCKLEY ⁽²⁵⁾, GORDON ⁽³¹⁾]. Fra quelli che considerano il processo di natura flogistica STOCKMAN ⁽²⁶⁾ ha sostenuto trattarsi di un rigonfiamento del connettivo fibroso per essudazione siero-fibrinosa e proliferazione fibroblastica, una così detta iperplasia infiammatoria destinata alla risoluzione completa oppure a evolvere verso la sclerosi. Per SLOCUMB ⁽³⁹⁾ la flogosi fibrositica passa attraverso tre stadi successivi e distinti, essudativo, proliferativo e sclerotico. Concetti analoghi ha svolto TEGNER ⁽⁴⁰⁾ che così si esprime: « All'inizio dell'attacco acuto si produce un'essudazione con aumento della tensione locale donde il dolore e la rigidità riflessa. Se l'essudato viene rimosso a seguito di un'attività muscolare adeguata o di una fisioterapia, i fenomeni morbosi regrediscono fino a restituzione all'integrità. Se invece la contrattura è tale da costringere il paziente a interrompere ogni attività il processo essudativo procede ulteriormente, stimola la proliferazione fibroblastica e la neoformazione di connettivo e infine s'istituisce uno stato di fibrosite cronica con ispessimento e retrazione dei tessuti ».

Per altri l'affezione non riconosce una base infiammatoria. Secondo STEINBERG ⁽⁴¹⁾ le alterazioni sono di tipo distrofico-degenerativo e traggono origine da un alterato metabolismo della vitamina E. Secondo le particolari vedute di COPEMAN e ACKERMAN ⁽⁴²⁾ il rigonfiamento edematoso di singoli lobuli del tessuto fibro-grassoso profondo comporterebbe la distensione delle fasce di rivestimento (dolore) e la formazione di piccole ernie attra-

verso le aponeurosi e i piani muscolari (noduli palpabili); tale edema conseguirebbe a uno spostamento dei liquidi extracellulari per l'intervento di fattori complessi (endocrini, ereditari, squilibri sodici).

Che la fibrosite non abbia base anatomica e che la corrispondente fenomenologia clinica vada spiegata con modificazioni funzionali nell'ambito del tessuto muscolare è un'altra ipotesi proposta dai recenti contributi della letteratura anglosassone: il nodulo andrebbe identificato con singoli fasci di fibrocellule muscolari spastiche per un disturbo locale del circolo [COLLINS ⁽⁴⁾], oppure per uno stimolo riflesso in rapporto a uno stato irritativo delle radici posteriori [ELLIOT ⁽⁴³⁾], o anche per una combinazione dei due meccanismi ora detti [KELLY ⁽⁴⁴⁾]. Va sottolineato il fatto che una base funzionale del così detto reumatismo muscolare è stata sostenuta or è circa un trentennio da una pleiade di autori tedeschi, le cui opinioni furono sottoposte a revisione critica per opera di CECONI ⁽⁴⁵⁾: da O. MÜLLER che negli indurimenti della mialgia reumatica vedeva l'espressione di un edema circoscritto consecutivo alla nota sindrome atonico-spastica dei piccoli vasi, ad A. SCHMIDT che ha parlato di una contrattura distrettuale da riflesso radicolitico, a SCHADE che ha ammesso l'esistenza di una mielogelosi a frigore, riconducendo così l'essenza del processo morboso a una variazione dello stato attuale dei colloidi mioplasmatici, e infine a RUHMANN secondo il quale l'azione di prodotti anormali del ricambio, capaci di stimolare l'innervazione vegetativa e di provocare reazioni del chimismo cellulare, sarebbe alla base di uno stato di ipertonìa muscolare parziale.

L'etiopatogenesi si riassume nell'elencazione dei fattori ai quali la esperienza e la tradizione attribuiscono il valore di momenti aggravanti o precipitanti.

Mancando la conferma a ogni teoria infettiva compresa quella focale [COLLINS ⁽⁴⁾, SAVAGE ⁽⁴⁶⁾, HUTCHISON ⁽⁴⁷⁾, ELLMANN e coll. ⁽²⁾], resta il dato clinico della sintomatologia di tipo fibrositico che accompagna le malattie da infezione, in particolare le brucellosi, l'influenza, la dissenteria, l'epatite infettiva. L'ipotesi di un virus responsabile della fibrosite (del tipo Cocksackie?) è parsa trovare qualche sostegno nelle somiglianze con la mialgia di Bornholm e nell'occasionale osservazione della diffusione a carattere epidemico di sindromi fibrositiche, ad es. di torcicollo [COPEMAN ⁽⁴⁸⁾, TARNOPOLSKY e COSTA ⁽⁴⁹⁾].

Lo sforzo muscolare, la fatica, gli atteggiamenti obbligati, i traumi sono considerati elementi coadiuvanti di grande valore [GOOD ⁽⁵⁰⁾, SAVAGE ⁽²³⁾, MOYNAHAN e NICHOLSON ⁽¹⁷⁾, CUTNER ⁽⁵¹⁾], specie in rapporto con la patologia professionale [lombaggine nei giardinieri e nei minatori, retrazione dell'aponeurosi palmare nei guidatori e nei chirurghi, SWETT ⁽²⁹⁾]. L'empir-

rismo classico colloca in primo piano i fattori perfrigeranti come l'esposizione al freddo, all'umido, alle variazioni brusche di temperatura, argomento questo che nel campo della fibrosite ha trovato una documentazione convincente nelle apposite ricerche di ELLMAN e coll. (2) e in quelle di SCHMIDT (52).

L'intervento di fattori psicogeni è questione controversa che ha appassionato gli studiosi nord-americani: dall'opinione largamente condivisa che abbia a trattarsi con grande frequenza di individui ansiosi nei quali una sovrastruttura psichica contribuisca in misura varia e talora preminente ad aggravare la sintomatologia inabilitante [KELLY (53)] si giunge alla concezione di HALLIDAY (54) il quale colloca la fibrosite nel rango delle malattie psicosomatiche. Una distinzione clinica dal reumatismo psicogeno sembra comunque possibile [vedi lo schema differenziale proposto da HENCH e BOLAND (55)], e risulta ovviamente necessaria ai fini della terapia.

Altri fattori concausali menzionati dai singoli autori sono i disordini metabolici e endocrini [ELLMAN e coll. (2)], i difetti posturali [DONIO (56)], la malattia coronarica [HARRISON (57), TYLER (58)] l'insufficienza circolatoria [SWETT (29)], il saturnismo e l'alcoolismo [STEINBERG (41)].

Una classificazione riportata da GRAHAM (3) è quella che distingue la fibrosite in *primaria* e *secondaria* (— a infezioni, — a traumi, — ad artropatie) e che mette in evidenza un dato clinico degno di rilievo, vale a dire che una sintomatologia fibrositica può manifestarsi in associazione con una artropatia di varia natura, sia essa l'artrosi o la gotta (« molti dolori degli osteoartritici sono di natura fibrositica »; « chi soffre di gotta soffre anche di fibrosite » dice COPEMAN), sia invece, ciò che appare di interesse maggiore, l'artrite reumatoide. E' nozione corrente che nel quadro morboso di questa ultima una larga quota vada attribuita a lesioni periarticolari, intramuscolari o tendinee di tipo fibrositico. Una indubbia importanza ai fini della prognosi e della terapia si riconosce nello stesso tempo al diagnostico differenziale fra artrite reumatoide e fibrosite primitiva [SLOCUMB (59)]. I relativi criteri sono stati fissati da COMROE entro un prospetto che considera partitamente il carattere e la sede dei dolori, lo stato delle articolazioni, la presenza o meno di fenomeni generali, il tipo di decorso. E' intuitivo come in pratica il quesito non sia sempre di facile soluzione; ROPES e BAUER (60) hanno creduto opportuno elencare fra le artriti reumatoidi così dette atipiche anche una forma attenuata con quadro di fibrosite primaria, diagnosticabile correttamente solo dopo un'osservazione prolungata. Per CYRIAX (61) invece non dovrebbe mai parlarsi di fibrosite primaria.

L'indecisione dei confini con la poliartrite contribuisce a rendere più incerto il riconoscimento della fibrosite come un'entità nosologica a sè stante, e l'ostacolo maggiore si trova, ripetiamo ancora, nella scarsezza di

cognizioni anatomopatologiche. Per questo negli Stati Uniti e negli ultimi tempi anche in Gran Bretagna, la « patria della fibrosite », molti autori, ispirandosi probabilmente all'opera di KELLGREN (1938), preferiscono adoperare il termine meno impegnativo di mialgia. E così pure appare spiegabile l'attuale fioritura di espressioni intese, sull'esempio di COPEMAN, a sostituire quella di nodulo fibrositico con riferimenti d'ordine esclusivamente funzionale come « myalgic spots » (COPEMAN, WINTER, KELLY), « tender spots » (DALLY ⁽⁶²⁾, ELLIOTT), « trigger zones » (SLOBE), « trigger points » (TYLER); giacchè in definitiva, dice KERSLEY ⁽⁶³⁾, non è possibile mettere in dubbio l'esistenza di fatto della fibrosite, « in spite of its at present somewhat undefined pathology ».

STUDIO SPERIMENTALE

Le ricerche di cui è oggetto il presente lavoro sono state intraprese allo scopo di studiare le alterazioni istologiche provocabili nei tessuti molli, in particolare nel sottocutaneo e nei muscoli del coniglio, a mezzo di un trattamento con siero eterologo oppure con acetato di desossicorticosterone. Si è cioè voluto vedere quale fosse la risposta dei tessuti che sono sede fondamentale della fibrosite spontanea nell'uomo, consecutivamente all'applicazione di quelle stimolazioni che una vasta esperienza ha dimostrato efficaci nel provocare la comparsa di lesioni « reumatiche o reumatico-simili ». Per quanto riguarda l'impiego del siero abbiamo preso lo spunto dal noto complesso di ricerche ideate da RICH e GREGORY ⁽⁶⁴⁾, per il desossicorticosterone dalla metodica proposta e sviluppata da SELYE e coll. ⁽⁶⁵⁾.

Un primo gruppo di 10 conigli è stato sottoposto per periodi di tempo variabili dai 10 ai 20 giorni a un trattamento quotidiano di DCA per via intramuscolare, con dosi complessive di 50-150 mg. In 6 dei detti animali si è contemporaneamente somministrato del cloruro di sodio al 2% per inoculazioni intraperitoneali (2 fiale da cc 10 al giorno), allo scopo di « facilitare la produzione dell'azione tossica da parte dell'acetato di desossicorticosterone » (SELYE). In 2 dei conigli trattati con solo DCA e in 4 di quelli trattati con DCA e cloruro di sodio si è proceduto — durante i 3, 6, 9, giorni che precedevano il termine dell'esperimento — all'applicazione quotidiana di uno stimolo perfrigerante (cloruro di etile) su una zona limitata della superficie cutanea (faccia interna della coscia posteriore, poco al di sopra del ginocchio). In 2 animali l'esperimento è consistito unicamente nella somministrazione di DCA.

Un secondo gruppo di 6 conigli è stato sottoposto a un trattamento con 100 cc. di siero normale di cavallo per via intramuscolare, reinoculato endovena al 20° giorno alla dose di cc. 5. In 3 animali, contemporaneamente allo scatenamento endovenoso, si è iniettato 1 cc di siero nel

sottocutaneo della faccia interna della coscia al di sopra del ginocchio. Negli altri 3 è stato applicato quotidianamente del cloruro di etile, sempre in corrispondenza della coscia, nei 3 giorni che precedevano lo scatenamento.

In un ultimo gruppo di 2 conigli l'esperimento è stato condotto con sole applicazioni di cloruro di etile sulla coscia per 6, 9 giorni consecutivi.

Sacrificati gli animali per embolia gassosa, si sono allestiti preparati istologici (ematossilina-eosina, Mallory) con frammenti di cute, di muscolo e di capsula articolare, prelevati in tutti gli animali in corrispondenza dei distretti limitrofi al ginocchio dell'arto posteriore.

Nel primo gruppo di animali l'indagine microscopica (figg. 1-31) ha messo in evidenza una serie di alterazioni particolarmente pronunciate nell'ambito del connettivo sottocutaneo e di alterazioni meno spiccate a carico del tessuto muscolare, dei tessuti connettivo e grassoso para-articolari e infine della membrana sinoviale. Nel connettivo sottocutaneo si sono riscontrati edema e marcata congestione vasale, piccoli stravasi emorragici, diffusa infiltrazione di elementi eosinofili del tipo di quelli descritti da SELYE (« grandi cellule rotonde con piccolo nucleo denso all'interno dell'area granulomatosa »). Nel connettivo profondo e nel tessuto adiposo para-articolari si sono osservati edema, congestione, emorragie e focolai di addensamento istiocitario reattivo in sede paravasale. Edema e congestione vasale di modico grado si sono messi in evidenza anche in corrispondenza della membrana sinoviale. Il tessuto muscolare è apparso colpito da zone limitate di edema; in altri distretti presentava aree di degenerazione e una vivace proliferazione fibroblastica di aspetto nodulare. In tutti i tessuti era presente un'infiltrazione di entità variabile da parte di elementi eosinofili (*).

I caratteri istologici delle alterazioni tessutali erano sostanzialmente identici in tutti gli animali; l'entità dei fenomeni reattivi variava in rapporto diretto con la durata del trattamento. Le alterazioni più diffuse e spiccate sono state riscontrate in alcuni degli animali sottoposti anche alla applicazione di cloruro di etile; differenze qualitative e quantitative non si sono osservate in conseguenza della somministrazione parenterale di cloruro di sodio. Nei conigli trattati col solo DCA il quadro istologico, per ogni verso analogo a quello rilevato negli altri animali, era di entità relativamente modesta.

Nei conigli trattati con siero eterologo (figg. 32-35) le alterazioni più

(*) Il termine di « pseudoeosinofili » viene da alcuni impiegato a designare i granulociti neutrofili dei conigli, i cui granuli, talora colorabili in rosso, sono sempre chiaramente distinguibili, in quanto minuti e di dimensioni varie, da quelli degli eosinofili veri, infarciti di granuli voluminosi e tutti eguali fra loro. E' opportuno qui ricordare che noi ci riferiamo specificamente a questi ultimi.

spiccate si sono riscontrate in corrispondenza della cute coi caratteri di una vivace flogosi acuta, e nel sottocutaneo che si presentava congesto e riccamente infiltrato da cellule addensate in atteggiamento nodulare. Lesioni tanto più marcate degli strati superficiali — talora di tipo necrotico-ulcerativo (fenomeno di Arthus!) — si sono rinvenute in quegli animali nei quali si era proceduto allo scatenamento serico locale. Anche in questo gruppo di conigli era evidente e caratteristica un'infiltrazione di elementi ricchi di granulazioni eosinofile.

Nei conigli sottoposti all'applicazione quotidiana di cloruro di etile (figg. 36-43), oltre a edema e a congestione della cute, si sono osservati nel derma degli stravasi emorragici localizzati, una sensibile reazione istiocitaria e una spiccata infiltrazione di elementi in prevalenza eosinofili. Piccole aree di necrosi e di congestione vasale si mettevano in evidenza in corrispondenza del tessuto muscolare.

RICERCHE CONDOTTE SULL'UOMO

Si è avuto occasione di esaminare istologicamente un nodulo sottocutaneo prelevato in un soggetto con una tipica sindrome fibrositica.

Si trattava di un autista di 35 anni, senza precedenti morbosì importanti. Da tre mesi circa, dopo un lavoro faticoso e ripetute esposizioni a fattori perfrigeranti, erano insorti acutamente dolori vivi, localizzati elettivamente agli arti superiori, al dorso e ai lombi, con rigidità dei muscoli corrispondenti e impotenza funzionale notevole. Tale sintomatologia decorreva in modo saltuario con accessi clamorosi, giovandosi in misura discreta ma incostante dei salicilici. Non febbre, leucociti in numero normale (6.000), sedimentria sui valori limite: Katz 12-14. L'unico dato obbiettivo degno di attenzione era un reperto di noduli (una ventina complessivamente) distribuiti nel sottocutaneo e nelle masse muscolari degli avambracci e delle regioni scapolari e glutee, grandi in media un pisello, poco mobili, discretamente dolenti.

Un nodulo tratto biotticamente dal dorso è apparso costituito (figg. 44-52) da un tessuto connettivo fibroso riccamente vascolarizzato e congesto. Le pareti vasali risultano ovunque alterate da un processo di imbibizione sierosa che ne dissocia intimamente la compagine e ne ispessisce il calibro. Alla periferia dei vasi si osserva di regola un addensamento di piccole cellule rotonde con nucleo fortemente colorato. Il connettivo è in preda a un esteso processo di edema che ne divarica i fasci collageni fin nelle più intime fibrille. Il fenomeno dominante corrisponde peraltro a un'intensa proliferazione fibroblastica, spesso addensata a costituire immagini nodulari nelle quali prevale la componente fibrocitica. Sparsi oppure

raggruppati fra gli elementi del connettivo si rinvencono alcuni polinucleati neutrofili e numerosi eosinofili di origine istogena.

In un ragazzo di 12 anni affetto da cardiopatia reumatica evolutiva si è riscontrata la presenza di alcuni noduli sottocutanei (una diecina in tutto) della grandezza di un cece, di consistenza molle-elastica, mobili e appena sensibili alla pressione, localizzati al sottocutaneo della nuca, degli avambracci e delle regioni sopramalleolari. La loro insorgenza data da alcuni mesi ed era coincisa con una riaccensione della febbre reumatica; in seguito erano evoluti torpidamente senza fenomeni subbiettivi di rilievo. Il paziente era assai deperito, anemico, con febbre continua, 10.000 leucociti, indice di Katz 40.

L'esame istologico di un nodulo escisso alla superficie estensoria di una gamba ha messo in evidenza (figg. 53-56) un quadro di proliferazione connettivale orientata verso la sclerosi. Prevalgono in senso assoluto i fibroblasti con nucleo ampio e chiaro, frammisti ad alcune cellule giganti polinucleate; nelle zone ove si è compiuta l'evoluzione fibrocitica i fasci connettivali si rinvencono stipati, con fibrille strettamente addensate. Tutto il tessuto si presenta imbibito in modo irregolare da plasma coagulato, in taluni distretti con l'aspetto della necrosi fibrinoide. L'edema prevale in prossimità dei vasi che appaiono congesti e circondati da una infiltrazione di cellule eosinofile.

CONSIDERAZIONI

Scopo precipuo del presente lavoro è stato quello di contribuire a illuminare l'intricato e intimamente discorde argomento della così detta fibrosite, il quale, come si è già accennato, comporta quesiti d'ordine tanto etiogenetico quanto istomorfologico.

Ad un tempo con le indagini che abbiamo avuto occasione di perseguire sull'uomo ci è sembrato opportuno istituire una serie di ricerche sperimentali, i cui risultati riteniamo importanti anche se non risolutivi al fine di un più preciso inquadramento nosologico dell'affezione in questione. Dette indagini sono consistite nello studio delle alterazioni provocabili nei tessuti molli del coniglio (cute, sottocute, muscoli, strutture connettivali periarticolari) a mezzo delle due metodiche fondamentali di cui si è riferito per esteso nel precedente paragrafo: — siero eterologo per via generale e reinoculazione locale a conveniente distanza di tempo, — trattamento prolungato con acetato di desossicorticosterone, abbinato o meno a inoculazioni intraperitoneali di cloruro di sodio. Entrambi i dispositivi sono stati in una parte dei casi associati a ripetute perfrigerazioni locali

con cloruro di etile; sono stati compresi nelle ricerche alcuni animali sottoposti unicamente al trattamento perfrigerante.

Procedimenti questi strettamente riavvicinabili a quelli che da tempo hanno trovato larga applicazione nei lavori intesi a stimolare l'insorgenza di alterazioni reumatico-simili negli animali; alterazioni cui viene attribuito un significato di sostanziale aspecificità in quanto provocabili con caratteristiche univoche per mezzo di accorgimenti fra loro assai dissimili [KNEPPER e WAALER ⁽⁶⁶⁾], quali una sensibilizzazione serica — giuste le risultanze di KLINGE ⁽⁶⁷⁾, di RICH e GREGORY ⁽⁶⁴⁾ e delle numerose da queste ultime derivate fra cui prime in Italia quelle di LUCHERINI e PALA ⁽⁶⁸⁾, oppure la somministrazione di DCA a dosi tossiche combinata con accorgimenti molteplici — come sono giunti a dimostrare SELYE e i suoi collaboratori.

Lo studio morfologico della cute, del connettivo sottocutaneo e di quello interstiziale dei muscoli, oltre che della membrana sinoviale, ha messo in evidenza una serie di alterazioni con caratteristiche uniformi: — congestione vasale, — rigonfiamento edematoso del collagene, — infiltrazione cellulare di tipo e entità variabili ma con larga e costante partecipazione di elementi eosinofili, — reazione proliferativa istiocitaria di frequente orientata in senso fibroblastico; alterazioni insorgenti il più spesso con distribuzione focale in prossimità dei vasi e riproducenti gli aspetti tipici delle lesioni attribuite all'ipersensibilità nell'uomo e di quelle provocabili negli animali da esperimento [BLACK-SCHAFFER ⁽⁶⁹⁾; MORE, McMILLAN e DUFF ⁽⁷⁰⁾; CLARK e KAPLAN ⁽⁷¹⁾; FRENCH e WELLER ⁽⁷²⁾; ASHWORTH e McKEMIE ⁽⁷³⁾; RICH e GREGORY ⁽⁶⁴⁾; BERTHRONG, RICH e GRIFFITH ⁽⁷⁴⁾].

