PONTIFICIAE ACADEMIAE SCIENTIARVM SCRIPTA VARIA

13

ANGELO CASARINI E NICOLA ROSSI

CELLULE CIANOFILE E CELLULE MUCOIDI DELL'ADENOIPOFISI

NELLE DISENDOCRINIE UMANE E SPERIMENTALI

PONTIFICIA
ACADEMIA
SCIENTIARVM

EX AEDIBVS ACADEMICIS IN CIVITATE VATICANA

MCMLIII

PONTIFICIAE ACADEMIAE SCIENTIARVM SCRIPTA VARIA

13

ANGELO CASARINI e NICOLA ROSSI

CELLULE CIANOFILE E CELLULE MUCOIDI DELL'ADENOIPOFISI

NELLE DISENDOCRINIE UMANE E SPERIMENTALI

PONTIFICIA
ACADEMIA
SCIENTIARVM

EX AEDIBVS ACADEMICIS IN CIVITATE VATICANA

MCMLIII

PRESENTAZIONE

Presento alla Pontificia Accademia delle Scienze, perchè venga pubblicata nella collezione degli « Scripta varia », questa monografia dei Dottori ANGELO CASARINI *e* NICOLA ROSSI, *riguardante l'istologia normale e patologica della ipofisi dal titolo*: Cellule cianofile e cellule mucoidi dell'adenoipofisi nelle disendocrinie umane e sperimentali.

Reputo tale monografia molto importante e degna della massima considerazione, perchè porta un contributo notevole ad una migliore conoscenza della struttura di questa così complessa glandula endocrina, della sua funzione e patologia.

I Dottori CASARINI *e* ROSSI *hanno compiuto un paziente e profondo lavoro di revisione della vasta bibliografia che riguarda specialmente il problema prominente che è quello delle cellule mucoidi e cianofile, fornendo agli studiosi un materiale raccolto con maestria e senso critico.*

Gli Autori hanno poi affrontato il problema stesso dal punto di vista morfologico e chimico-fisico, e si sono valsi anche di geniali controlli sperimentali eseguiti sopra animali e di reperti istopatologici ottenuti in numerose autopsie di cadaveri umani dei quali le storie cliniche avevano messo in rilievo manifeste disendocrinie. I risultati ottenuti e le osservazioni fatte dagli Autori hanno anzitutto condotto ad ammettere una relativa indipendenza di comportamento tra elementi cianofili ed elementi mucoidi; hanno poi dimostrato che gli ormoni gonadotropi e tireotropi sono secreti dalle cellule mucoidi; che nel gruppo delle cellule mucoidi è possibile differenziare quelle a funzione gonadotropa da quelle a funzione tireotropa; che è giustificata l'ipotesi che alcune cellule della serie cianofila siano invece interessate nella secrezione dell'ormone cor-

ticotropo. Gli Autori hanno poi rilevato, con finezza di osservazione non comune, le modificazioni assai mutevoli del quadro ipofisario a seconda di circostanze varie, e mi è gradito riportare qui quanto ha scritto su questo lavoro il Prof. ALFONSO GIORDANO, *direttore dell'Istituto di Anatomia e Istologia patologica dell'Università di Pavia, sotto la cui guida sono state condotte le ricerche.*

« *Circa sei anni fà, i dottori* ANGELO CASARINI *e* NICOLA ROSSI *volentieri accettarono l'oneroso compito di continuare un gruppo di ricerche di citologia ipofisaria iniziate da me una quindicina di anni fà, quando ero direttore incaricato dell'Istituto di Anatomia e Istologia patologica dell'Università di Bari. Già nell'affidare loro il materiale che avevo raccolto nei settorati di Bari e Pavia e nel profilare quello che avrebbe potuto essere l'indirizzo ulteriore della ricerca, ero intimamente convinto che i miei due collaboratori avrebbero proseguito e approfondito con serietà e perseveranza la delicata indagine. Man mano che il loro lavoro procedeva, andavo però sempre più constatando nei frequenti scambi di idee che accompagnano e vivificano la nostra quotidiana fatica, che i due studiosi si erano appassionati all'argomento al di là di ogni previsione. E oggi che il dattiloscritto mi viene consegnato e che io rivivo nella lettura di ogni sua parte la lunga, paziente, tenace e serena opera dei suoi Autori (ed anche un po' il mio incoraggiamento di tutti i giorni), sento vivo il bisogno di esprimere la sicura fiducia che questo lavoro, per il modo come è stato condotto e portato a termine, e per le conclusioni raggiunte, avrà una posizione di rilievo nella letteratura scientifica sulla citologia dell'ipofisi* ».