Va sottolineata la stretta analogia fra i reperti da noi osservati dopo somministrazione di siero eterologo e quelli ottenuti con il DCA, in armonia con quanto hanno già dimostrato le ricerche sia di DARROW e MILLER ⁽⁷⁵⁾, sia di SELYE e PENTZ ⁽⁷⁶⁾. Alla comprensione dei reperti nominati per ultimo è utile un richiamo ai concetti svolti di recente da KLEMPERER ⁽⁷⁷⁾ sulla scorta delle esperienze di TABENHAUS e AMROMIN, relativi all'influenza che gli ormoni corticosurrenali, in modo elettivo il DCA, esercitano sull'attività proliferativa dei fibroblasti, sulla formazione delle sostanze extra-cellulari, sulla loro reattività chimica, infine sull'interazione fra acido ialuronico e ialuronidasi.

Di agevole interpretazione è il fatto che l'estensione delle lesioni anatomiche sia risultata direttamente proporzionale all'entità e alla durata del trattamento prescelto in ogni singolo caso. Uno specifico interesse è da riserbare al quadro di flogosi di tipo iperergico constatato dopo applicazioni di solo cloruro di etile.

Ma l'attenzione va a nostro avviso rivolta elettivamente a quel par-

ticolare aspetto istologico che abbiamo più sopra descritto in dettaglio, consistente in un processo di proliferazione fibroblastica con atteggiamento nodulare, reperibile con la massima frequenza nel connettivo sottocutaneo e negli intestizi del tessuto muscolare, attenzione che ci sembra giustificata dai possibili riferimenti alla patologia umana.

Costituisce patrimonio acquisito della biologia sperimentale la documentazione di quelle che si usa designare le fasi della flogosi tissurale iperergica: è accertato in modo esauriente che a uno stadio iniziale di tipo congestizio-essudativo fa seguito la proliferazione degli istiociti locali, il più spesso indirizzata verso la costituzione di noduli a carattere fibroblastico. Assai stretta è l'analogia coi reparti istologici resi noti da SELYE e coll. ⁽⁶⁵⁾ a proposito della produzione ormonale di artriti: si trovano descritti per opera degli Autori ora detti dei foci di tessuto granulomatoso ricchi di fibroblasti e di cellule basofile, largamente distribuiti nel sottocutaneo, negli interstizi dei muscoli striati, oltre che nella guaina dei nervi e nella membrana sinoviale, foci il cui aspetto è del tutto sovrapponibile a quello da noi osservato.

Prendendo a considerare l'anatomia patologica della fibrosite umana, risulta dall'analisi degli scarsi dati positivi in nostro possesso — vedi le descrizioni di STOCKMAN, di SLOCUMB, di TEGNER e quelle più recenti di GORDON e di FREYBERG — che il nodulo macroscopico è un aggregato di noduli microscopici, riconducibili istogeneticamente a un processo di flogosi che da una fase essudativa iniziale evolve con successione più o meno regolare alla proliferazione e alla sclerosi. Quali raffronti sono possibili con le formazioni nodulari tipiche del reumatismo acuto e cronico?

I noduli sottocutanei dell'artrite reumatoide offrirebbero, secondo alcuni, note istologiche caratteristiche e pressochè patognomoniche: dalle indagini di COLLINS (1937), di BENNETT, ZELLER e BAUER (1940) e da quelle più dettagliate di WEBER ⁽⁷⁸⁾ si apprende che i noduli di MEYNET corrispondono ad agglomerati di noduli elementari, costituiti da tre strati: — una zona centrale necrotica, — una zona circostante di cellule disposte a palizzata, — uno strato periferico di tessuto di granulazione, in alcuni casi fittamente cellulare, in altri sclerotico. Caratteri assai prossimi rivestono i noduli della febbre reumatica che gli autori ora nominati vorrebbero tenere distinti dai primi per la costante presenza al centro di degenerazione fibrinoide. In realtà, come già ebbe a sostenere KLINGE, l'architettura è nei suoi fondamenti identica per entrambi: un nucleo « reumatico » necrotico-essudativo, una proliferazione periferica di cellule mesenchimali; può peraltro osservarsi che mentre nella febbre reumatica prevalgono i fenomeni essudativi come indice di un processo ad insorgenza

e regressione rapide, nell'artrite reumatoide dominano quelli proliferativi e sclerotici, in verosimile rapporto con il decorso più prolungato. In effetti uno studio comparativo condotto da DAWSON ⁽⁷⁹⁾ su noduli cronologicamente equiparabili ha accertato la sostanziale affinità di struttura fra le nodosità del reumatismo acuto e di quello cronico.

E' inoltre acquisito che nell'artrite reumatoide formazioni nodulari a genesi ad un tempo essudativa e proliferativa si rintracciano sparse nell'intero organismo, in modo elettivo nel tessuto muscolare e nella guaina dei nervi periferici. STEINER e coll. ⁽⁸⁰⁾ hanno creduto di riconoscervi caratteri di assoluta specificità e il concetto di una « miosite nodulare reumatica » è stato ribadito da GIBSON, KERSLEY e DESMARAIS ⁽⁸¹⁾ e di recente anche da HORWITZ ⁽⁸²⁾.

In realtà va oggi affermandosi il convincimento che l'attitudine del connettivo a reagire con fenomeni proliferativi orientati verso la costituzione di noduli sia una caratteristica dei reumatismi in genere, e in maniera più estensiva di tutte le affezioni così dette del collagene [TELLUM ⁽⁸³⁾, RICH e GREGORY ⁽⁸⁴⁾]. Oltre alle ricerche di CLAWSON e coll. ⁽⁸⁴⁾ condotte sul tessuto muscolare di 450 autopsie, va qui ricordato che noduli del tutto simili ai reumatici sono stati descritti nel lupus disseminato, nella sclerodermia, nella dermatomiosite da BUNIM e coll. ⁽⁸⁵⁾, nel reumatismo palindromico da ROSENBERG ⁽⁸⁶⁾. Interessante è ancora il contributo di MASSELL, COEN e JONES ⁽⁸⁷⁾ sulla provocabilità nei reumatici di noduli identici a quelli spontanei per mezzo di iniezioni sottocutanee di sangue, di soluzione fisiologica, di ialuronidasi.

Che allo stesso tipo di reazione connettivale vadano ascritte anche le lesioni della fibrosite, ciò che equivarrebbe a riconoscere in quest'ultima un significato esplicito di malattia reumatica, è indubbiamente verosimile per quanto arduo a dimostrarsi. Infatti per quel che riguarda il nostro contributo di indagine diretta è incontestabile l'affinità strutturale fra il nodulo reumatico e quello fibrositico sui quali abbiamo in precedenza riferito. In entrambi ritroviamo gli stessi elementi istogenetici: un'essudazione sierosa e una proliferazione fibroblastica a evoluzione sclerotica. L'assenza delle lesioni necrotiche che si considerano tipiche del nodulo di MEYNET non crediamo costituisca argomento attuale di controversia; è bene acquisito, e rimandiamo a questo proposito al già citato documentatissimo studio di DAWSON, come l'area centrale di necrosi sia espressione di uno scatenamento improvviso del processo morboso e risulti quindi tanto più manifesta negli stadi precoci, meglio ancora nei casi a insorgenza « fulminante » (HENCH), si tratti tanto di febbre reumatica quanto di artrite reumatoide. Nel converso segni di necrosi non sono reperibili quando l'affezione non abbia avuto un inizio esplosivo oppure quando quest'ultimo rimonti a un'epoca non più recentissima. Le caratteristiche

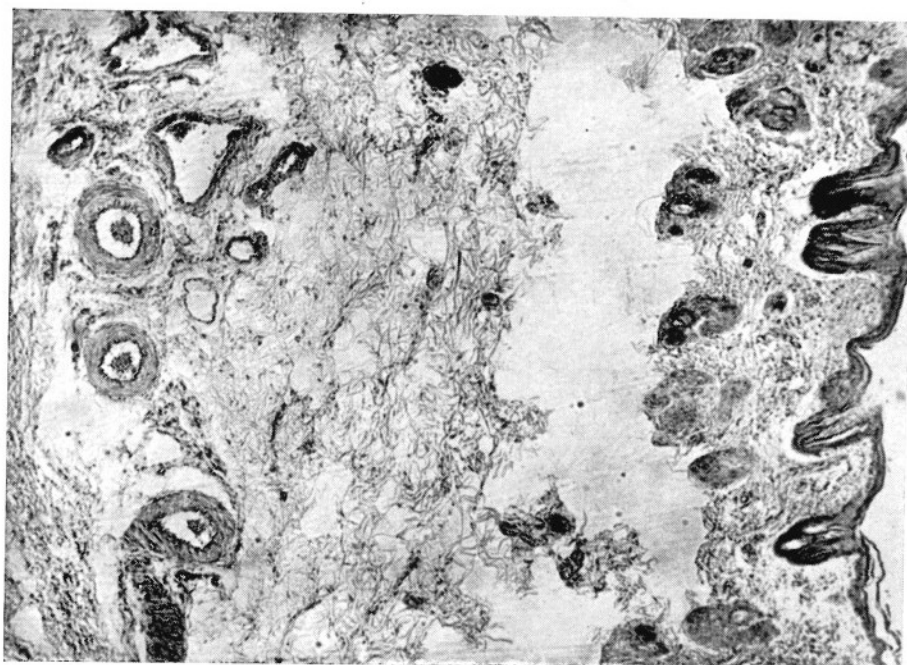


Fig. 1. - Coniglio trattato con DCA 50 mg + NaCl per 10 giorni.
Cute edematosa e congesta.

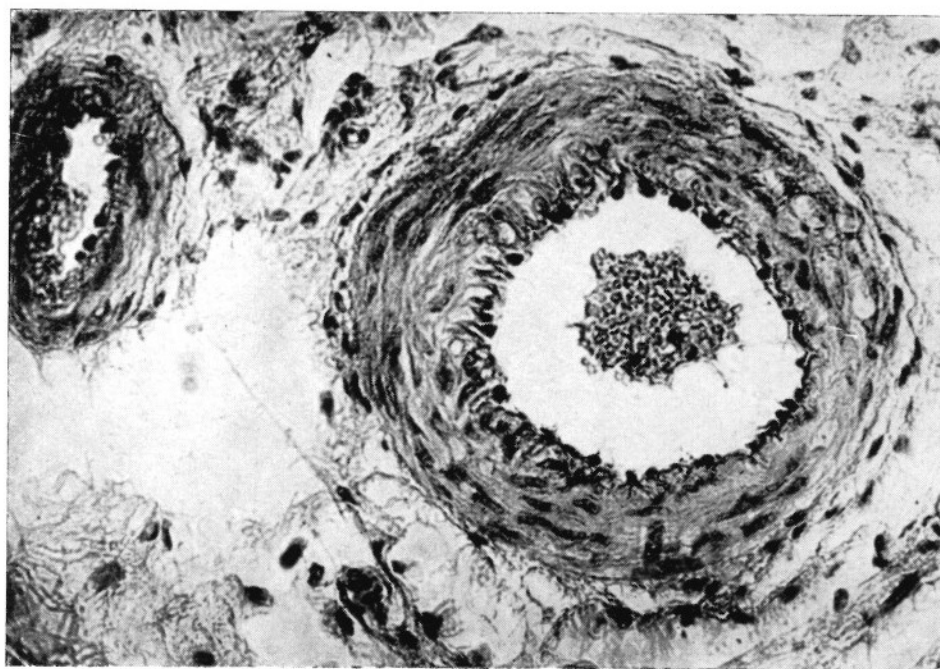


Fig. 2. - Coniglio trattato con DCA 50 mg + NaCl per 10 giorni.
Dettaglio della figura precedente. Edema del connettivo perivasale.



Fig. 3. - Coniglio trattato con DCA 100 mg + Cloruro d'etile per 10 giorni.

Tessuto muscolare: edema e infiltrazione eosinofila del connettivo interstiziale.

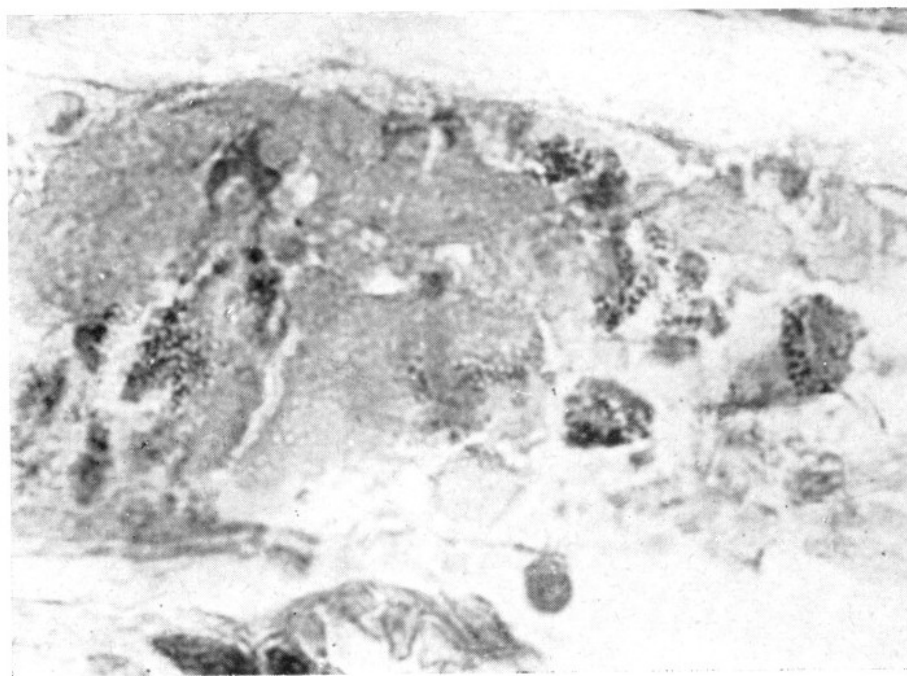
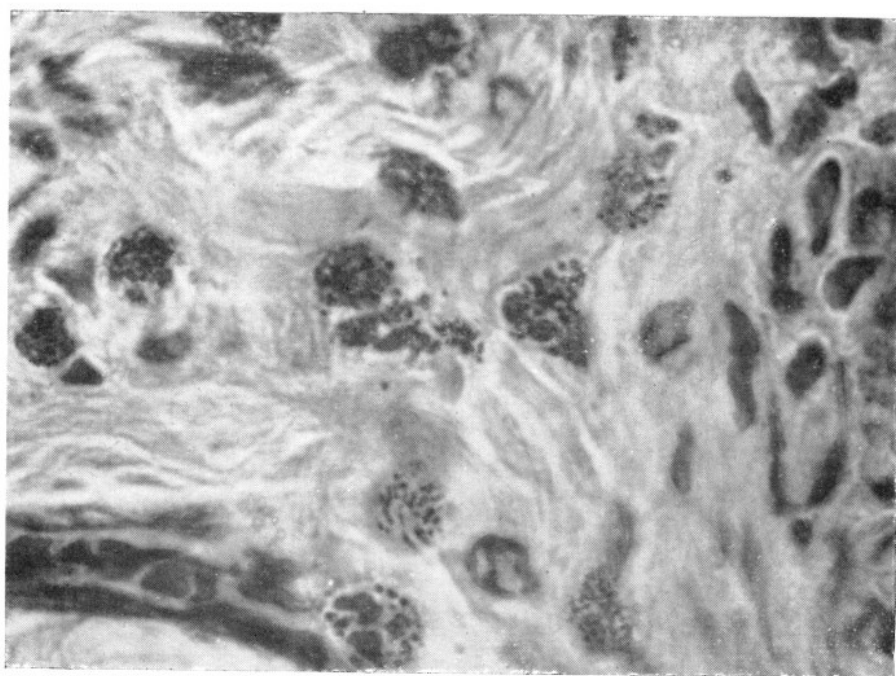


Fig. 4. - Coniglio trattato con DCA 100 mg + Cloruro d'etile per 10 giorni.

Dettaglio della figura precedente: spiccano le cellule eosinofile che infiltrano il tessuto edematoso.



*Fig. 5. - Coniglio trattato con DCA 100 mg + NaCl per 15 giorni.
Cute edematosa con diffusa infiltrazione eosinofila.*



*Fig. 6. - Coniglio trattato con DCA 100 mg + NaCl per 15 giorni.
A maggiore ingrandimento si riconoscono i granulociti eosinofili sparsi nel connettivo edematoso.*

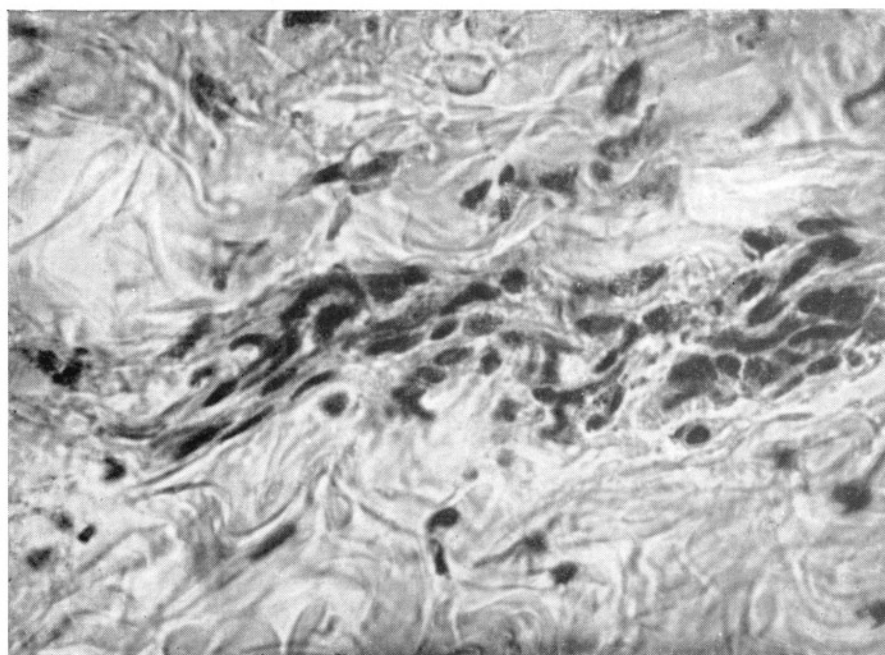


Fig. 7. - Coniglio trattato con DCA 100 mg + NaCl per 15 giorni.

In prossimità dei vasi del connettivo dermico si osservano raggruppamenti fibroblastici con aspetto nodulare e ricchi di cellule eosinofile.

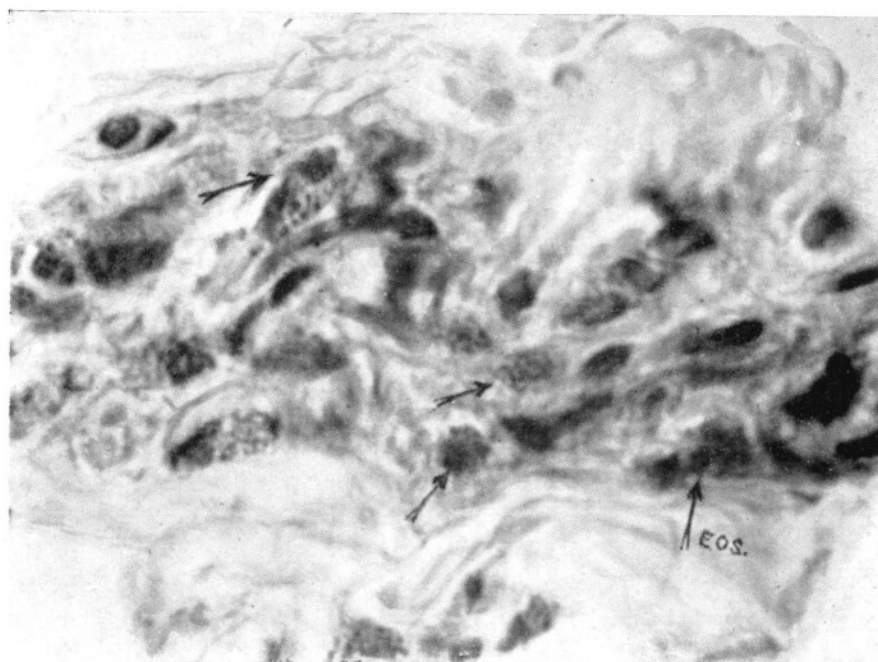


Fig. 8. - Coniglio trattato con DCA 100 mg + NaCl per 15 giorni.

Dettaglio della figura precedente che mette in evidenza l'aspetto delle cellule eosinofile.

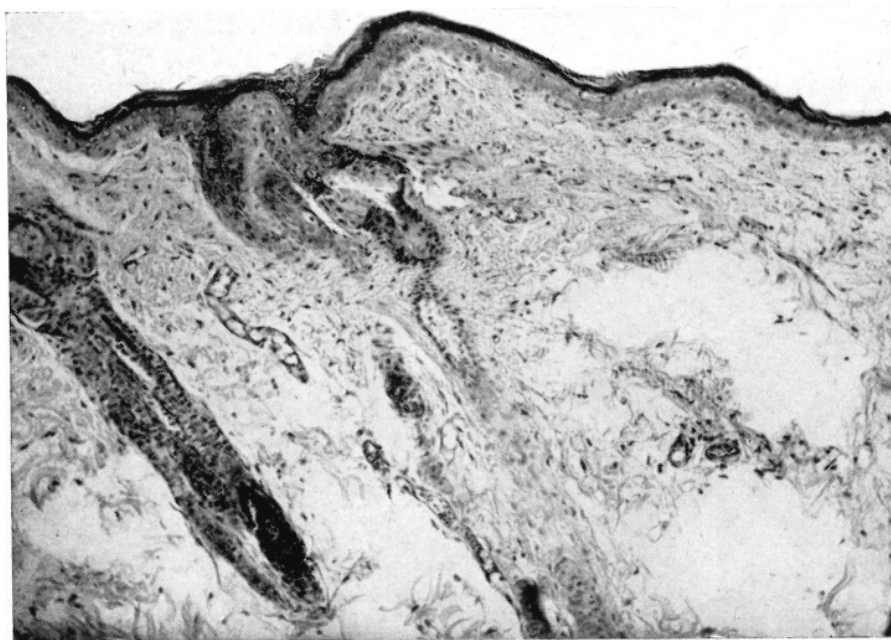


Fig. 9. - Coniglio trattato con DCA 150 mg + NaCl + Cloruro d'etile, per 20 giorni.

Cute edematosa nella quale si rintracciano alcuni eosinofili.

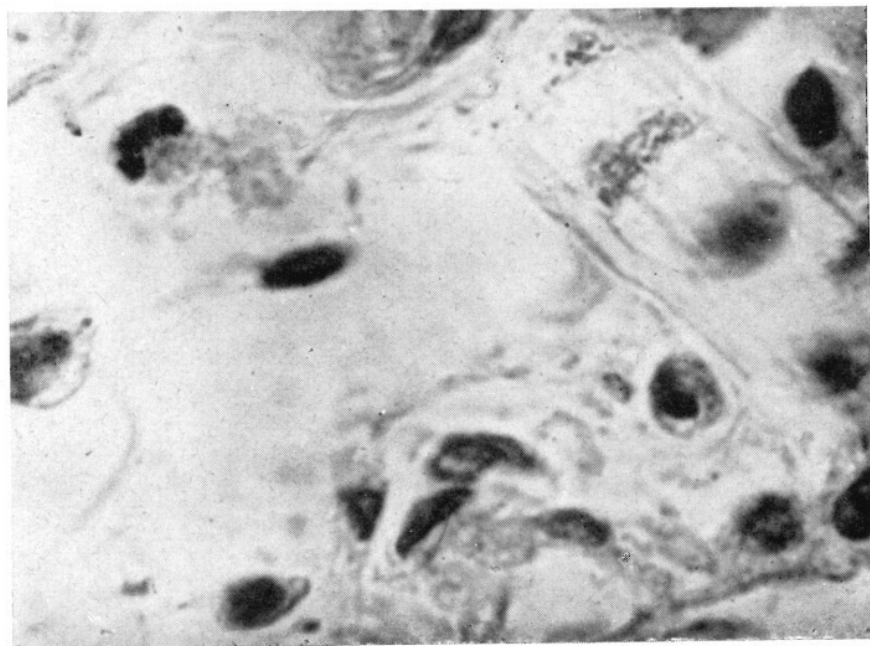
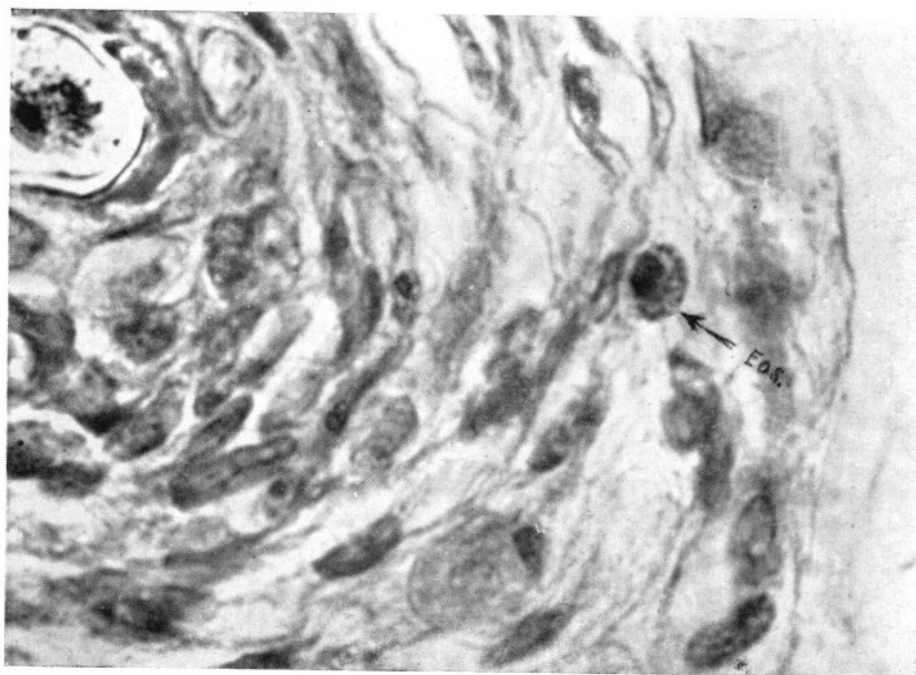


Fig. 10. - Coniglio trattato con DCA 150 mg + NaCl + Cloruro d'etile, per 20 giorni.

Dettaglio della figura precedente: edema e infiltrazione eosinofila.



*Fig. 11. - Coniglio trattato con DCA 150 mg + NaCl + Cloruro d'etile, per 20 giorni.
In prossimità delle papille pilifere si osservano edema, infiltrazione eosinofila e un arricchimento fibroblastico con aspetto nodulare.*



*Fig. 12. - Coniglio trattato con DCA 150 mg + NaCl + Cloruro d'etile, per 20 giorni.
Dettaglio della figura precedente.*

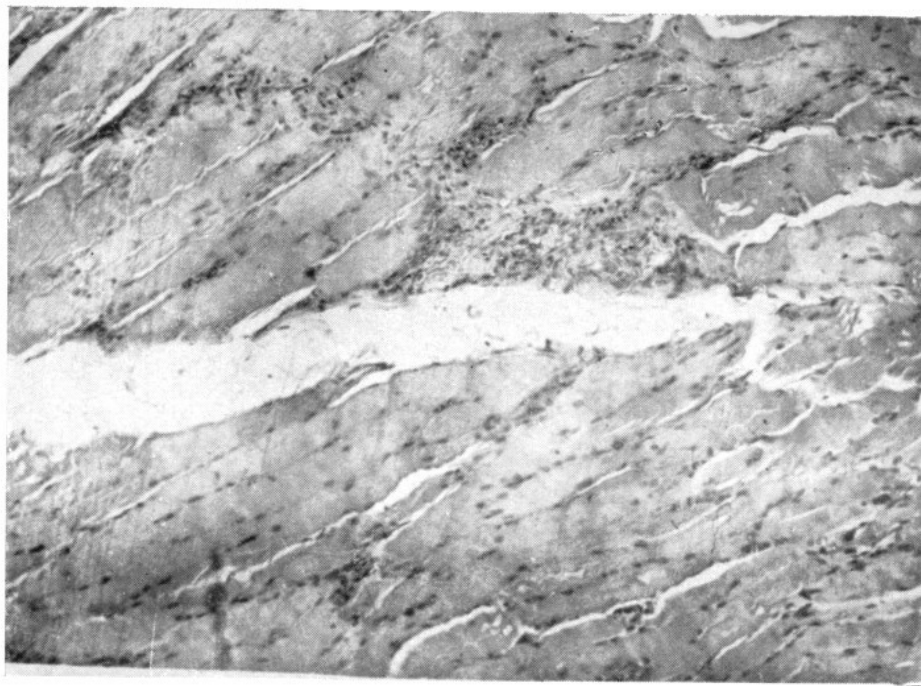


Fig. 13. - Coniglio trattato con DCA 150 mg + NaCl + Cloruro d'etile, per 20 giorni.
Tessuto muscolare con vivace proliferazione fibroblastica interstiziale.

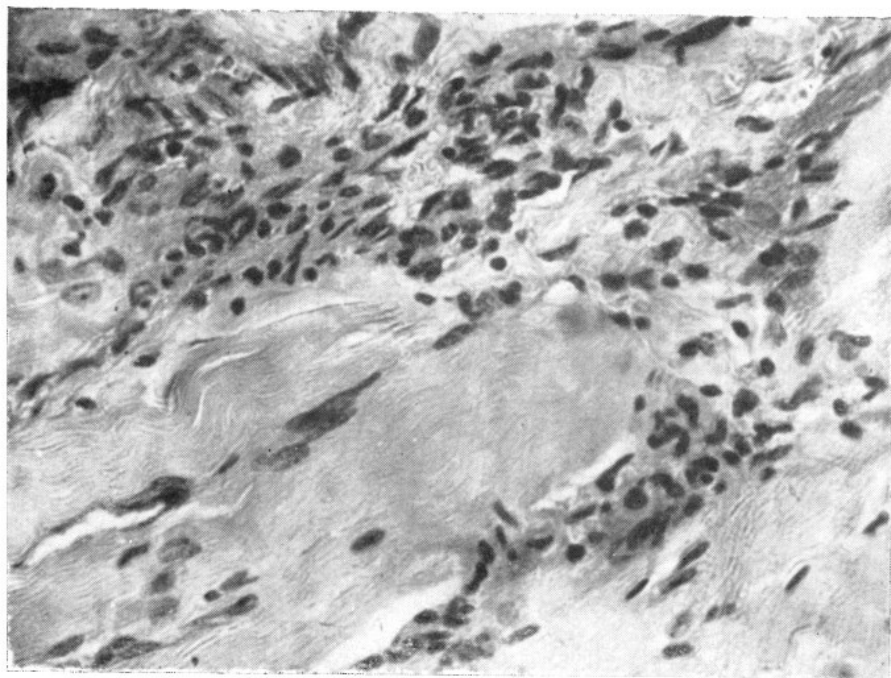


Fig. 14. - Coniglio trattato con DCA 150 mg + NaCl + Cloruro d'etile, per 20 giorni.
Dettaglio della figura precedente: accanto a un discreto stato di edema si osserva un fitto addensamento di fibroblasti e di fibrociti raggruppati in noduli. Si riconoscono numerosi eosinofili.

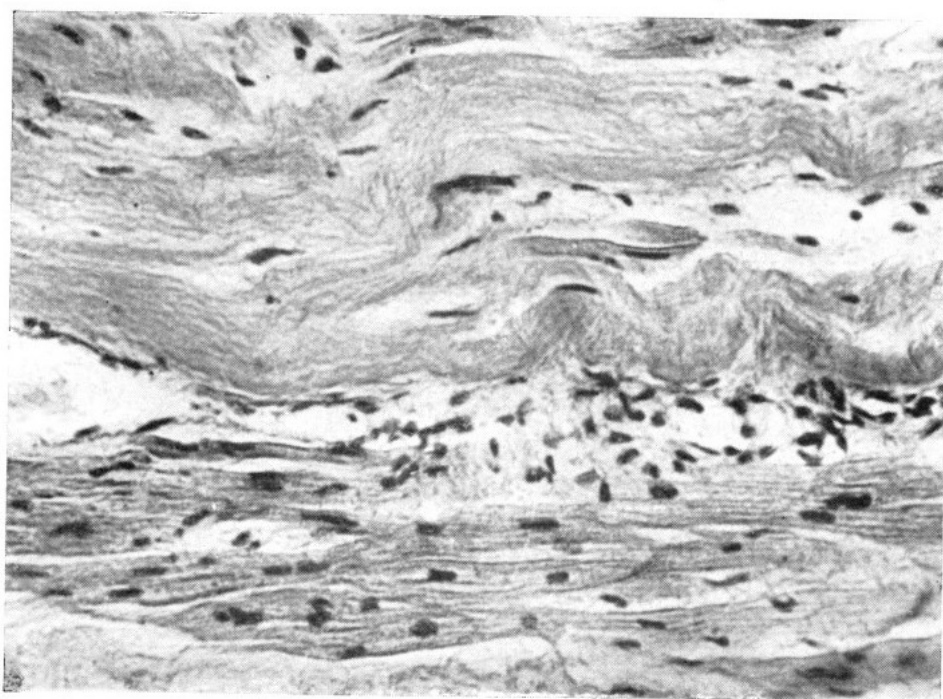


Fig. 15. - Coniglio trattato con DCA 150 mg + NaCl + Cloruro d'etile, per 20 giorni. Altro dettaglio che mette in evidenza la reazione proliferativa fibroblastica del connettivo interstiziale.

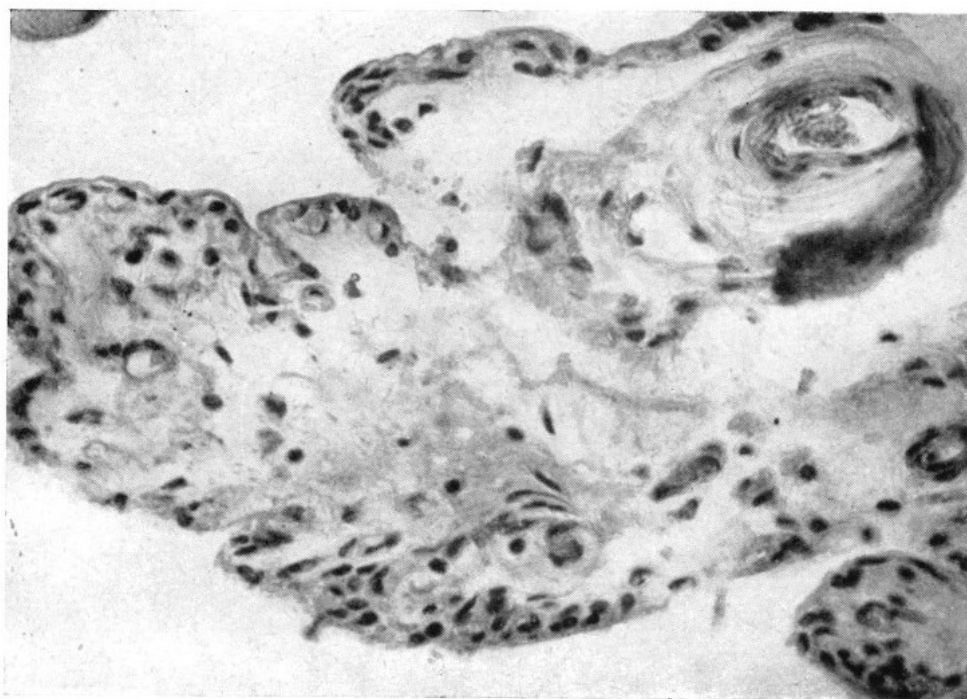
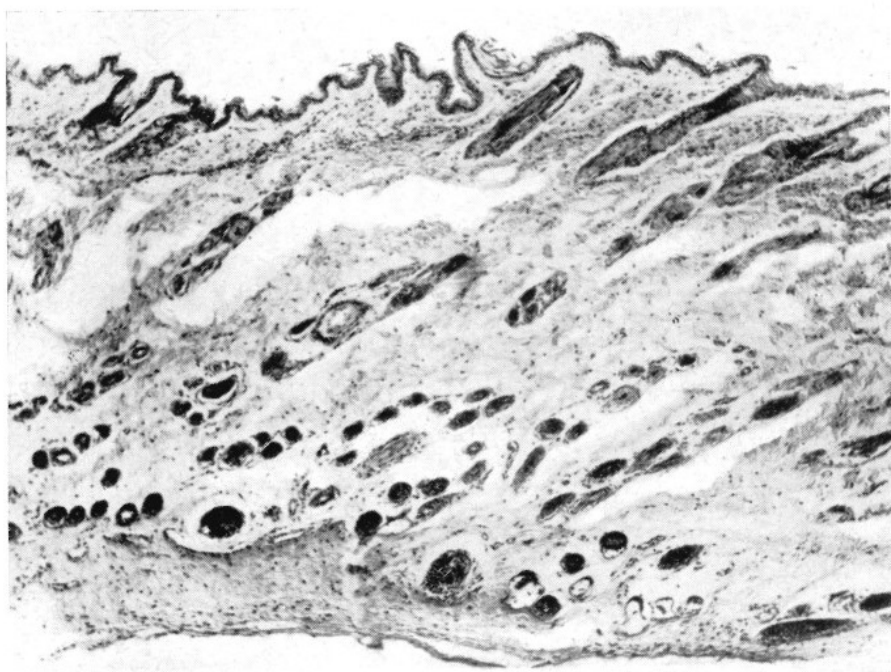
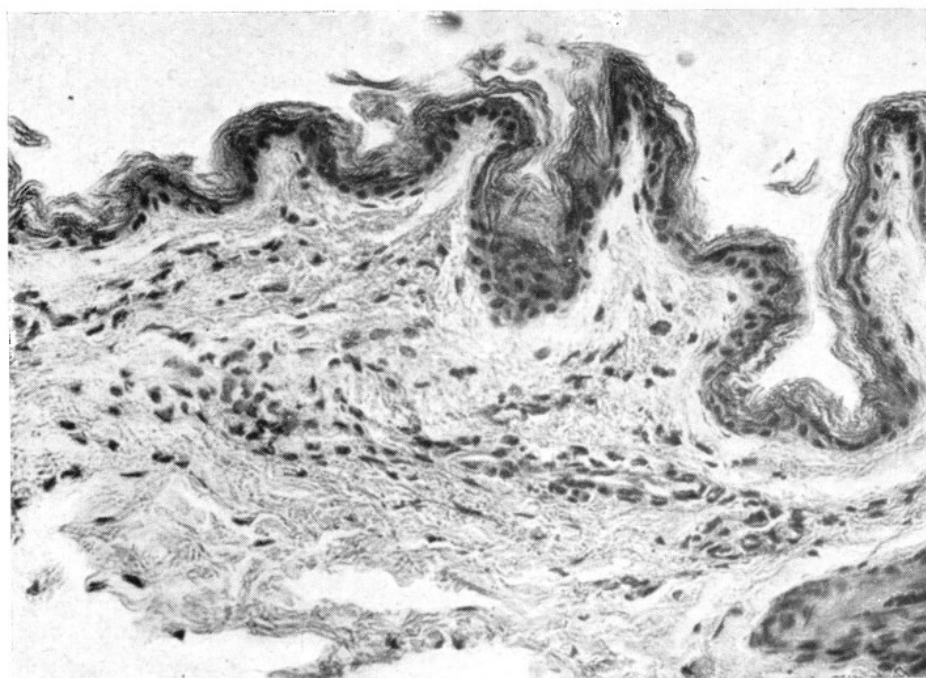


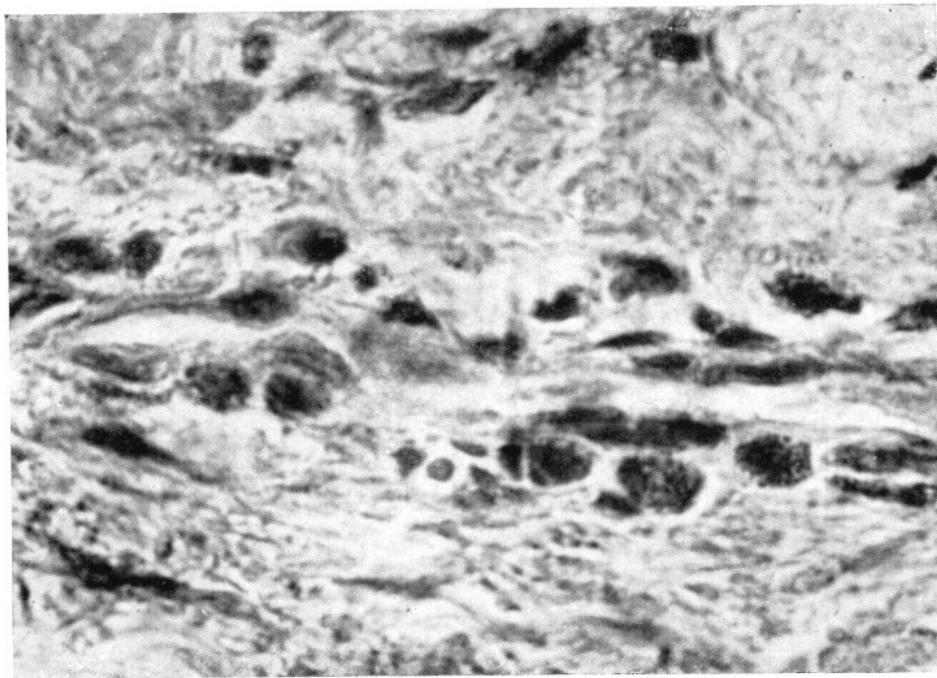
Fig. 16. - Coniglio trattato con DCA 150 mg + NaCl + Cloruro d'etile, per 20 giorni. Sinovia congesta, edematosa e infiltrata di cellule eosinofile.