ANTONIO PENSA
Accademico Pontificio

INTRODUZIONE

Da quando nell'adenoipofisi è stata segnalata la presenza di elementi cellulari ad affinità tintoriale diversa, il problema della classificazione dei citotipi ipofisari è stato affrontato e variamente risolto da numerosissimi Autori.

Rifacendoci allo schema comunemente accettato, possiamo porre una distinzione fondamentale in elementi cromofobi ed elementi cromofili, questi ultimi a loro volta suddivisi, secondo una terminologia ormai radicata anche nelle espressioni dei Ricercatori moderni, in acidofili e basofili.

Trascurando l'ingente mole di lavoro dedicato ad ulteriori precisazioni nell'ambito di questo schema fondamentale, ci limitiamo a ricordare il basilare contributo del ROMEIS. Questo A., applicando un metodo personale di colorazione, il « Kresazan », è pervenuto a distinguere vari tipi cellulari, che ha denominato con lettere greche (alfa, beta, gamma, delta, epsilo, ecc.). Le cellule beta e delta di ROMEIS corrispondono al gruppo degli elementi che vengono comunemente definiti col nome di basofili. In realtà questi elementi dovrebbero con maggior precisione essere definiti col nome di cianofili, data l'affinità che ambedue i tipi presentano per il blu di anilina, colorante acido dei metodi tricromici tipo Mallory-azan, comunemente usati negli studi di istologia ipofisaria.

Le numerose ricerche della patologia umana e sperimentale, intese a chiarire il significato funzionale delle cellule cianofile, avevano portato a risultati non sempre concordi, pur permettendo di intravedere alcune interferenze tra l'attività di tali cellule ed alcuni stati funzionali fisiologici e patologici di altre ghiandole endocrine, specie surrene, gonadi e tiroide.

Le più recenti acquisizioni nel campo della biochimica degli ormoni da un lato, ed in quello dell'istochimica dall'altro, hanno fornito al problema elementi di giudizio estremamente probativi. L'applicazione del metodo Mc Manus-Hotchkiss (metodo PAS) ha messo in evidenza nel lobo anteriore dell'ipofisi elementi cellulari a contenuto glicoproteico. Tale risultato è stato rapportato a quanto noto circa la natura glicoproteica di taluni ormoni, e precisamente delle gonadotropine e della tireotropina. Studi condotti in tal senso hanno potuto dimostrare un'effettiva corrispondenza tra contenuto ormonale e materiale PAS positivo.

Inoltre, l'aliquota a funzione tireotropa delle cellule PAS positive potrebbe, secondo recenti indagini, essere differenziata per mezzo di un colorante da poco introdotto da GOMORI nella tecnica istologica: l'aldeide-fucsina.

Per quanto riguarda le cellule PAS positive, tutti gli AA. si accordano nell'affermare che esse corrispondono in linea di massima alle cianofile; le opinioni, però, divergono circa gli esatti rapporti tra questi due tipi cellulari. Ci è sembrato che il problema di questi rapporti meritasse un attento esame, in vista anche di meglio chiarire il significato funzionale dei due citotipi. Tenendo presente che nell'ambito delle cianofile ROMEIS ha distinto due categorie di cellule, le beta e le delta, le prime colorabili con la cresofucsina, e dato che quest'ultimo potrebbe rappresentare un colorante dei polisaccaridi, abbiamo voluto indagare se le cellule PAS positive corrispondono alla totalità delle cianofile, o unicamente alla loro componente beta. A chiarire questo punto, siamo stati indotti anche da considerazioni di altra natura. Numerosi dati, tratti dalla patologia umana e da quella sperimentale, sembravano concordare, salvo qualche eccezione, nell'attribuire alle cianofile anche la secrezione di corticotropina. È noto d'altro canto che l'ormone corticotropo non contiene nella sua molecola gruppi glicidici (WHITE).