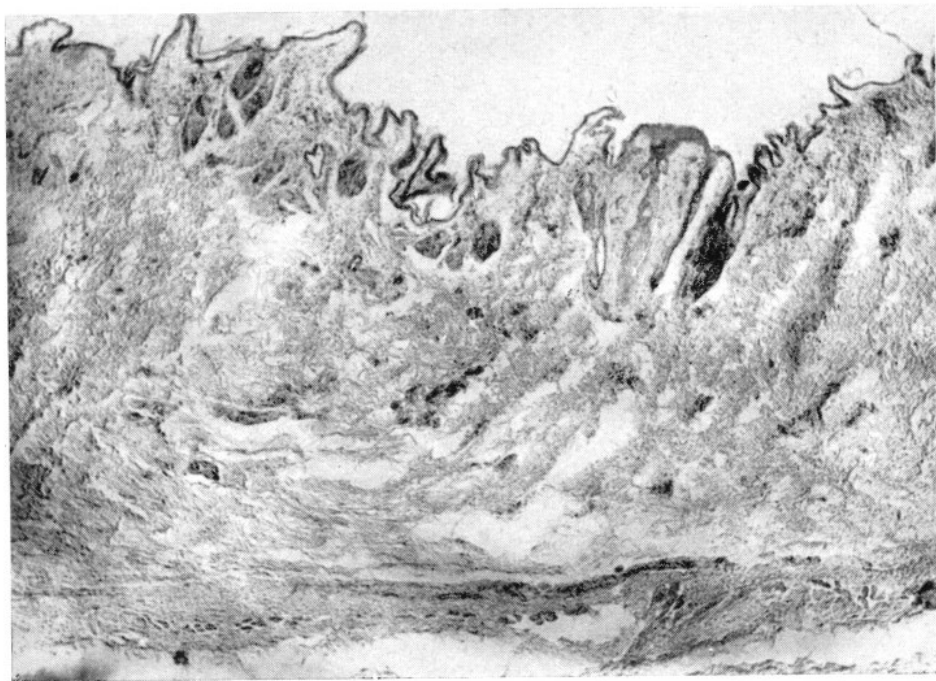
*Fig. 17. - Coniglio trattato con DCA 100 mg + NaCl + Cloruro d'etile, per 15 giorni.
A piccolo ingrandimento è riconoscibile uno stato infiltrativo degli strati superficiali
del derma.*



*Fig. 18. - Coniglio trattato con DCA 100 mg + NaCl + Cloruro d'etile, per 15 giorni.
Dettaglio della figura precedente: il connettivo si presenta ricco di fibroblasti, frammisti
ai quali si osservano dei polinucleati eosinofili.*



*Fig. 19. - Coniglio trattato con DCA 100 mg + NaCl + Cloruro d'etile, per 15 giorni.
Dettaglio a ingrandimento ancora maggiore: ricca infiltrazione di eosinofili nel connettivo cutaneo edematoso.*



*Fig. 20. - Coniglio trattato con DCA 100 mg + Cloruro d'etile per 20 giorni.
Panorama della cute a piccolo ingrandimento: è apprezzabile un diffuso stato di edema.*

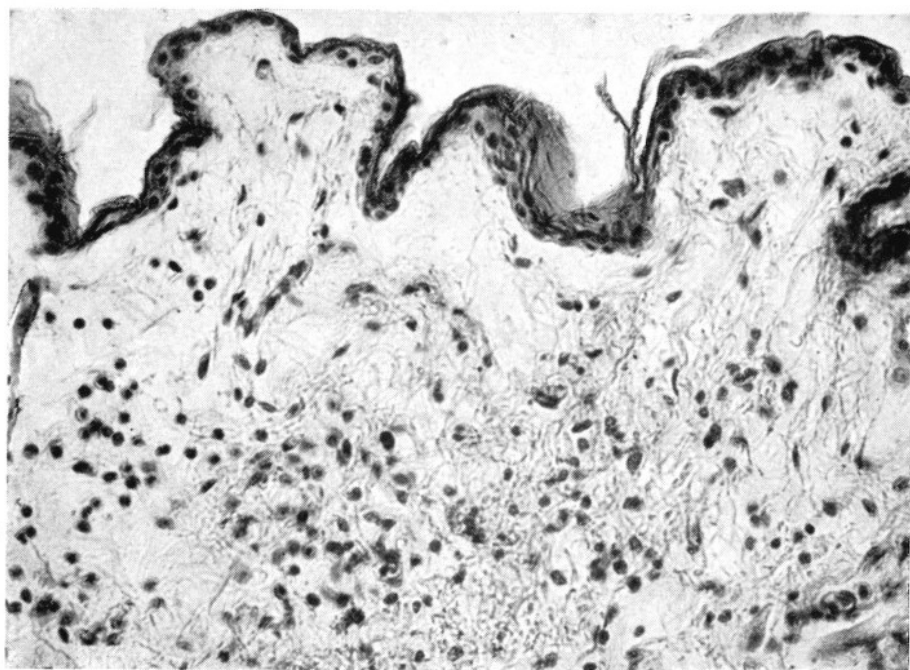


Fig. 21. - Coniglio trattato con DCA 100 mg + Cloruro d'etile per 20 giorni.

Dettaglio della figura precedente: unitamente all'edema si osserva un'abnorme ricchezza di fibroblasti che in talune zone si raggruppano in noduli.

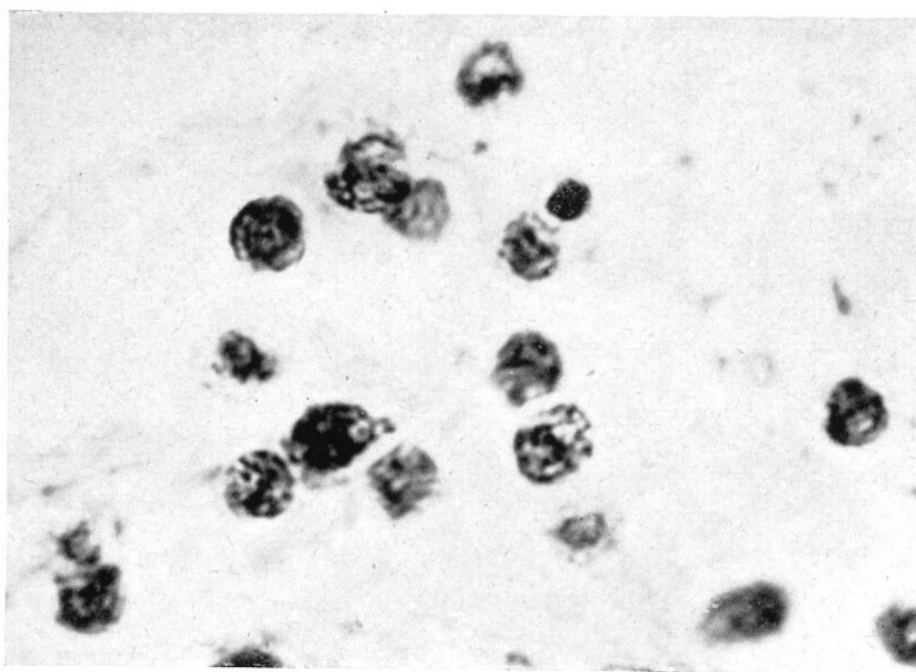


Fig. 22. - Coniglio trattato con DCA 100 mg + Cloruro d'etile per 20 giorni.

A maggiore ingrandimento si riconoscono numerosi eosinofili nel tessuto edematoso.

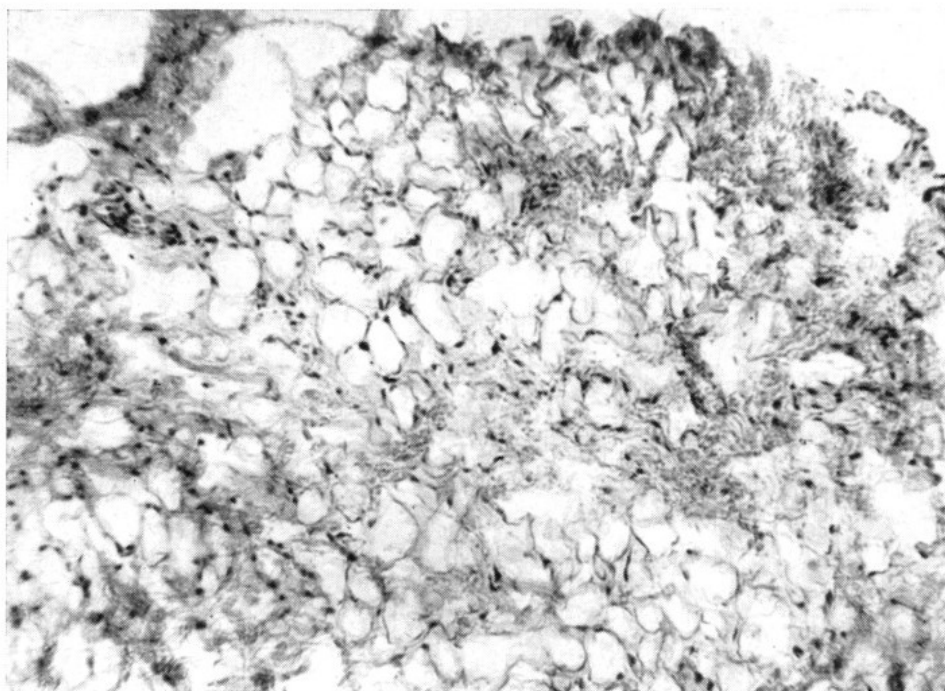


Fig. 23. - Coniglio trattato con DCA 100 mg + Cloruro d'etile per 20 giorni.
Frangia sinoviale con discreto stato congestizio.

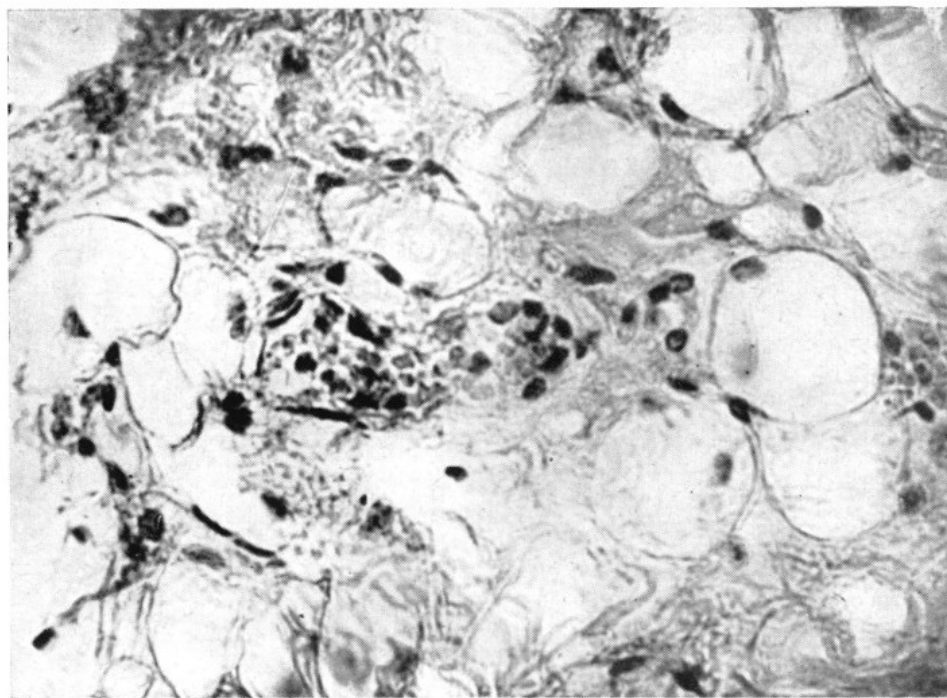


Fig. 24. - Coniglio trattato con DCA 100 mg + Cloruro d'etile per 20 giorni.
Dettaglio della figura precedente: nel tessuto sinoviale edematoso si osserva un vaso congesto.

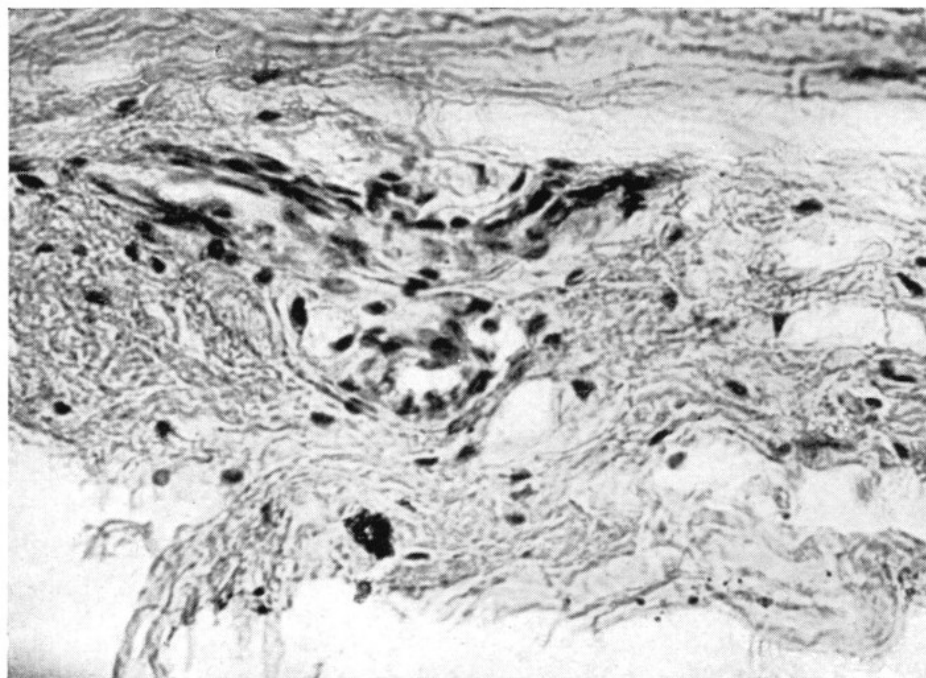


Fig. 25. - Coniglio trattato con DCA 100 mg + Cloruro d'etile per 20 giorni.
Altro dettaglio con edema e capillari ectasici.

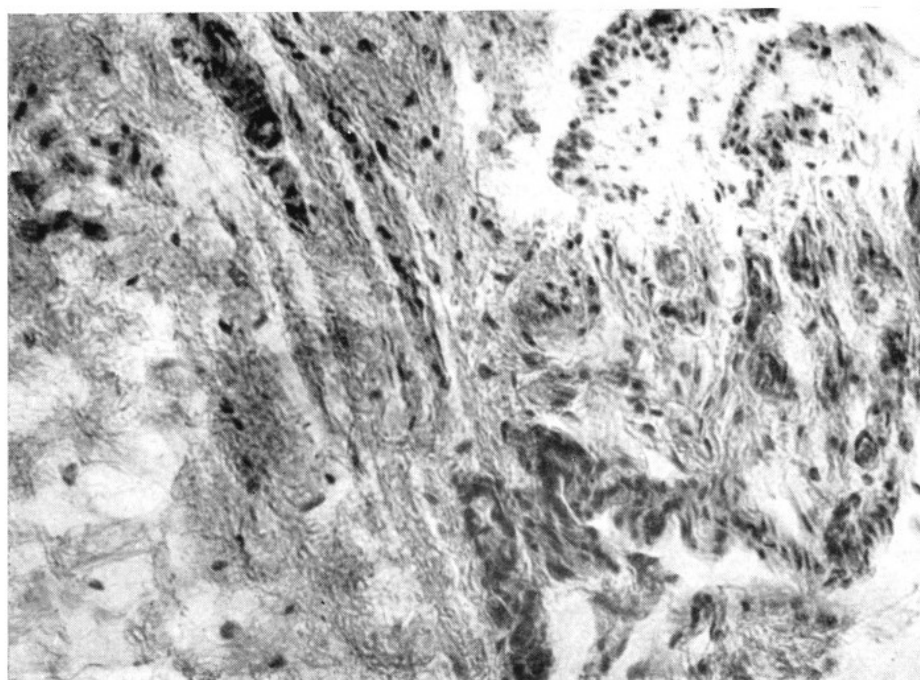
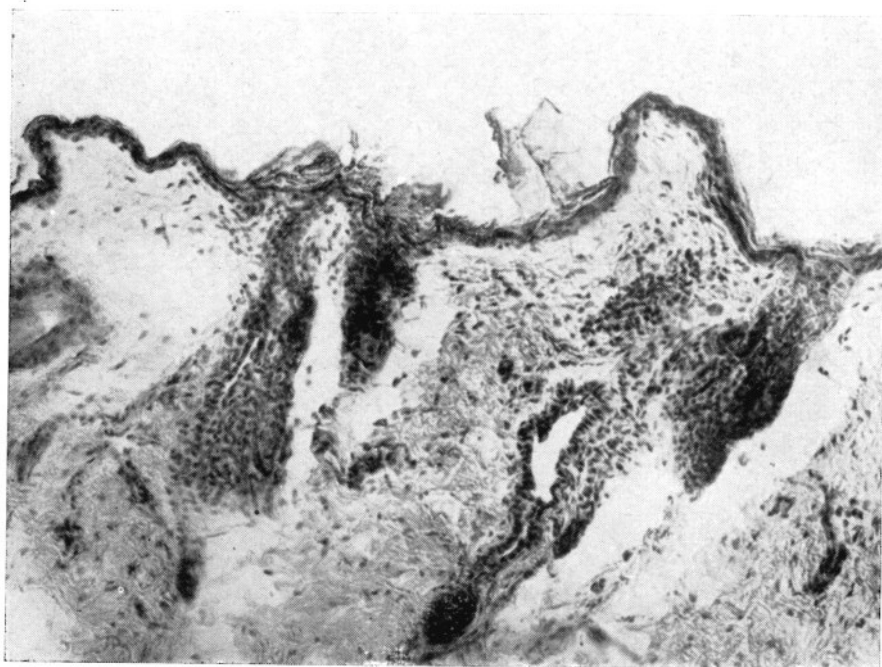
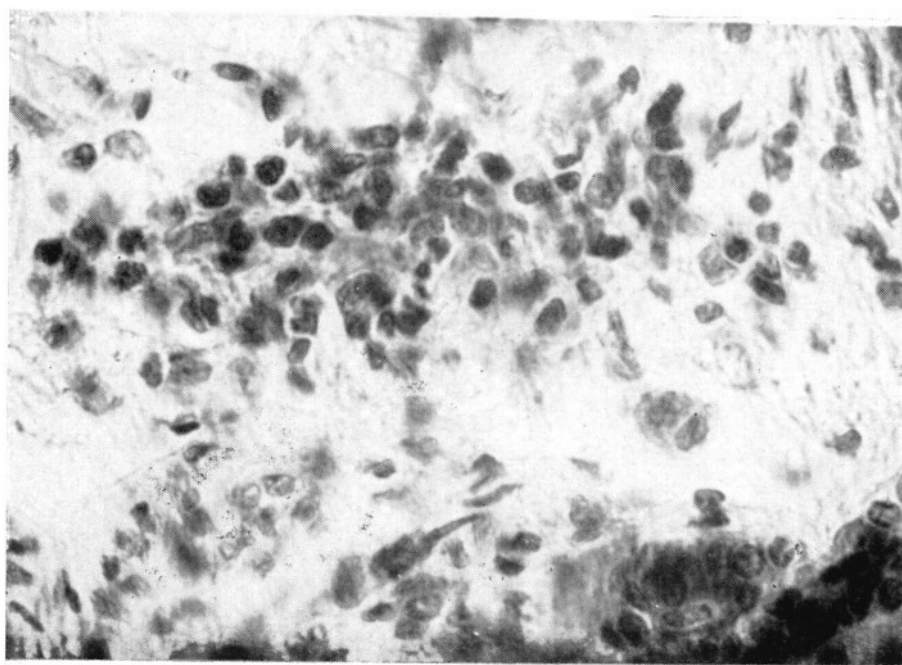


Fig. 26. - Coniglio trattato con DCA 100 mg + Cloruro d'etile per 20 giorni.
Ispessimento dei fasci connettivali nel tessuto sinoviale.



*Fig. 27. - Coniglio trattato con DCA 100 mg + Cloruro d'etile per 20 giorni.
In prossimità dell'epitelio sinoviale si osserva un fitto addensamento con aspetto nodulare di istiociti proliferati frammisti a eosinofili.*



*Fig. 28. - Coniglio trattato con DCA 100 mg + Cloruro d'etile per 20 giorni.
Panorama del raggruppamento istiocitario di cui la precedente figura.*

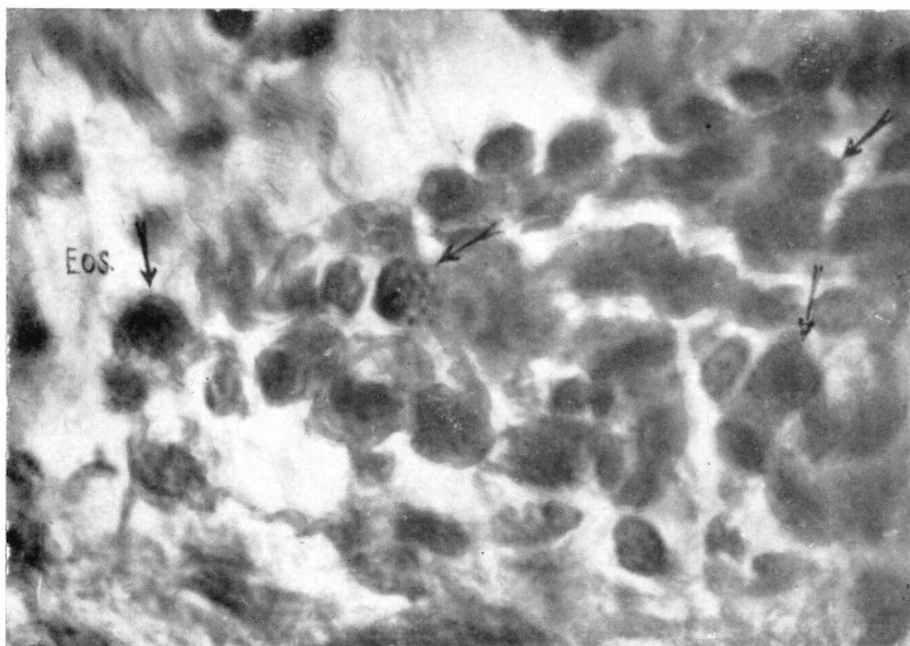


Fig. 29. - Coniglio trattato con DCA 100 mg + Cloruro d'etile per 20 giorni.

Dettaglio a maggiore ingrandimento della figura precedente.

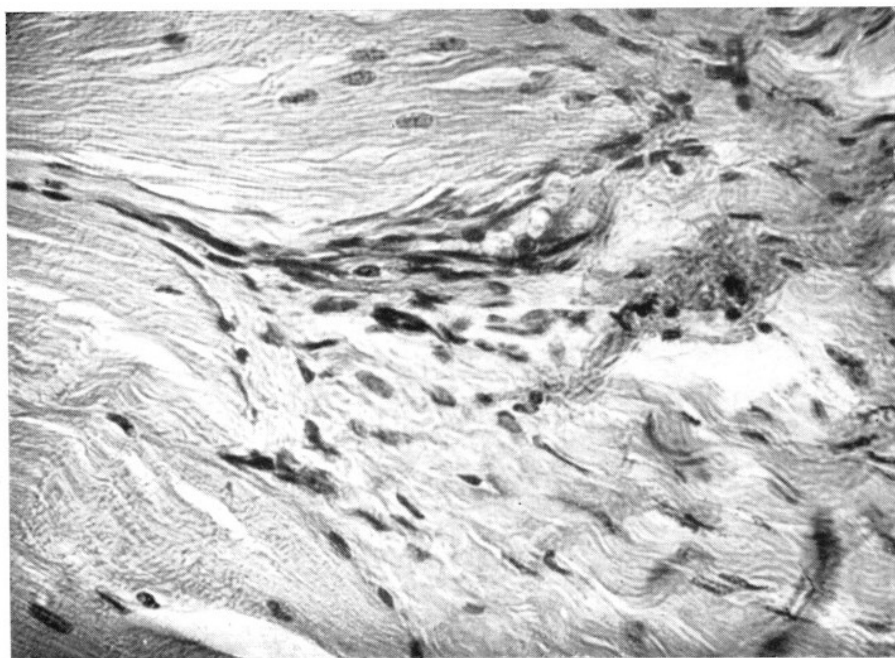


Fig. 30. - Coniglio trattato con DCA 100 mg + Cloruro d'etile per 20 giorni.

Tessuto muscolare. Il vaso al centro del preparato mostra alla sua periferia un addensamento di cellule connettivali di tipo fibroblastico e fibrocitico.

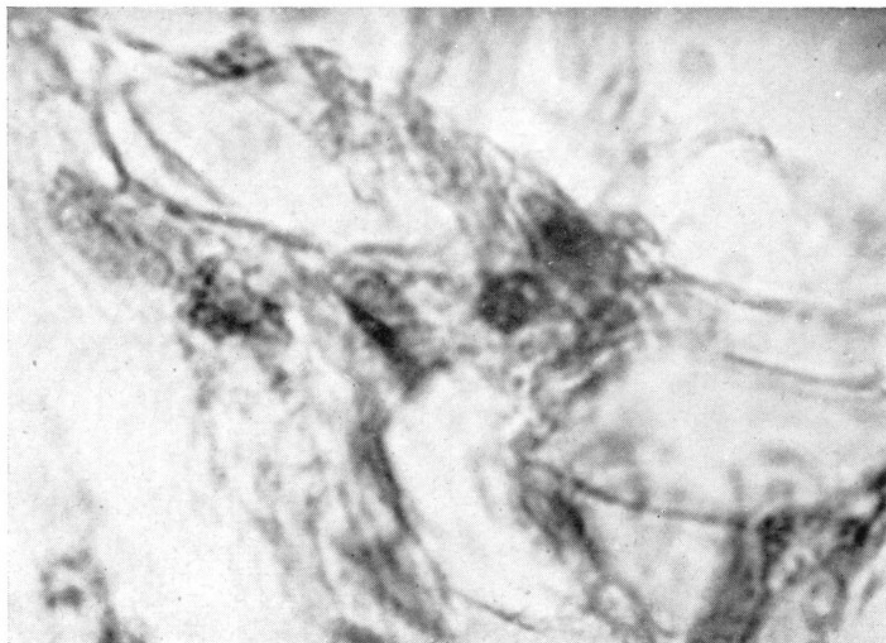


Fig. 31. - Coniglio trattato con DCA 100 mg + Cloruro d'etile per 20 giorni.
A maggiore ingrandimento si osserva un piccolo vaso con pareti edematose.

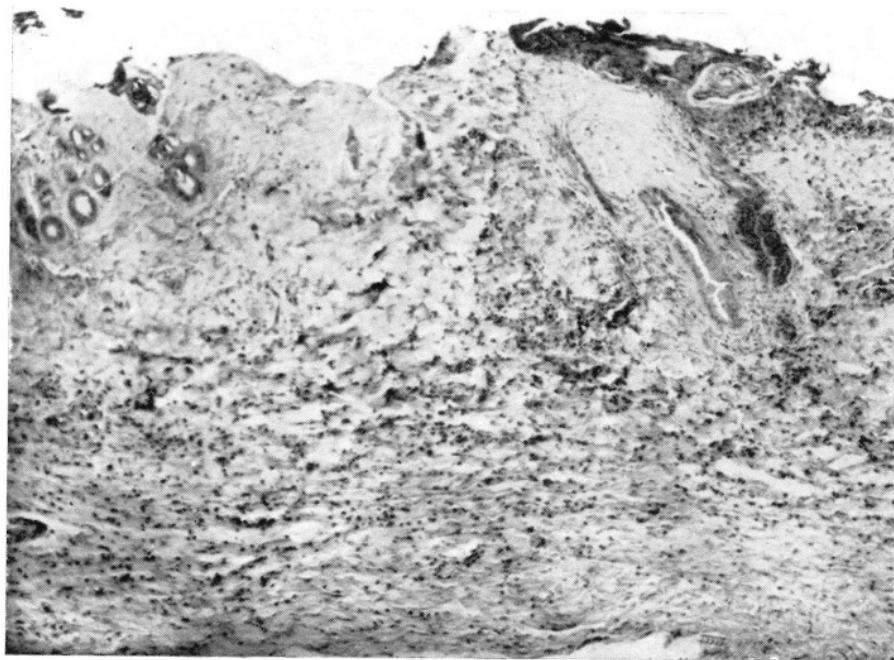


Fig. 32. - Coniglio sensibilizzato con 100 cc. di siero e reinoculato sulla coscia dopo 20 giorni.

Cute ulcerata con intensa infiltrazione del derma.

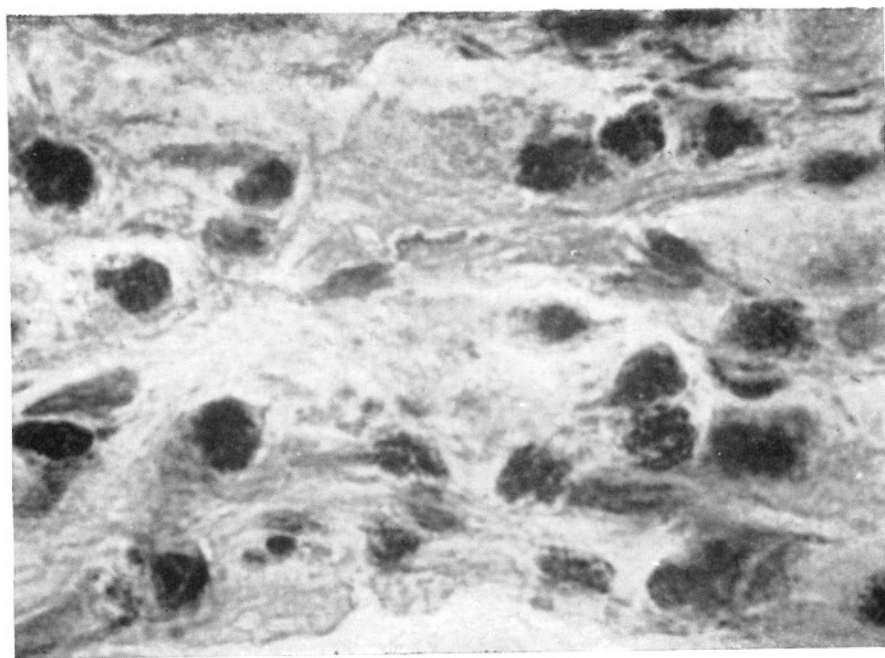


Fig. 33. - Coniglio sensibilizzato con 100 cc. di siero e reinoculato sulla coscia dopo 20 giorni.

Dettaglio della figura precedente: fra gli elementi infiltrativi si riconoscono in gran numero gli eosinofili.

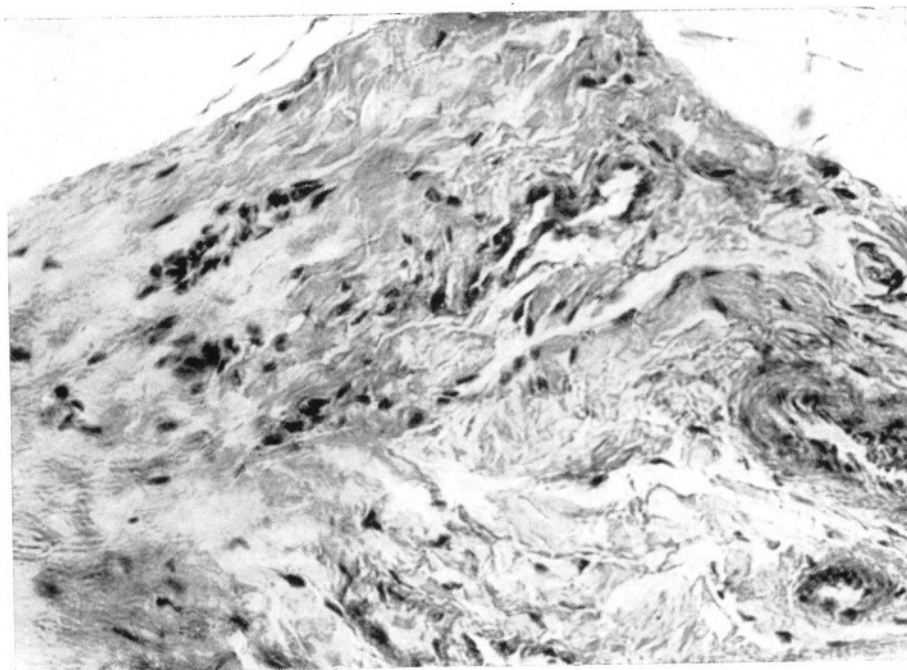


Fig. 34. - Coniglio sensibilizzato con 100 cc. di siero e reinoculato sulla coscia dopo 20 giorni.

Guaina connettivale con proliferazione istiocitaria in atteggiamento nodulare.

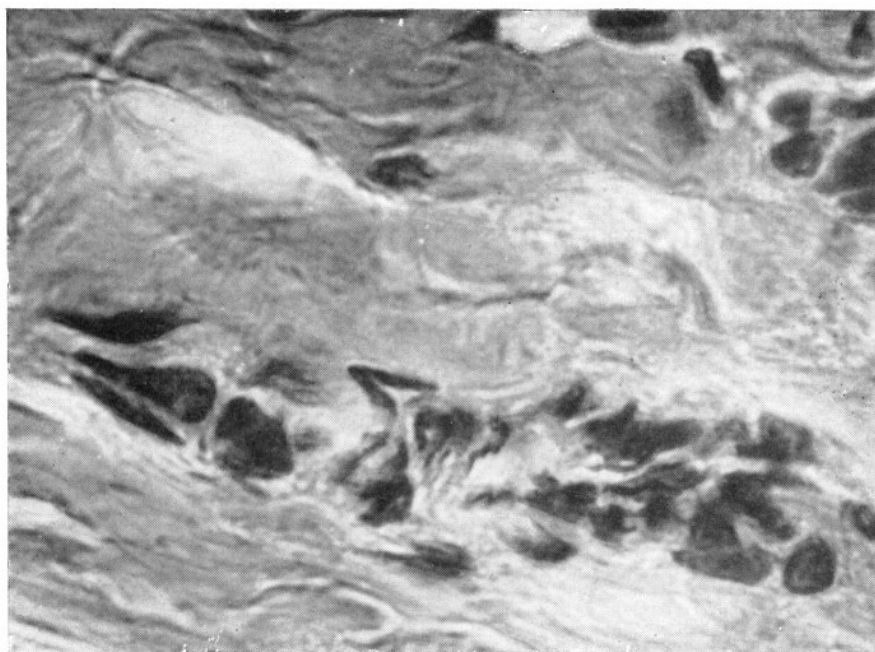


Fig. 35. - Coniglio sensibilizzato con 100 cc. di siero e reinoculato sulla coscia dopo 20 giorni.

Dettaglio della figura precedente: il nodulo appare costituito in prevalenza da cellule di tipo fibroblastico e fibrocitico.

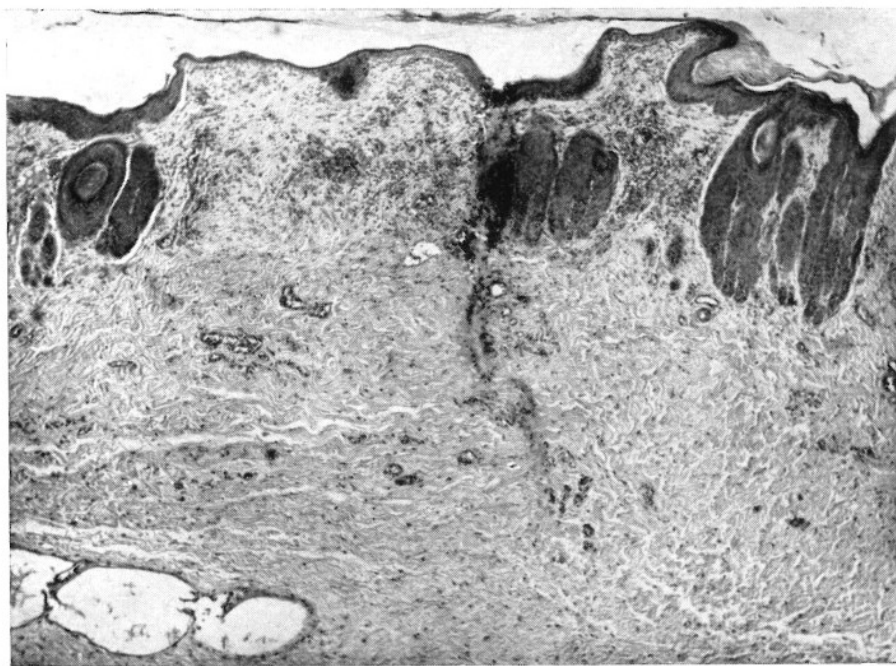


Fig. 36. - Coniglio trattato per 6 giorni con applicazioni di cloruro d'etile.

Cute congesta con stravasi emorragici.

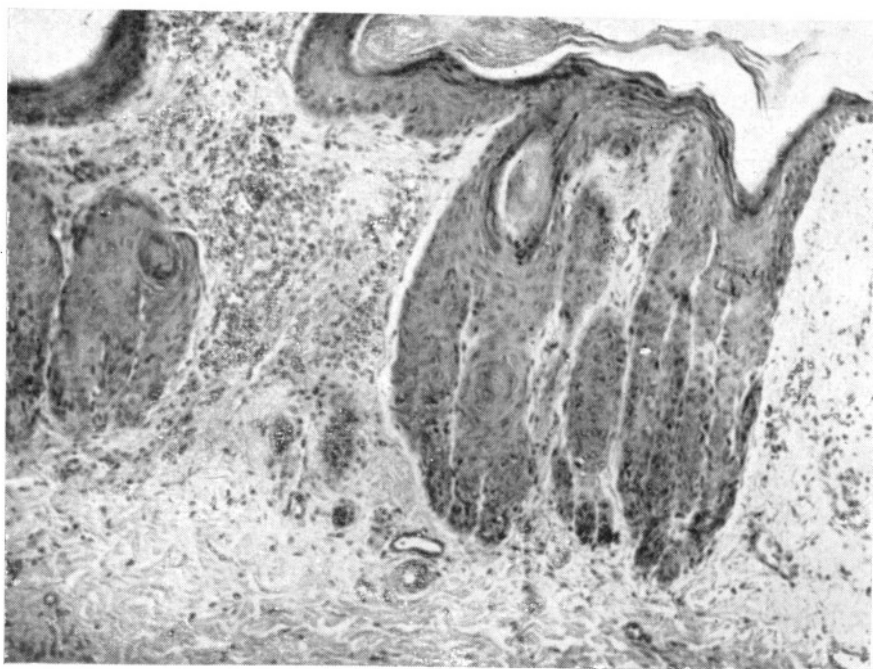


Fig. 37. - Coniglio trattato per 6 giorni con applicazioni di cloruro d'etile.

Dettaglio della figura precedente: congestione vasale nel derma con infiltrazione polinucleare in prevalenza eosinofila.

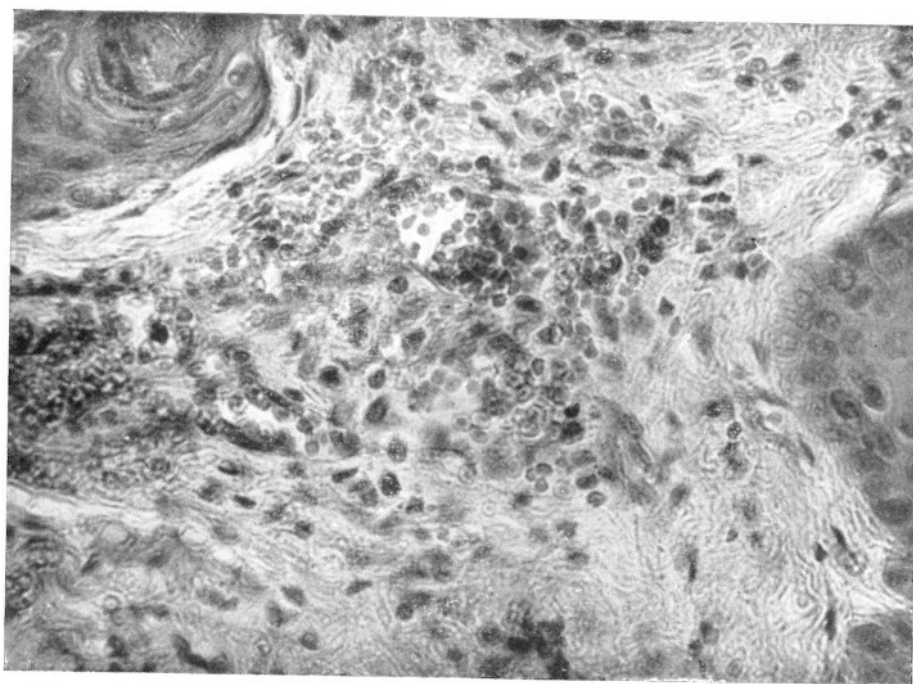


Fig. 38. - Coniglio trattato per 6 giorni con applicazioni di cloruro d'etile.

Altro dettaglio a maggiore ingrandimento: congestione e aree emorragiche nel connettivo infiltrato da numerosi eosinofili.

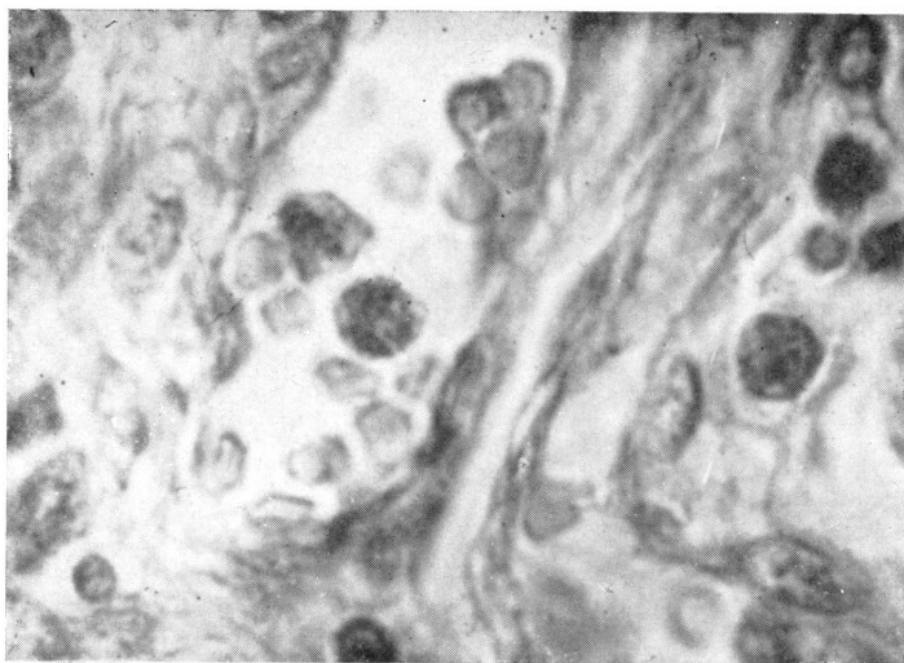


Fig. 39. - Coniglio trattato per 6 giorni con applicazioni di cloruro d'etile.