Abbiamo, perciò, voluto condurre estese indagini su materiale umano e sperimentale, valendoci di conteggi comparativi su diverse sezioni della stessa ipofisi trattate con i due metodi di colorazione. Sul medesimo materiale abbiamo anche eseguito conteggi delle cellule colorabili con l'aldeide-fucsina di Gomori.

Quanto verremo esponendo rappresenta la sintesi di studi da noi condotti in questi ultimi anni nel nostro Istituto, in tema di istologia ipofisaria. La casistica umana da noi raccolta è il frutto di una selezione di numerosi quadri endocrinopatici occorsi all'osservazione in questo Settorato. I risultati che abbiamo ottenuto ci confortano nella speranza che la nostra fatica non sia del tutto infruttuosa, ma possa servire ad illuminare qualche punto oscuro del complesso problema affrontato, ed a suscitare nuovi interessi aprendo così la via ad ulteriori più approfondite ricerche.

PARTE PRIMA

SINTESI BIBLIOGRAFICA

I. - LE CELLULE CIANOFILE

CENNI STORICI

Le ricerche istologiche sull'ipofisi anteriore rivelarono già ai primi studiosi la presenza di elementi che dimostravano una diversa affinità tintoriale. La prima segnalazione in tal senso viene attribuita a FLESCH (1884), che condusse ricerche sull'ipofisi di uomo, di cane e di cavallo, Più tardi (1884-86), DOSTOJEWSKY precisò la presenza di granuli negli elementi a più intensa affinità per i coloranti. Gli studi di questo A. furono portati su un vasto materiale comprendente ipofisi di uomo e di altri mammiferi (vitello, coniglio, cane, gatto e ratto). I termini di cellule cromofobe e cellule cromofile, che entrarono poi così largamente nell'uso della successiva nomenclatura, figurano per la prima volta negli studi che un allievo di FLESCH, il LOTHRINGER (1886) condusse su ipofisi di uomo, cane, gatto, maiale e coniglio. Nell'accezione di LOTHRINGER, il termine « cromofile » aveva un significato preciso, in rapporto all'aspetto che alcuni elementi presentavano in seguito al procedimento tecnico attuato dall'Autore, Egli, infatti, definiva come cromofile quelle cellule il cui citoplasma, dopo cromizzazione preliminare, assumeva l'ematossilina di Weigert. Il termine venne ripreso da ROGOWITSCH (1889) che gli assegnò un significato più ampio, quello cioè di una maggior colorabilità. Lo stesso A. introdusse, inoltre, un

altro termine che fu ampiamente ripreso nella letteratura posteriore, quello di « Hauptzelleu », per indicare gli elementi cromofobi. Va ricordato anche che ROGOWISCH, studiando l'ipofisi di coniglio tiroidectomizzato, vi riconobbe la presenza dei cosidetti « Kernhäufen » (ammassi di nuclei), già visti in precedenza da LUSCHKA (1860) e da PEREMESCHKO (1867), localizzandoli in quella porzione del lobo anteriore da lui definita col nome di « spazio triangolare » (« dreieckigen Raum »). Questa osservazione di ROGOWITSCH non ebbe conferma dai successivi studi di STIEDA (1890), il quale affermò che nello spazio triangolare sono contenute cellule fondamentali differenziate.

Il termine di cellule cianofile compare per la prima volta negli studi di SCHÖNEMANN, che risalgono al 1892. Questo A. usò il metodo di Böhmer all'allume-ematossilina eosina, e chiamò eosinofile quelle colorate in rosso e cianofile quelle colorate in blu. Eosinofile e cianofile insieme formano la categoria delle cromofile.