Dettaglio a ingrandimento ancora maggiore: spicca l'eosinofilia dei polinucleati presenti nel derma.

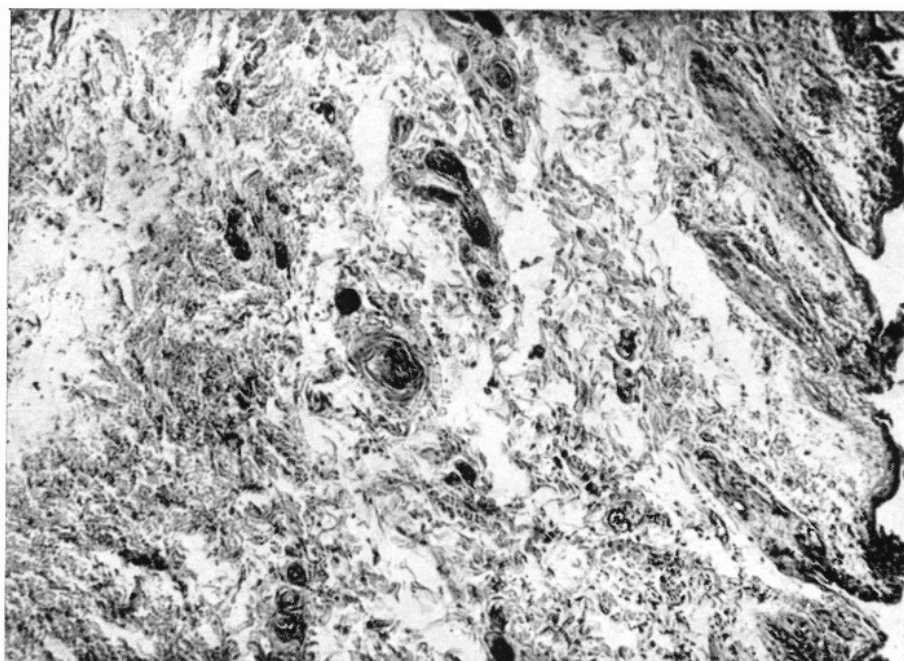


Fig. 40. - Coniglio trattato per 9 giorni con applicazioni di cloruro d'etile.

Necrosi degli strati cutanei superficiali.

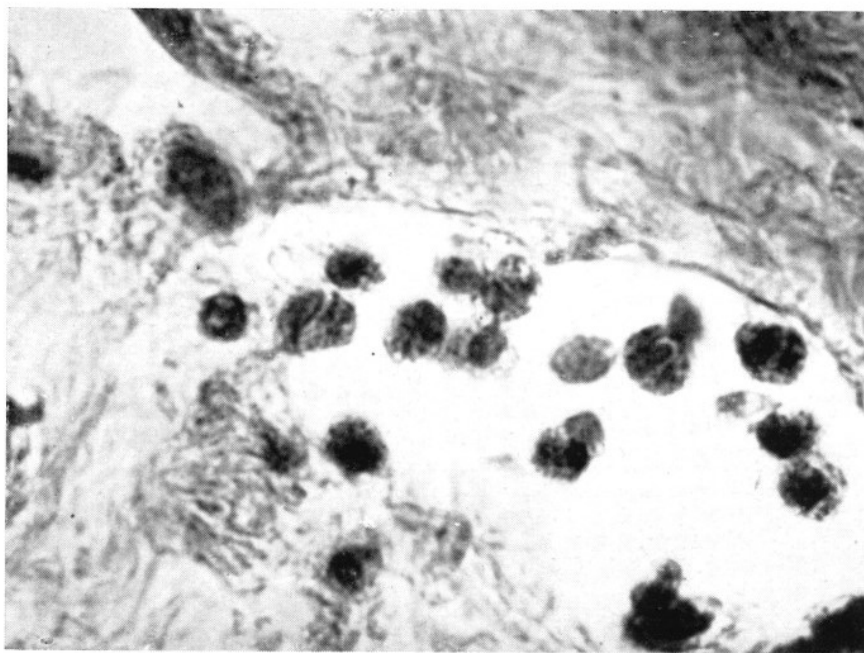


Fig. 41. - Coniglio trattato per 9 giorni con applicazioni di cloruro d'etile.

Dettaglio della figura precedente: nel derma si rilevano edema, e una ricca infiltrazione di elementi eosinofili.

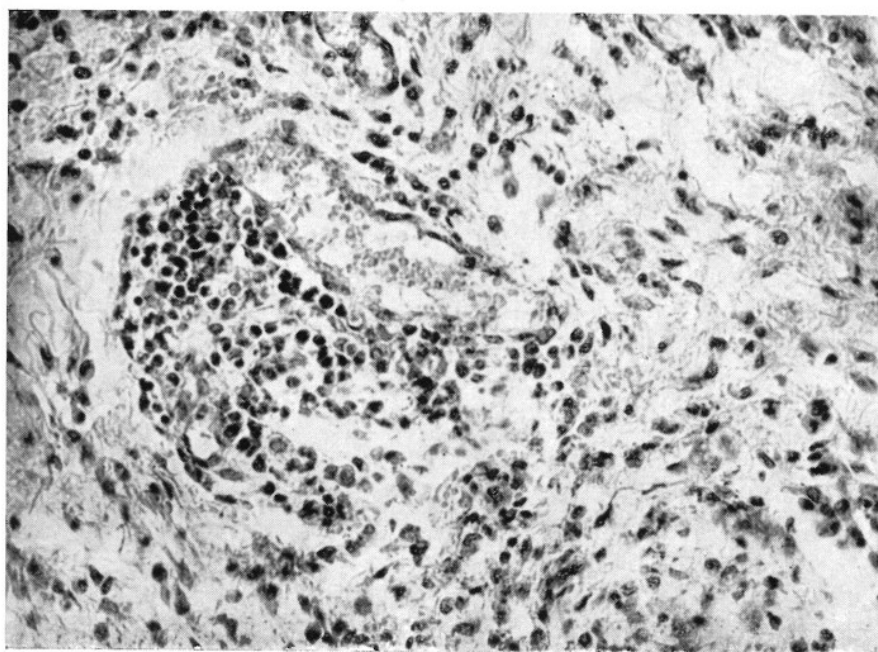


Fig. 42. - Coniglio trattato per 9 giorni con applicazioni di cloruro d'etile.

Reazione proliferativa fibroblastica intensa particolarmente evidente in sede perivasale.

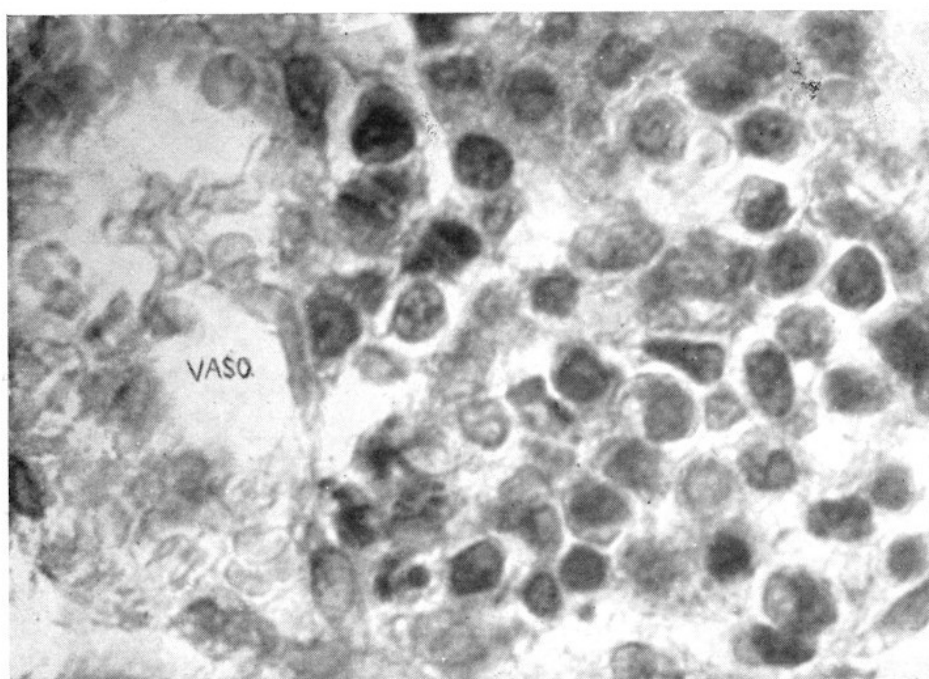


Fig. 43. - Coniglio trattato per 9 giorni con applicazioni di cloruro d'etile.

Dettaglio della figura precedente.

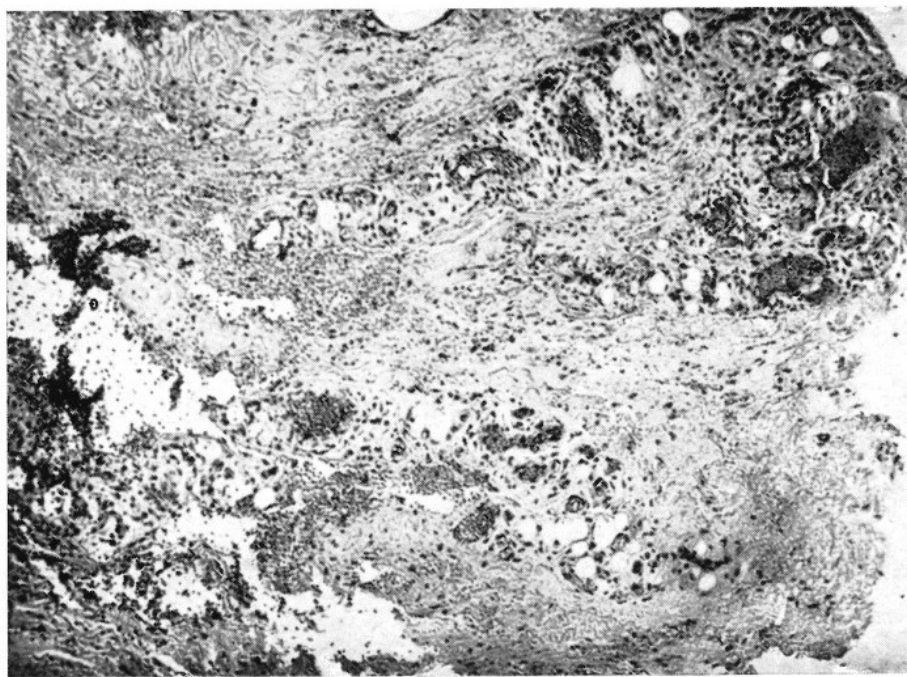


Fig. 44. - Nodulo fibrositico umano.

Tessuto connettivo intensamente edematoso; spiccano i vasi congesti con infiltrazione periparietale.

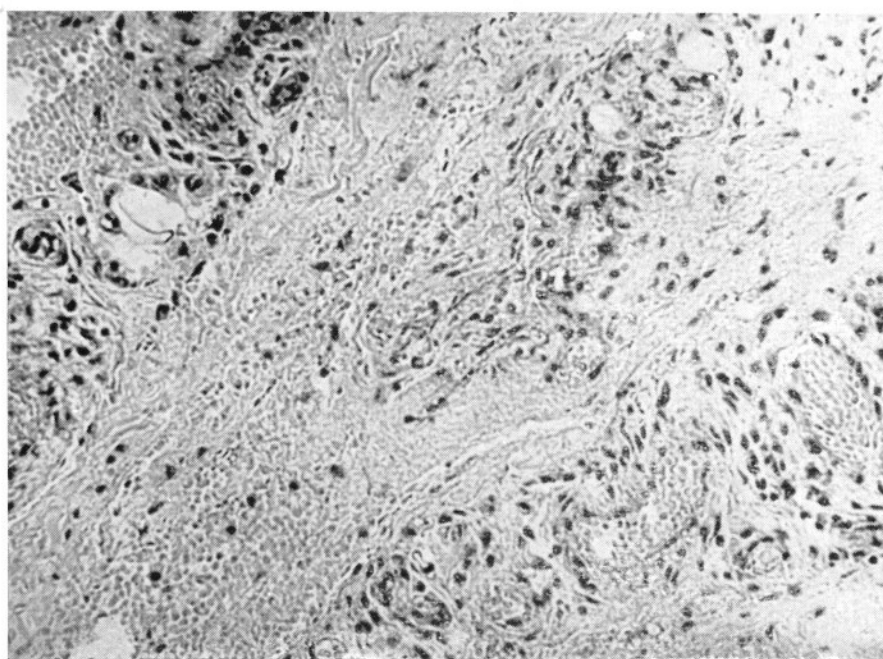


Fig. 45. - Nodulo fibrositico umano.

Dettaglio della figura precedente: si apprezzano più chiaramente l'edema del connettivo e la congestione vasale.

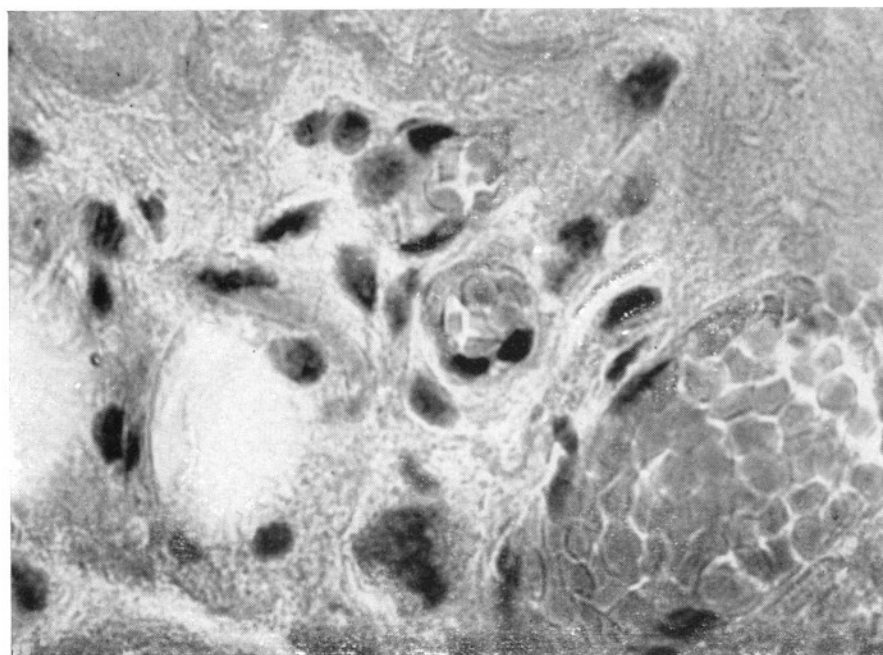


Fig. 46. - Nodulo fibrositico umano.

Dettaglio della figura precedente: l'edema ha dissociato minutamente le fibrille connettivali: parete vasale ispessita e edematosa, con infiltrazione circostante di cellule linfomonocitoidi.

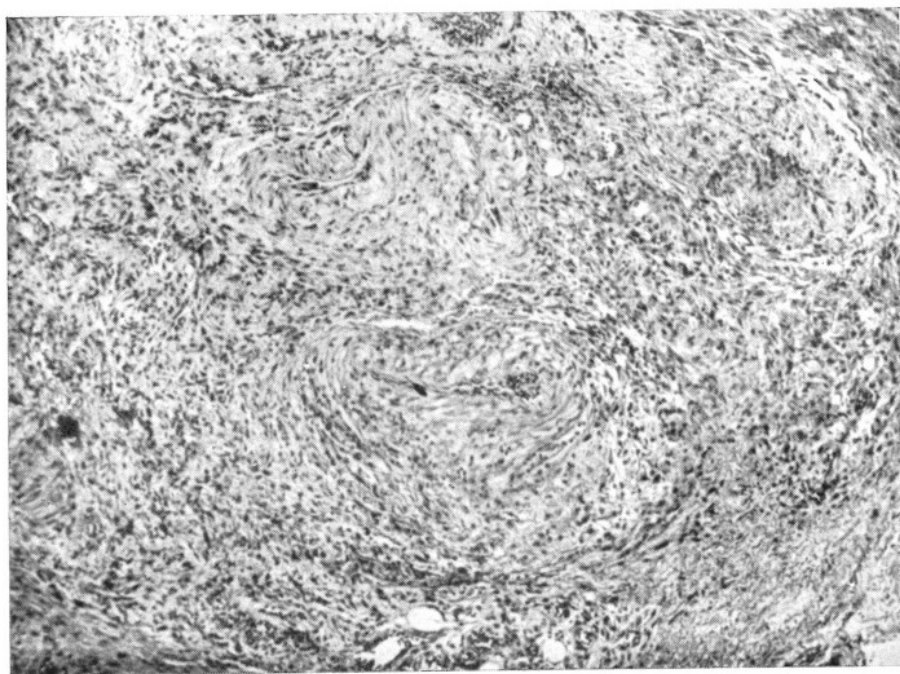


Fig. 47. - Nodulo fibrositico umano.

Il nodulo appare prevalentemente costituito da un connettivo collageno in preda alla sclerosi.

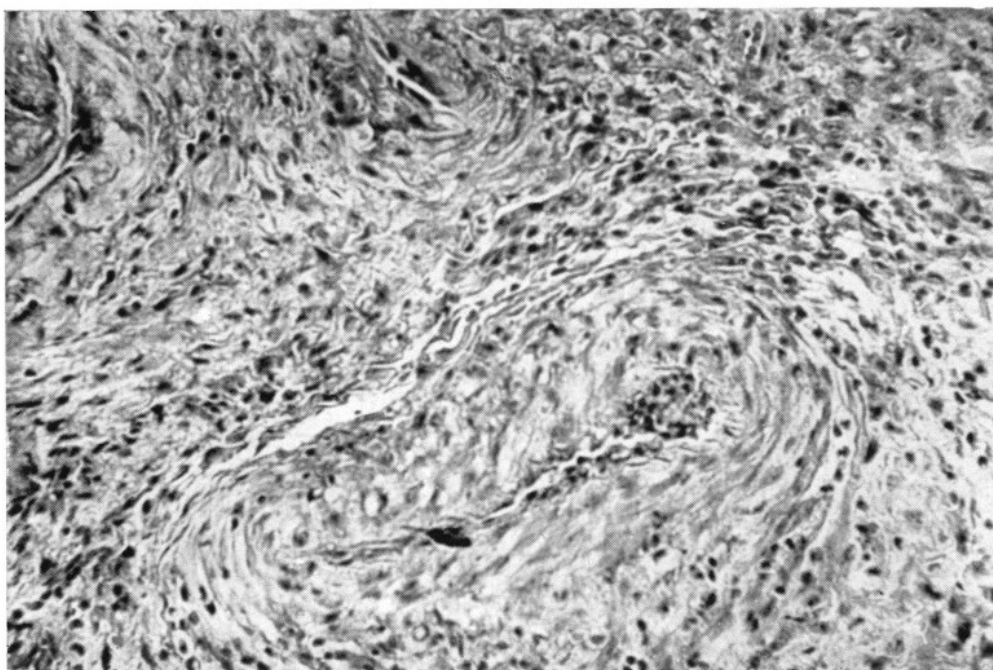


Fig. 48. - Nodulo fibrositico umano.

Dettaglio della figura precedente: si distinguono chiaramente i fibrociti commisti a grosse fibre collagene.

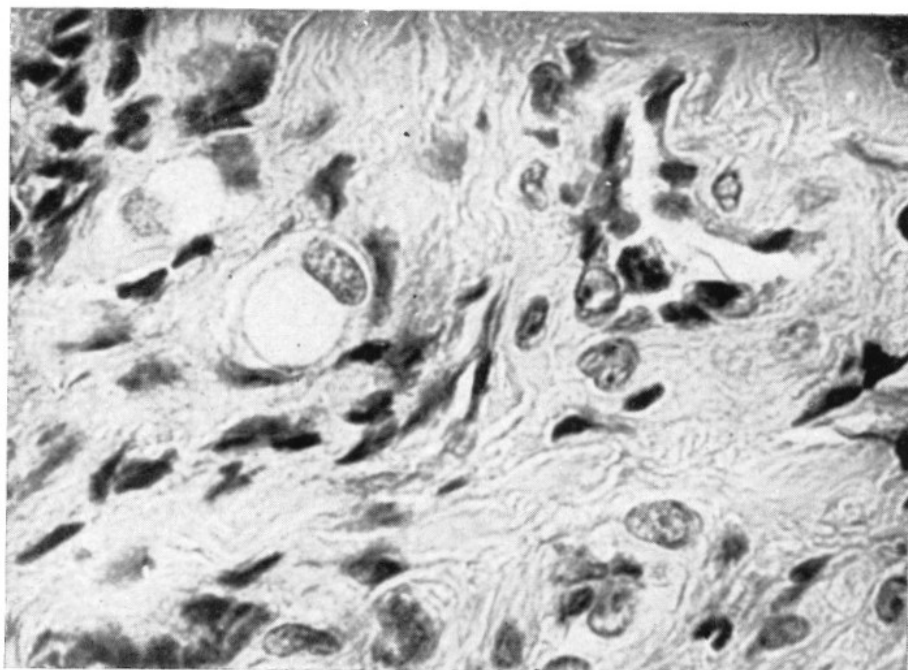


Fig. 49. - Nodulo fibrositico umano.

Dettaglio della figura precedente che mette in evidenza l'avanzata fibrosi.

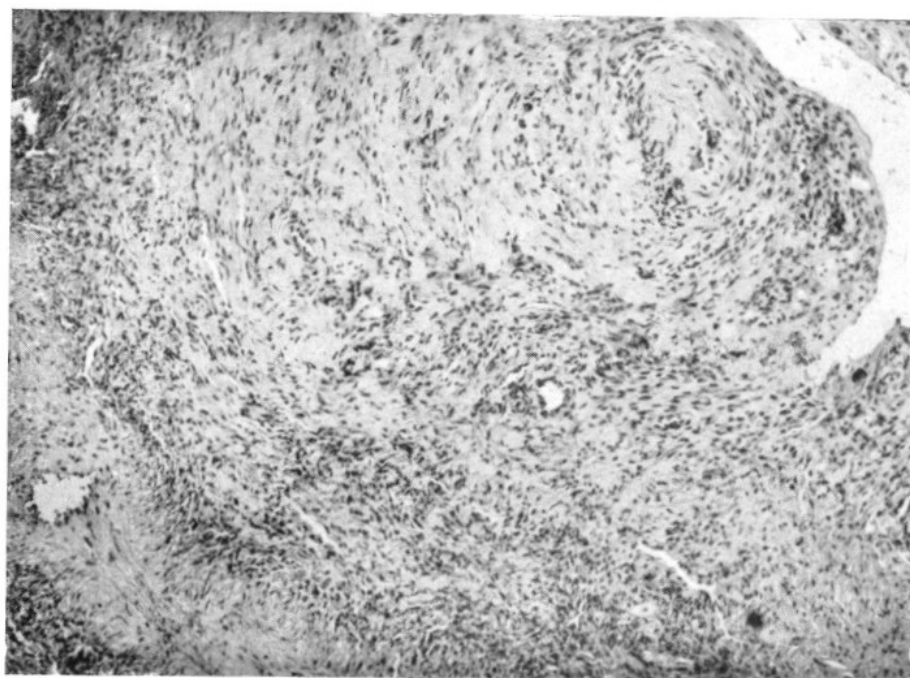


Fig. 50. - Nodulo fibrositico umano.

Area connettivale con fibrociti addensati.

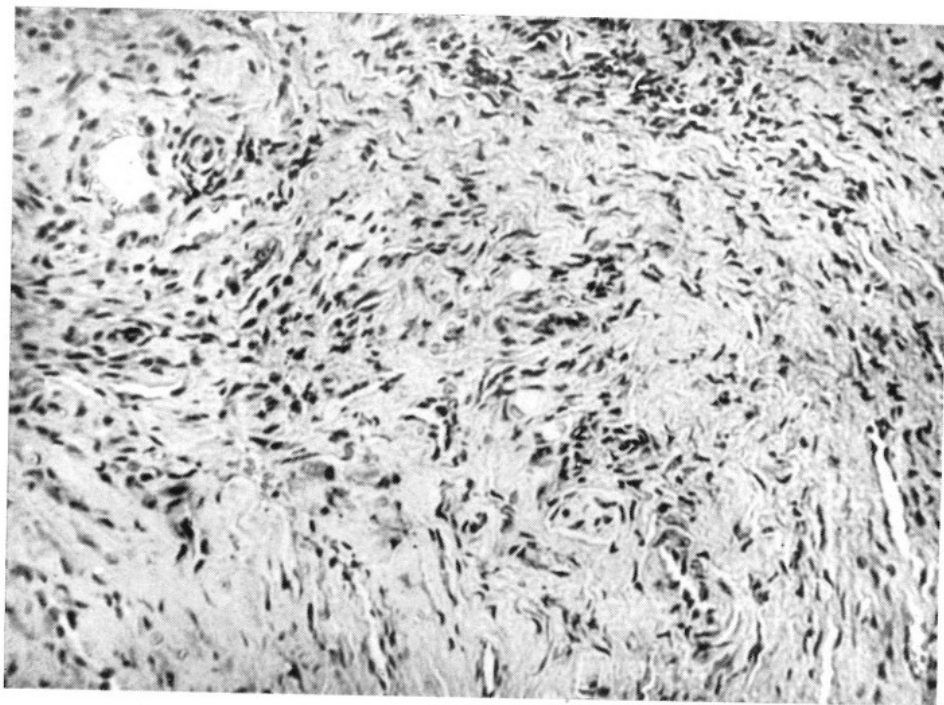


Fig. 51. - Nodulo fibrositico umano.

Dettaglio della figura precedente: si rinvencono sparsi alcuni focolai di edema.

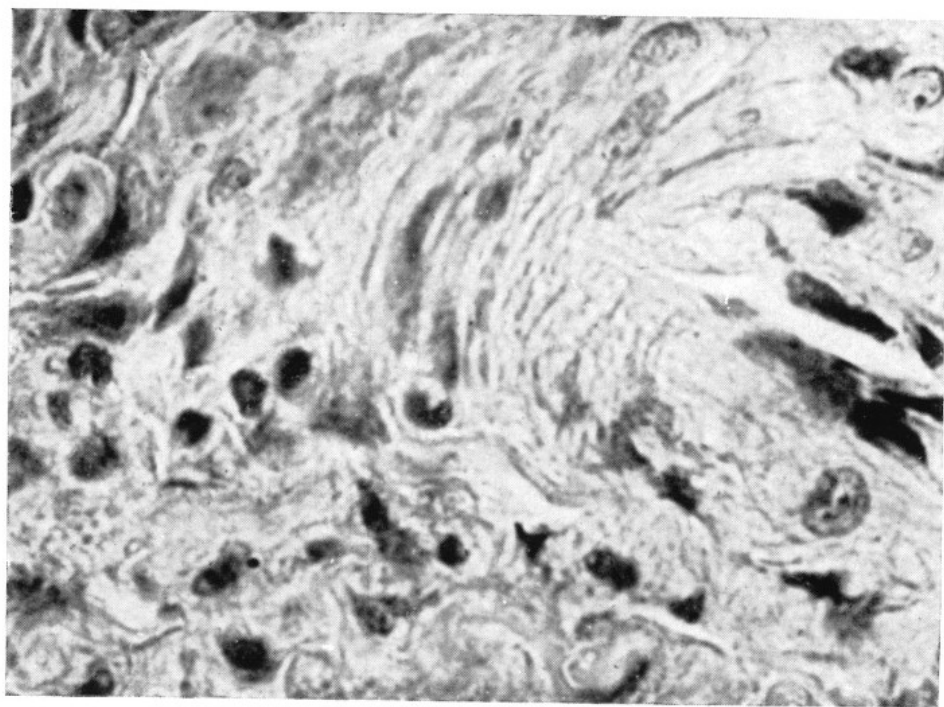


Fig. 52. - Nodulo fibrositico umano.

Dettaglio della figura precedente: nel connettivo edematoso spiccano accanto ai fibroblasti alcuni polinucleati e numerosi eosinofili.

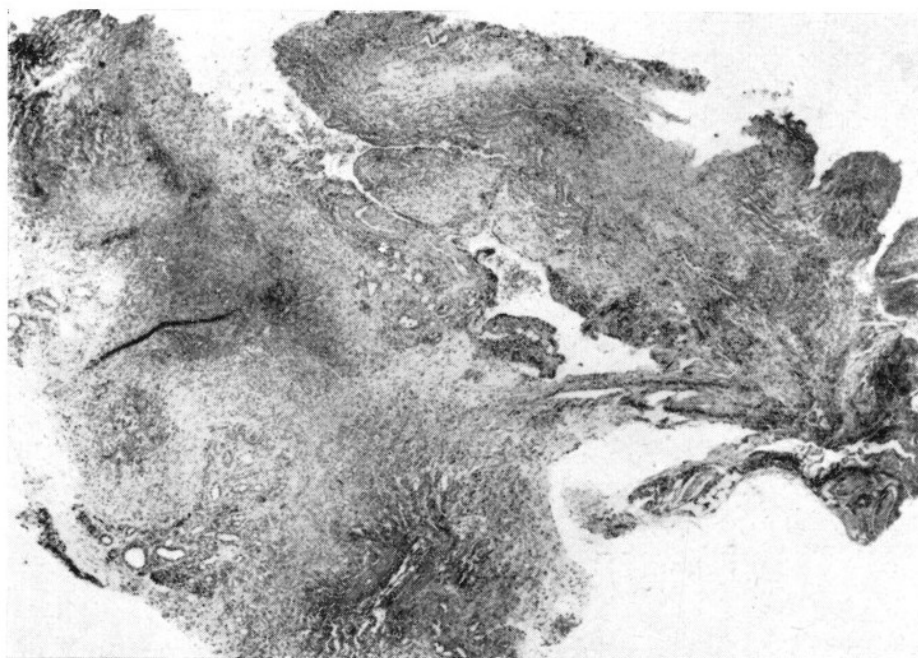


Fig. 53. - Nodulo reumatico umano.

A piccolo ingrandimento si osserva un tessuto connettivale con addensamenti nucleari di aspetto nodulare.

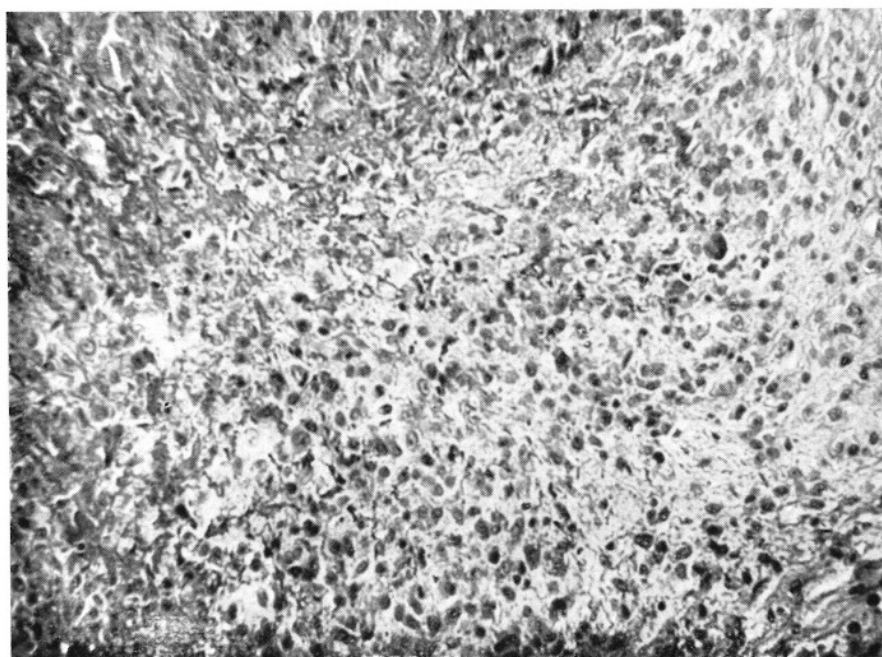


Fig. 54. - Nodulo reumatico umano.

A maggiore ingrandimento gli elementi cellulari risultano corrispondere in prevalenza a fibroblasti e fibrociti. Si osserva un particolare ispessimento dei fasci connettivali.

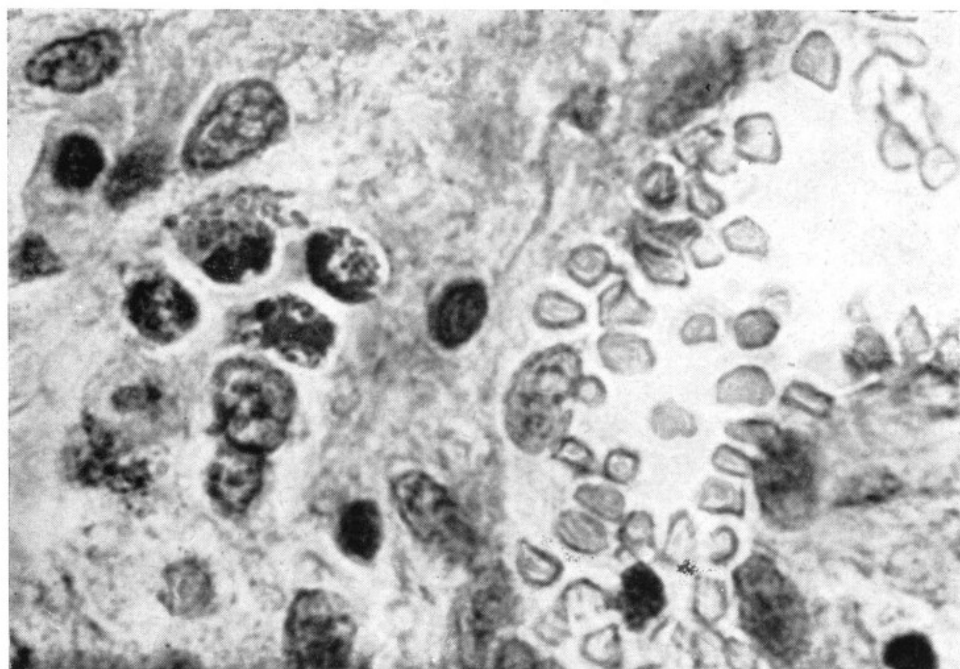


Fig. 55. - Nodulo reumatico umano.

In dettaglio si riconoscono numerosi eosinofili frammisti ai fibroblasti.

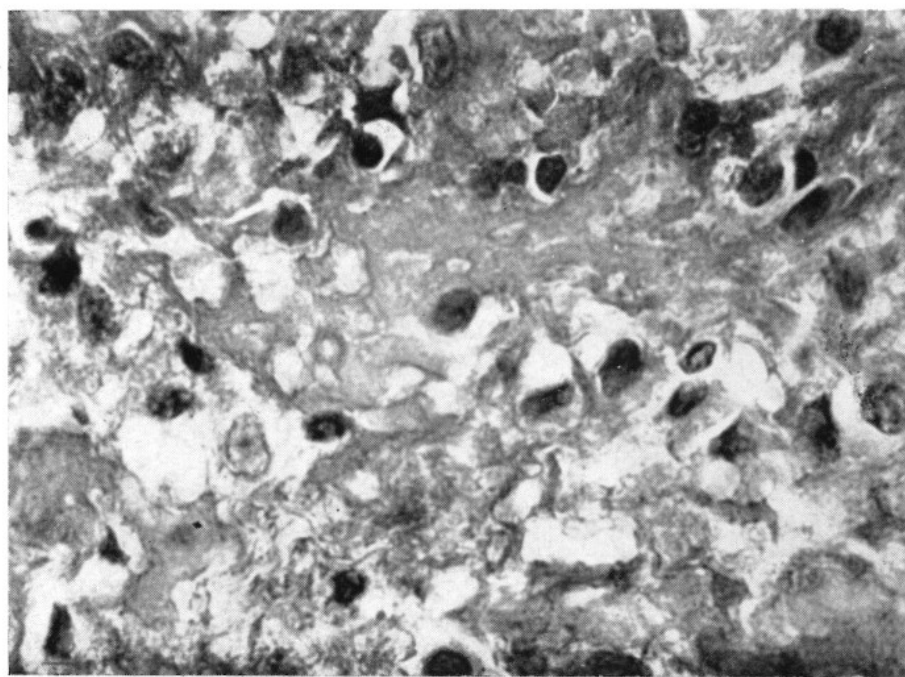


Fig. 56. - Nodulo reumatico umano.

In prossimità degli addensamenti cellulari prima descritti si riconoscono edema e lacune plasmorragiche.

del nodulo da noi esaminato per ultimo riproducono peraltro con sufficiente esattezza il quadro della flogosi reumatica: vedi il danno delle pareti vasali, l'aspetto istologico di degenerazione fibrinoide nell'ambito del collagene imbibito dal plasma, la diffusa infiltrazione eosinofila, il prevalere delle lesioni in prossimità dei vasi, l'atteggiamento nodulare della reazione fibroblastica. Torniamo a ripetere che una descrizione del nodulo fibrositico da noi osservato può tratteggiarsi con estrema chiarezza sulla falsariga della precedente elencazione. Dal che crediamo di dedurre, non già che le formazioni nodulari della fibrosite umana vadano costantemente identificate con noduli reumatici, ma solamente che l'istologia della fibrosite può, per quanto risulta dalle nostre osservazioni, coincidere con quella del reumatismo.

Argomentazioni d'interesse non scarso vengono poi a prospettarsi quando si considerino particolari aspetti clinici dell'affezione. Se nel gruppo eterogeneo dei sintomi morbosi che si usa denominare fibrositici si rivolge l'attenzione ai caratteri indicativi di una compromissione sistemica del connettivo affiorano spontanee le analogie con le malattie del collagene in genere e con le reumatiche in specie. In realtà non è sulla scorta di cognizioni anatomo-patologiche ampie nè sufficientemente documentate che ci è consentito di affrontare l'argomento su un piano di concreto realismo. Nondimeno è anche l'osservazione clinica che induce a riconoscere la difficoltà di mantenere separati dalle affezioni reumatiche propriamente dette la massima parte dei casi di fibrosite. E' assai indicativo che da molti autori si insista nel descrivere una fibrosite secondaria ad artropatie, la quale in definitiva, anche per nostra esperienza, corrisponde alla forma di riscontro più comune. Accade difatti che accanto ai casi nei quali la compromissione dei connettivi extra-articolari presenta un'evidenza e un'estensione del tutto subordinate a quelle delle manifestazioni artriche, ne esistono altri in cui queste ultime sono sfumate e non sempre obbiettivabili con esattezza, mentre al quadro clinico, peraltro dominato da una sintomatologia di tipo francamente fibrositico, viene impresso un particolare suggello dalla coesistenza di febbre, di una leucocitosi, di una eritrosedimentazione accelerata. In breve si vuole qui sottolineare l'importanza e la frequenza non trascurabili con cui è dato nella pratica corrente riscontrare esempi di artrite reumatoide atipica, che per la discretezza dei fenomeni articolari e l'esiguità di quelli generali passano facilmente sotto l'etichetta della fibrosite, e per i quali solo l'evoluzione può illuminare sulla natura reumatoide della malattia, come già hanno acutamente sostenuto ROPES e BAUER.

Se si sottopone poi ad analisi critica la fibrosite così detta secondaria a infezioni o più propriamente a malattie allergizzanti (le brucellosi, l'epatite epidemica, ecc.) appare verosimile invocare l'intervento di una sensi-

bilizzazione tissurale, di episodi di flogosi iperergica con localizzazioni di elezione, del tutto analoghi a quelli di natura reumatica. A idee consimili parrebbe ispirarsi COPEMAN quando considera il « myalgic spot » come il residuo di un processo infettivo acuto, ne identifica cioè l'essenza con una lesione flogistica attenuata o latente, passibile di riattivazione e di costituire la base per l'ulteriore sviluppo di un'affezione reumatica.

Va ancora ricordato che la clinica della fibrosite si è oggi amplificata fino a comprendere alcune entità morbose a carattere infettivo ed epidemico, che si manifestano con una compromissione più o meno acuta dell'apparato muscolo-tendineo, quali la febbre nodulare, la devil's grippe, la mialgia di Bornholm. L'interesse sembra risiedere nel loro substrato istologico, riconducibile a un processo di infiammazione sierosa di tipo iperergico, con fenomeni essudativi imponenti negli interstizi dei fasci muscolari e negli involucri delle fibre nervose e con costituzione di noduli il più spesso a evoluzione rapida, talora invece persistenti per lungo tempo. Si tratterebbe di dermatoneuromiositi in miniatura, legate a una presunta etiologia virale, eventualmente di forme di collegamento fra la fibrosite intesa nel senso classico e le malattie del collagene.

Infine per quei casi di sindromi ambigualmente denominate fibrositiche in cui il criterio clinico non consente analogie o raffronti con processi sistemici reumatici, quelli stessi cui COMROE ha dedicato uno schema di diagnosi differenziale con l'artrite reumatoide e dei quali è innegabile l'esistenza sebbene nella pratica siano riconoscibili in numero relativamente esiguo, per detti casi pensiamo siano da prendere in considerazione peculiari momenti patogenetici quali le ipertonie muscolari parziali oppure le ernie del tessuto grassoso secondo le vedute di COPEMAN.