Partendo dalla constatazione che le cromofile sono poco numerose, mentre appaiano aumentate nel gozzo, SCHÖNEMANN ritiene la comparsa di tali elementi come espressione di processi regressivi che si verificano a carico della ghiandola.

Nel 1901, THOM parla per la prima volta di elemeuti basofili, che corrispondono ai cianofili di SCHÖNEMANN, mentre definisce come cromofobe le cellule che non dimostrano particolari affinità tiutoriali.

Lo studio della citologia ipofisaria venne successivamente approfondito da ERDHEIM (1903), BENDA (1904), SCAFFIDI (1904), LAUNOIS (1904), LAUNOIS e MULON (1904), GEMELLI (1907), TRAUTMANN (1909), SOYERS (1912), e numerosi altri fino a KRAUS (1916), che ha descritto le cosidette « cellule di transizione » (« Uebergangszellen »), e le cellule fetali. In tutti questi studi viene confermata la distinzione in tre tipi fondamentali degli elementi ipofisari.

Le ricerche istologiche sull'ipofisi si sono venute facendo successivamente sempre più numerose (l'elencarle sarebbe gravosa quanto vana fatica), e parecchi metodi di colorazione sono stati proposti per meglio evidenziare i vari tipi cellulari. Le tecniche usate non sono, in genere, che modificazioni del metodo tricromico di Masson o di quello di Mallory; se ne discosta il GIORDANO (1941), che propone di applicare il Giemsa dal quale avrebbe ottenuto brillanti risultati.

Poichè i metodi tricromici ora menzionati constano di miscele di vari coloranti acidi, rossi e blu, ne risulta che è sostanzialmente inesatto definire come basofile quelle cellule il cui carattere differenziale è dato dall'affinità per un colorante acido. Su questa imprecisione aveva già richiamato l'attenzione BENDA (1927-32), che aveva rivalutato il termine di « cianofile », in contrapposto alle eosinofile, mentre BAILEY e DAVIDOFF (1925) avevano proposto la denominazione di cellule a granuli alfa per gli elementi definiti come acidofili, e di cellule a granuli beta per quelli comunemente chiamati basofili. Anche nella letteratura più recente riaffiorano critiche a questa imprecisione di termini (HERLANT 1950 c, PURVES e GRIESBACH 1951 a).

Da uno sguardo d'insieme alla imponente massa di lavori sui problemi morfologici ed istofunzionali offerti dall'ipofisi anteriore, ci è facile rilevare una frequente e talora profonda disparità di risultati e di opinioni. In effetti, le indagini istologiche e citologiche sulla ghiandola comportano non lievi difficoltà, quando si ponga mente alla complessità della struttura ed alla molteplicità delle funzioni dell'organo. A ciò si aggiunga la variabilità del quadro istologico in rapporto ai diversi momenti funzionali e la difficoltà di trarre conclusioni sullo stato di attività della ghiandola dall'esame di singole sezioni. Ad aggravare la situazione interviene poi la eterogeneità dei metodi adottati dai singoli ricercatori, per il che non sempre i vari reperti sono tra loro comparabili. Tutto ciò rende ragione, almeno in parte, delle vivaci discussioni di cui sono stati oggetto alcuni fondamentali problemi di citologia ipofisaria, quali ad esempio la classificazione dei tipi cellulari, l'origine e l'indipendenza staminale dei singoli elementi, le modificazioni morfologiche riferibili all'attività della cellula.

Ciò malgrado, si ritiene acquisito dai più che i singoli tipi cellulari, una volta differenziatisi dall'elemento staminale comune, non possano subire trasformazioni in unità di serie diversa, e che a questi singoli tipi corrisponda una determinata specificità secretoria. In tal senso depongono la mancanza di forme di passaggio tra tipici elementi differenziati ed i risultati degli studi embriologici della ghiandola (ROMEIS). Il concetto dell'indipendenza dei tipi cellulari differenziati è stato ribadito da GIORDANO (1941), il quale ha dimostrato un uguale comportamento dei nuclei delle cellule acidofile (alfa) e delle basofile (beta) di

fronte a soluzioni di blu di toluidina tamponate a diverso pH. Questa constatazione starebbe contro l'ipotesi secondo la quale le cellule beta rappresenterebbero cellule alfa in degenerazione (DESSY e SEVERI, 1935) o elementi funzionalmente più differenziati (FARKAS, 1940).

In tema di classificazione delle cellule dell'ipofisi umana, i magistrali studi di ROMEIS mantengono tuttora la dignità di opera fondamentale, che sintetizza e perfeziona quanto di vero era già stato acquisito. Questi ha adottato un metodo personale di colorazione, il « Kresazan », basato sulla combinazione della cresofucsina (o resorcinfucsina di Weigert) con il metodo tricromico di Heidenhein all'azocarminio, orange G e blu di anilina. L'A. è così pervenuto a distinguere vari tipi cellulari che ha denominato con lettere greche. Precisamente ha chiamato alfa quelli i cui granuli citoplasmatici assumono l'azocarminio, beta quelli dotati di granuli colorantisi con la cresofucsina, gamma le cellule cromofobe, delta quelle colorate con il blu di anilina in blu cobalto, epsilon le orangiofile, ecc. Ogni tipo cellulare è stato poi a sua volta suddiviso in sottotipi, a seconda dei caratteri morfologici (dimensioni, forma, ricchezza o meno in granuli, ecc.), e del grado di affinità per i singoli coloranti specifici. La distinzione di ROMEIS si basa quindi non soltanto su affinità tintoriali specifiche, di valore sempre relativo, ma anche sulla documentazione di precisi caratteri morfologici e di distinti cicli evolutivi, identificati dalla presenza di forme giovanili, forme mature, forme senescenti, o esaurite. Poichè i granuli delle cellule beta presentano anche affinità per il blu di anilina, appare chiaro come le cellule beta e delta di ROMEIS debbano essere annoverate nella categoria delle cianofile.

MORFOLOGIA DELLE CELLULE CIANOFILE

Per motivi che saranno chiariti nel corso della presente trattazione, riteniamo opportuno descrivere singolarmente le cellule beta e delta di ROMEIS.

LE CELLULE BETA

Si contraddistinguono per la presenza in seno al citoplasma di granuli che, con il cresazan, assumono tonalità varianti dal blu violetto al

marrone violetto o rosso violetto, a seconda del fissativo usato. L'affinità di tali granuli per la cresofucsina (o resorcinfucsina) è stata per la prima volta messa in evidenza da ERDHEIM e STUMME (1909); questo colorante fu usato anche da VON SOÒS e CZISEK (1932) che lo combinarono con il May Grünwald e con il Giemsa, e da BERLINGER e BURGDORF (1935).

I granuli beta dimostrarono anche una certa affinità per l'allume-ematossolina, che però non è così elettiva, nè dà i risultati brillanti della resorcinfucsina. Nei metodi tricromici tipo Mallory o azan, i granuli si colorano con il blu di anilina, con gradazioni diverse a seconda della fissazione. Se questa è stata ottenuta con susa, formolo-sublimato-acido acetico, formalina, la distinzione è molto chiara; lo è meno dopo fissazione con Helly o Zenker. Nei preparati colorati con ematossilina ferrica, i granuli beta presentano una tonalità grigio-pallida, mentre con il metodo di Mann (blu di metilene-eosina), assumono una tinta blu scura. Anche il mucicarminio li mette in evidenza, pur colorando nel contempo il citoplasma fondamentale (COMPTE 1898, NEUMAYER 1900, TRAUTMANN 1909). Dagli studi di FEYRTER (1936), BIENWALD (1939), HERLANT (1942-43), appare inoltre che le granulazioni beta presentano proprietà metacromatiche di fronte ai coloranti basici, tipo la tionina ed il blu di toluidina.