Che la fibrosite sia spesso da identificare con una varietà atipica di artrite reumatoide o più estesamente con un'affezione di natura reumatica non è tesi che intendiamo prospettare unicamente sulla base dei postulati speculativi ora riportati; a sostenere tale asserto pensiamo possano concorrere le nostre ricerche sulla riproducibilità negli animali di alterazioni paragonabili a quelle della fibrosite umana. Sarebbe inopportuno qui riprodurre gli argomenti che limitano e condizionano le possibilità di confronti fra le risultanze sperimentali e i dati della patologia spontanea ma è pur necessario ricordare che con grande frequenza i contributi dell'esperimento sono valsi se non a definire con completezza almeno a illuminare determinati quesiti clinico-biologici. Ed è stato scritto che tanto più espressivo e importante è il significato dell'indagine sperimentale quando quest'ultima sia collegata ai rilievi dell'osservazione clinica (KLEMPERER).

Ci è dunque riuscito a mezzo di stimolazioni di varia natura di pro-

vocare una reazione essudativo-proliferativa a livello delle strutture connettivali superficiali e profonde degli arti del coniglio. Si è già detto del valore da attribuire a tale quadro reattivo; rimane da stabilire in quali termini e in quale misura vada formulato un riferimento alle lesioni istologiche proprie della fibrosite.

A un'analisi dettagliata i costituenti del quadro microscopico da noi osservato concordano con la descrizione fornita per la malattia umana da STOCKMAN e da SLOCUMB: essudazione plasmatica, infiltrazione cellulare, proliferazione fibroblastica con tendenza all'addensamento nodulare. E' ovvio che questo non ci autorizzi ad affermare di aver riprodotto il nodulo fibrositico nè che il nodulo sperimentale sia senz'altro sovrapponibile a quello spontaneo. Ma limitandoci con obbiettività al solo rilievo dei fatti, motivi assai suggestivi si trovano riassunti nelle caratteristiche morfologiche, correttamente inquadrabili fra quelle di una flogosi iperergica, e soprattutto nelle modalità tecniche di provocazione. A parte la diversità delle metodiche impiegate, si è dimostrata l'efficacia delle perfrigerazioni nel facilitare la comparsa, nell'accentuare l'intensità ed anche nel provocare da sole l'insorgenza di una reazione di tipo « fibrositico », analogamente a quanto si afferma accadere per l'uomo. Degno di rilievo è inoltre il carattere sistemico della reazione ora detta, dimostrabile nell'ambito di tessuti notevolmente diversi nel senso sia strutturale che topografico: derma, ipoderma, sepimenti muscolari, membrana sinoviale. C'è da aggiungere che nonostante l'entità e l'estensione notevoli del processo reattivo non si è avuto occasione di osservare formazioni nodulari apprezzabili macroscopicamente; una spiegazione può eventualmente ricercarsi nella breve durata del trattamento e nelle peculiari condizioni di reagibilità degli animali, vale a dire nelle differenze di specie. Un tema di ricerca che difficoltà di ordine contingente non ci hanno consentito di svolgere ma di cui è evidente l'interesse nei riguardi di un'interpretazione dei nostri risultati, ci era offerto dallo studio dell'eliminazione urinaria di corticoidi, importante per stabilire l'entità della risposta surrenalica di fronte ai vari stress: lo shock anafilattico, il DCA a dosi tossiche, il freddo.

Il nostro tentativo di riprodurre nell'animale le alterazioni della fibrosite umana è basato sugli stessi presupposti che hanno indotto KLINGE a istituire confronti fra l'istologia del reumatismo e quella dell'ipersensibilità e che hanno guidato SELYE nella provocazione di artriti a mezzo di un trattamento ormonale. Abbiamo ricordato che un quadro di reazione fibroblastica a localizzazione abarticolare è stato illustrato anche da SELYE, SILVESTER, HALL e LEBLOND ⁽⁶⁵⁾ come risultato della somministrazione di DCA; ricordiamo come pure MORE e McLEAN ⁽⁸⁸⁾ abbiano osservato in corso di sensibilizzazione serica una flogosi zonale di tipo essudativo e

proliferativo negli interstizi delle fibre muscolari degenerate, ossia un processo analogo a quello da noi descritto in identiche condizioni di esperimento.

Qui si riaffaccia la questione ancora insoluta se sia possibile o meno stabilire la genesi di una lesione morbosa in base alle sue sole caratteristiche morfologiche, giacchè, come dice anche DUFF (⁸⁹), alterazioni dello stesso tipo possono conseguire all'intervento di condizioni e di agenti morbigeni straordinariamente disparati. E' un problema che investe attualmente l'intera concezione delle malattie del collagene su cui così si esprime KLEMPERER (⁹⁰): « Un'apparente somiglianza del quadro istologico non significa identità delle lesioni tissurali e neppure identità della loro patogenesi. I disordini morfologici non sono che un aspetto esteriore di processi patologici la cui sede e natura permangono oscure ».

Vogliamo infine ricordare che anche KERSLEY accenna ai concetti da noi svolti all'ultimo capoverso della sua recente classificazione della fibrosite:

- gruppo psicosomatico;
- probabili ernie del tessuto grassoso;
- spasmi muscolari da sforzo;
- gruppo « possibly more allied to the collagen diseases ».

Roma - Istituto Superiore di Sanità - Istituto di Semeiotica Medica dell'Università di Roma, 31 dicembre 1950.

B I B L I O G R A F I A

- (¹) HENCH P. S., BAUER W., BOLAND E. V., CRAIN D. C., FREYBERG R. H., GRAHAM W., HOLBROOK W. P., LOCKIE L. M., McEWEN C., ROSENBERG E. F., STECHER R. M.: Rheumatism and arthritis: Review of American and English Literature of Recent Years (Ninth Rheumatism Review), Ann. Int. Med., 1948, 32, 66-168, 309-451.
- (²) ELLMAN P., SAVAGE O. A., WITTKOWER E., RODGER T. F.: Fibrositis: a biographical study of fifty civilian and military cases, from the rheumatic unit, St. Stephen's Hospital (London County Council), and a military hospital, Ann. Rheumat. Dis., 1942, 3, 56-76.
- (³) GRAHAM W.: *Fibrositis* - in COMROE, B. I.: *Arthritis and Allied Conditions* - Philadelphia: Lea 1949.
- (⁴) COLLINS D. H.: Fibrositis and infection, Ann. Rheumat. Dis., 1940, 2, 114-126.
- (⁵) TEGNER W.: Fibrositis, Practitioner, 1946, 157, 446-454.
- (⁶) SLOBE F. W.: Reflex phenomena in arm secondary to fibromyositis of shoulder girdle and back, Proc. Interst. Postgrad. Med. Assoc. North. Am., 1945, 236-239.
- (⁷) TURNER R.: Treatment of fibrositis by local injection, Jr. Roy. Army Med. Corps, 1942, 78, 77-85.
- (⁸) KRUSEN F. H.: Physical therapeutic management of fibrositis, Med. Clin. North Am., 1943, 27, 903-912.

- (⁹) WINTER Z.: Referred pain in fibrositis, *Med. Rec.*, 1944, 157, 34-37.
- (¹⁰) HARMAN J. B.: Fibrositis and pain, *Ann. Rheumat. Dis.* 1940, 2, 101-107.
- (¹¹) GUTSTEIN R. R.: The rôle of abdominal fibrositis in functional indigestion, *Mississippi Valley Med. Jr.*, 1944, 66, 114-118; 122-124.
- (¹²) HARVEY R. S.: Fibrositis of the rectus abdominis muscles causing dyspepsia, *Brit. Med. Jr.* 1944, 2, 114.
- (¹³) SLOT G.: Fibrositis among industrial workers, *Ann. Rheumat. Dis.*, 1940, 2, 134-140.
- (¹⁴) DIXON R. H.: Fibrositis (misdiagnoses), *Med. Press*, 1944, 212, 172-173.
- (¹⁵) KELLY M.: Periarticular fibrositis of the knee and the value of local analgesia, *Med. Jr. Australia*, 1944, 1, 286-289.
- (¹⁶) PENNINGTON D.: The fibrositic headache, *Brit. Jr. Phys. Med.*, 1941, 4, 159-162.
- (¹⁷) MOYNAHAN E. J., NICHOLSON, E. S.: Value of procaine infiltration in the diagnosis and treatment of fibrositis, *Brit. Med. Jr.*, 1942, 1, 65-68.
- (¹⁸) WILLIAMS H. L.: The syndrome of physical or intrinsic allergy of the head; myalgia of the head (sinus headache), *Proc. Staff Meet. Mayo Clin.*, 1945, 20, 177-183.
- (¹⁹) SÉRANE J.: La migraine par cellulite de la nuque, *Presse Méd.*, 1950, 58, 482-483.
- (²⁰) KELLY M.: Headaches, traumatic and rheumatic: the cervical somatic lesion, *Med. Jr. Australia*, 1942, 2, 479-483.
- (²¹) KELLY M.: Lumbago and abdominal pain, *Med. Jr. Australia*, 1942, 1, 311-317.
- (²²) SLOBE F. W.: The dorso-lumbar syndrome with special reference to referred pain, *Illinois Med. Jr.*, 1941, 80, 332-336.
- (²³) SAVAGE O.: Observations on rheumatic diseases under war conditions, *Ann. Rheumat. Dis.*, 1941, 2, 211-215.
- (²⁴) HOPKINS F.: Myositis in chronic rheumatism and chronic gout, *Virginia Med. Monthly*, 1945, 72, 261-262.
- (²⁵) BUCKLEY, C. W.: Nerve symptoms in vertebral rheumatism, *Ann. Rheumat. Dis.*, 1945, 4, 54-56.
- (²⁶) STOCKMAN R.: The treatment of sciatica, brachialgia, and occipital headache, *Ann. Rheumat. Dis.*, 1940, 2, 77-82.
- (²⁷) JACKSON W. P. U.: Differential diagnosis of chronic sciatic pain: a note, with a short analysis of 100 recent cases, *Brit. Med. Jr.*, 1943, 2, 776-778.
- (²⁸) KELLY M.: Pain in the chest: observations on the use of local anaesthesia in its investigation and treatment, *Med. Jr. Australia*, 1944, 1, 4-7.
- (²⁹) SWETT P. P.: Fibrositis, *Trans. New England Surg. Soc.*, 1941, 24, 162-182.
- (³⁰) COPEMAN W. S. C., PUGH L. G. C.: Effects of artificial dehydration in rheumatism, *Lancet*, 1945, 2, 553-555.
- (³¹) GORDON R. G.: Nature of fibrositis and influence of psychological states upon it, *Ann. Rheumat. Dis.*, 1940, 2, 89-100.
- (³²) COPEMAN W. S. C.: A clinical contribution to the study of the aetiology of the fibrositic nodule, *Ann. Rheumat. Dis.*, 1943, 3, 222-226.
- (³³) GRABER-DUVERNAY J.: Le diagnostic pratique de la cellulite, *Rheumatologie*, 1949, 3, 98-99.
- (³⁴) RACE J.: Laboratory findings in fibrositis, *Ann. Rheumat. Dis.*, 1940, 2, 127-133.
- (³⁵) BROCHNER-MORTENSEN K., CLEMMESSEN S.: Creatinuria in patients with palpable muscle affections (myosis), *Acta Med. Scandinav.*, 1941, 106, 540-556.
- (³⁶) ELLIOTT F. A.: Tender muscles in sciatica: electromyographic studies, *Lancet*, 1944, 1, 47-49.
- (³⁷) MESTER A. J.: Blood plasma fibrinogen in rheumatic and non-rheumatic conditions, *Ann. Rheumat. Dis.*, 1945, 4, 57-59.

- (38) FREYBERG R. H.: Joint pain: considerations of anatomic and physiologic basis, pathogenesis and diagnostic significance, *Clinics*, 1944, 2, 1586-1619.
- (39) SLOCUMB C. H.: Fibrositis, *Clinics*, 1943, 2, 169-178.
- (40) TEGNER W.: Fibrositis, *Practitioner*, 1946, 157, 446-454.
- (41) STEINBERG C. L.: The tocopherols (vitamin E) in the treatment of primary fibrositis, *Ann. Int. Med.*, 1943, 19, 136-139.
- (42) COPEMAN W. S. C., ACKERMAN W. L.: Fibrositis of the back, *Quart. Jr. Med.*, 1944, 13, 37-51. Edema or herniations of fat lobules as a cause of lumbar and gluteal « fibrositis », *Arch. Int. Med.*, 1947, 79, 22-35.
- (43) ELLIOTT F. A.: Aspect of « fibrositis », *Ann. Rheumat. Dis.*, 1944, 4, 22-25.
- (44) KELLY M.: The nature of fibrositis. I. The myalgic lesion and its secondary effects: a reflex theory, *Ann. Rheumat. Dis.*, 1945, 5, 1-7.
- (45) CECONI A.: Reumatismo muscolare, *La Medicina Internazionale*, 1934, 9, 387-396.
- (46) SAVAGE O.: Management of rheumatic disease in the forces, *Brit. Med. Jr.*, 1942, 2, 336-338.
- (47) HUTCHISON J. H.: Non-articular rheumatism in the army-symptomatology, aetiology, treatment, *Glasgow Med. Jr.*, 1942, 19, 33-42.
- (48) COPEMAN W. S. C.: Aetiology of the fibrositic nodule: a clinical contribution, *Brit. Med. Jr.*, 1943, 2, 263-264.
- (49) TARNOPOLSKI S., COSTA A.: Fiebre nodulare fibrositica, *Prensa med.*, 1950, 24, 1640-1642.
- (50) GOOD M.: Traumatic myalgias, *Practitioner*, 1942, 148, 236-240.
- (51) CUTNER M.: « Queue-itis » a fibrositic syndrome symptomatic of present day conditions, *Brit. Jr. Phy. Med.*, 1945, 8, 83-84.
- (52) SCHMIDT L.: Rheumatism and industry: the miners'share, *Brit. Jr. Phys. Med.*, 1942, 5, 145-148.
- (53) KELLY M.: Fibrositis and reality, *Ann. Rheumat. Dis.*, 1944, 4, 46-49.
- (54) HALLIDAY J. L.: Psychosomatic medicine and the rheumatism problem, *Practitioner*, 1944, 152, 6-15.
- (55) HENCH P. S., BOLAND E. W.: The management of chronic arthritis and other rheumatic diseases among soldiers of the United States Army, *Ann. Int. Med.*, 1946, 24, 808-825; *Ann. Rheumat. Dis.*, 1946, 5, 106-114.
- (56) DONIO D. A.: Fibrositis, *Jr. Am. Inst. Homeop.*, 1945, 38, 3-6.
- (57) HARRISON T. R.: Some puzzling aspects of pain in the chest, *Jr. Am. Med. Assoc.*, 1942, 120, 519-525.
- (58) TYLER A. F.: Fibrositis, *Nebraska Med. Jr.*, 1943, 28, 13-14.
- (59) SLOCUMB C. H.: Differential diagnosis of periarticular fibrositis and arthritis, *Ann. Rheumat. Dis.*, 1940, 2, 108-113.
- (60) ROPES M. W., BAUER W.: Rheumatoid arthritis: its varied clinical manifestations, *New Eng. Jr. Med.*, 1945, 233, 592-596; 618-623.
- (61) CYRIAX J.: Fibrositis, *Brit. Med. Jr.*, 1948, 112, 251-255.
- (62) DALLY J. F. H.: The nature and treatment of non-articular rheumatism, *Brit. Jr. Phys. Med.*, 1941, 4, 137-140; 162-165.
- (63) KERSLEY J. D.: *The Rheumatic Diseases*. London: Heinemann 1950.
- (64) RICH A. R., GREGORY J. E.: Experimental evidence that lesions with the basic characteristics of rheumatic carditis can result from anaphylactic hypersensitivity, *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 1943, 73, 239-264. The experimental demonstration that periarthritis nodosa is a manifestation of hypersensitivity, *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 1943, 72, 65-88. Further experimental cardiac lesions of the rheumatic type produ-

- ced by anaphylactic hypersensitivity, Bull. Johns Hopkins Hosp., 1944, 75, 115-134. The experimental production of anaphylactic pulmonary lesions with the basic characteristics of rheumatic pneumonitis, Bull. Johns Hopkins Hosp., 1946, 78, 10-12. Experimental anaphylactic lesions of the coronary arteries of the «sclerotic» type, commonly associated with rheumatic fever and disseminated lupus erythematosus, Bull. Johns Hopkins Hosp., 1947, 81, 312-324.
- (65) SELYE H., SYLVESTER O., HALL C. E., LEBLOND C. P.: Hormonal production of arthritis, Jr. Am. Med. Ass., 1944, 124, 202-207.
- (66) KNEPPER R., WAALER G.: Hyperergische Arteritis der Kranz- und Lungengefäße bei funktioneller Belastung, Virchows Arch. f. path. Anat., 1934, 297, 287-594.
- (67) KLINGE F.: Die Eiweissüberempfindlichkeit (Gewebsanaphylaxie) der Gelenke. Experimentelle pathologisch-anatomische Studie zur Pathogenese der Gelenkrheumatismus, Beitr. z. path. Anat. u. z. allg. Path., 1929-1930, 83, 185-216.
- (68) LUGHERINI T., PALA A.: Mioendocardite allergica sperimentale, Rendic. Ist. Sup. San., 1948, 9, 303-332.
- (69) BLACK-SCHAFER, B.: Pathology of anaphylaxis due to sulfonamide drugs, Arch. Path., 1945, 39, 301-314.
- (70) MORE R. H., McMILLAN G. C., DUFF G. L.: The pathology of sulfonamide allergy in man, Am. Jr. Path. 1946, 22, 703-735.
- (71) CLARK E., KAPLAN B. I.: Endocardial, arterial and other mesenchymal alterations associated with serum diseases in man, Arch. Path., 1937, 24, 458-475.
- (72) FRENCH A. J., WELLER C. V.: Interstitial myocarditis following the clinical and experimental use of sulfonamide drugs, Am. Jr. Path., 1942, 18, 109-121.
- (73) ASHWORTH C. T., McKEMIE J. F.: Hemorrhagic complications, with leath probably from salicylate therapy, Jr. Am. Med. Ass., 1944, 126, 806-810.
- (74) BERTHRONG M., RICH, A. R., GRIFFITH P. C.: A Study of the effect of the adrenocorticotrophic hormone (ACTH) upon the experimental cardiovascular lesions produced by anaphylactic hypersensitivity, Bull. Johns Hopkins Hosp., 1950, 86, 131-138.
- (75) DARROW D. C., MILLER H. C.: The production of cardiac lesions by repeated injections of desoxycorticosterone acetate, Jr. Clin. Invest., 1942, 21, 601-611.
- (76) SELYE H., PENTZ E. I.: Pathogenetical correlations between periarteritis nodosa, renal hypertension and rheumatic lesions, Canad. Med. Jr. Assi., 1943, 49, 264-272.
- (77) KLEMPERER P.: Diseases of the collagen System, Bull. New York Acad. Med., 1947, 23, 581-588.
- (78) WEBER F. P.: Cutaneous and subcutaneous nodules with juxta-articular infiltrations and rheumatoid symptoms, Brit. Jr. Dermat., 1943, 55, 1-10. The nodules and lymph-gland enlargement in rheumatoid arthritis, Ann. Rheumat. Dis., 1944, 4, 3-10.
- (79) DAWSON M. H.: Cit. da HENCH, P. S.: *Chronic Arthritis in Barr's Modern Medical Therapy in General Practice*, Baltimore: Williams & Wilkins 1940.
- (80) STEINER, C., FREUND H. A., LEICHTENTRITT, B., MAUN M. E.: Lesions of skeletal muscles in rheumatoid arthritis, Am. Jr. Path., 1946, 22, 103-145.
- (81) GIBSON H. J., KERSLEY G. D., DESMARAIS M. H. L.: Muscular lesions in rheumatoid arthritis, Ann. Rheumat. Dis., 1946, 5, 131-136.
- (82) HORWITZ M.: Muscular lesions in rheumatoid arthritis, Ann. Rheumat. Dis., 1949, 8, 4-12.
- (83) TEILUM G.: Pathogenetic studies on lupus erythematosus disseminatus and related diseases, Acta med. Scandinav., 1945-46, 123, 126-142.

- (⁸⁴) CLAWSON B. J., NOBLE J. F., LUFKIN N. H.: Nodular inflammatory and degenerative lesions of muscles from four hundred and forty autopsies, *Arch Path.*, 1946, 43, 569-589.
- (⁸⁵) BUNIM J., SOKOLOF L., WILEN S. L., McEWEN C.: Cellular aggregates in skeletal muscles of patients with Rheumatic Diseases other than Rheumatoid Arthritis, Presented at Annual Meeting of the American Rheumatism Association, 1948.
- (⁸⁶) ROSENBERG E. F.: Palindromic Rheumatism, in COMROE, B. L.: *Arthritis and Allied Conditions*, Philadelphia: Lea, 1949.
- (⁸⁷) MASSELL B. S., COEN W. B., JONES T. D.: Observations regarding artificially induced subcutaneous nodules in Rheumatic Fever patients, *Pediatrics*, 1950, 5, 909-923.
- (⁸⁸) MORE R. H., McLEAN C. R.: Lesions of hypersensitivity induced in rabbits by massive injections of horse serum, *Am. Jr. Path.*, 1949, 25, 413-511.
- (⁸⁹) DUFF G. L.: The diffuse collagen diseases. A morphological correlation, *Canad. Med. Ass. Jr.*, 1948, 58, 581-588.
- (⁹⁰) KLEMPERER P.: The concept of collagen diseases, *Am. Jr. Path.*, 1950, 26, 505-519.