Molto variabile può essere l'aspetto dei granuli beta. Essi possono cioè apparire di dimensioni piuttosto voluminose (ERDHEIM e STUMME), di dimensioni ridotte ed a limiti sfumati (BAILEY e DAVIDOFF 1925, BUCY 1932), o addirittura finemente suddivisi (CREUTZFELDT 1908). Anche il loro numero può oscillare sensibilmente; da cellule contenenti scarse strutture granulari, si può passare ad elementi che ne risultano fortemente stipati. In linea di massima, però, le cellule beta si dimostrano meno abbondantemente dotate di granuli che le cellule alfa. La ricchezza in granuli sarebbe in rapporto allo stato funzionale della cellula (ROMEIS).

Sia pure entro la vasta gamma di variazioni su descritte, le granulazioni beta sono state riscontrate, oltre che nell'uomo, in diverse specie animali, e precisamente nel topo, ratto, cavia, coniglio, cavallo, pipistrello, gatto, cane, vitello (ROMEIS); cavallo, capra, maiale, pecora, agnello (TRAUTMANN); manzo, cane, cavallo, pecora, macaco, coniglio

(RODRIGUEZ, 1937); cavallo, maiale, volpe, cane, capriolo, cervo, gatto, tacchino (v. Soòs 1934, secondo il quale essi mancherebbero nel pollo, anitra, oca e piccione).

Gli elementi che contengono nel citoplasma i granuli ora descritti, hanno forma variabile dal poliedrico al rotondeggiante, in rapporto anche al tempo intercorso tra morte e fissazione (ROMEIS). Le dimensioni cellulari sono ampiamente oscillanti tra i 20×26 e gli 8×9 μ, con prevalenza delle cellule di dimensioni maggiori. Il citoplasma è finemente flocculato o spugnoso, piuttosto chiaro, e presenta frequentemente vacuoli che aumentano con l'avanzare dell'età.

Il nucleo rotondeggiante od ovalare è situato per lo più in posizione eccentrica, ed è fornito di reticolo cromatico del tipo della cellula a riposo, ed inoltre di 1 o 2 nucleoli. Anche nelle cellule beta vennero messi in evidenza il centroplasma con diplosomi (BENDA 1900, SEVERINGHAUS 1934, ROMEIS 1940). L'apparato reticolare interno (NUKARIYA 1925, SCHENCK 1927, REESE e MC QUEEN-WILLIAMS 1932, LEHMANN 1928, ATWELL 1929-33, SEVERINGHAUS 1932-33, KIRKMANN 1937, GATZ 1937, ZAHL 1938), l'apparato mitocondriale (SATWORTNITZKAJA 1926-27, URASOV 1927, SEVERINGHAUS 1934). Alcuni AA. hanno cercato di stabilire rapporti tra la morfologia di questi granuli e la funzionalità della cellula.

Accanto a cellule con i caratteri tipici ora descritti, ROMEIS segnala la presenza dei seguenti sottotipi:

1) cellule plurinucleate. Sono relativamente frequenti e derivano con ogni probabilità dalla suddivisione mitotica del nucleo non seguita da citodieresi. Talora la divisione nucleare amitotica può procedere poi irregolarmente e portare alla costituzione di elementi plasmodiali a tre quattro nuclei in genere di dimensioni diverse;

2) cellule piccole. Per la scarsezza del citoplasma piuttosto pallido, si rivelano solo ad un esame molto attento. Sono da considerarsi come forme giovanili. Talora si incontrano però cellule piccole a citoplasma ricco di granuli, che derivano con ogni probabilità dalla divisione amitotica di cellule beta ben differenziate;

3) cellule ipercromatiche. Rappresentano uno stadio senile, come sarebbe dimostrato da note regressive, sia citoplasmatiche che nucleari. Il nucleo, infatti, può apparire picnotico, raggrinzito, fluidificato, mentre

il citoplasma va assumendo una tinta rosso-violetta sempre più scura. I granuli si rigonfiano, si fluidificano, e si confondono con il citoplasma che si arricchisce di vacuoli lipoidei. La cellula nel suo insieme acquista un aspetto raggrinzito, un colorito rosso carico, un profilo irregolare;

4) cellule ipocromatiche. Sarebbero espressione di un'altra modalità di regressione della cellula beta. Si caratterizzano per una progressiva scomparsa dei granuli specifici, iniziantesi alla periferia del citoplasma, e progrediente verso le porzioni centrali di esso. Nel contempo al loro posto compaiono numerosi vacuoli non lipoidei, pieni di un liquido non colorabile. Il nucleo diviene raramente ipercromatico, più spesso acquista aspetto vescicoloso, chiaro, con diminuzione della cromatina.

Le cellule delta

Il tipo cellulare che Romeis ha contraddistinto con questo nome era già stato osservato da ricercatori precedenti. Infatti già Thom aveva parlato di « basifile deboli », mentre Trautmann le aveva definite come « basofile chiare », Kraus « basofile degranulate », e Collin « cellule ipocianofile ». Come appare dalle stesse definizioni, tali AA. le avevano considerate come semplici varianti o forme modificate del novero generico delle cianofile o, per rimanere nella terminologia più usata, basofile.

Altrettanto si può dire di Berblinger e Burgdorf, che pure erano arrivati a riconoscere il carattere distintivo con l'altro tipo cellulare, che fu poi da Romeis chiamato « cellula beta », e cioè il fatto che i loro granuli non si colorano con la cresofucsina. Anche v. Soòs, che usò colorazioni separate con resorcinfucsina e con il metodo di Mallory, trovò che con questo secondo metodo si mette in evidenza un maggior numero di cellule « basofile », che non con la sola resorcinfucsina. V. Soòs trovò inoltre che la resorcinfucsina non colorava le « basofile » dell'ipofisi di alcuni animali, tra cui gli uccelli e il vitello. Riguardo a quest'ultimo le osservazioni di v. Soòs sono risultate inesatte dai successivi studi di Romeis.

Questi insiste sulla necessità del Kresazan per distinguere le beta dalle delta, dato che con il Mallory o modificazioni, con l'azan di Heidenhein, o con i metodi basati sull'uso di un colorante acido ed uno

basico, quali l'ematossilina-eosina, il May Grünwald, ecc., la differenziazione dei due tipi è assolutamente impossibile. Carattere fondamentale delle cellule delta è quello di essere fornito di granuli che dimostrano spiccata affinità per il blu di anilina, per cui nei preparati allestiti con il Kresazan essi si presentano di un colorito blu brillante, che è facilmente differenziabile dal colorito rosso viola dei granuli beta. I granuli delta sono in genere in numero inferiore a quelli delle cellule beta e sono per lo più di dimensioni minori, fino ad arrivare ad aspetti di fine pulviscolo. Il citoplasma delle cellule delta è finemente vacuolato. I vacuoli sono occupati da una sostanza che non si colora e non presenta le caratteristiche dei grassi. Le cellule delta sono dotate di un nucleo rotondeggiante, più frequentemente spinto verso la periferia dell'elemento, e provvisto di un delicato reticolo cromatinico, spesso con 1 o 2 nucleoli. In seno al citoplasma si possono mettere in evidenza i mitocondri e l'apparato reticolare interno.

Le cellule delta sono di forma per lo più poliedrica, e presentano in genere confini cellulari netti. Si presentano in numero variabile, a gruppi o sparse. Si possono distinguere in forme piccole, che corrispondono agli stadi giovanili, forme ipocromatiche che rappresentano l'elemento a maturità, e forme ipercromatiche, caratteristiche dello stadio terminale della vita cellulare.

Come si è già detto il ROMEIS per primo riconosce l'esistenza di due tipi cellulari cianofili, tra loro chiaramente distinti. Insistiamo su questa separazione operata da ROMEIS, e le ragioni di questa nostra insistenza appariranno chiare nel corso della presente trattazione. I criteri sui quali il ROMEIS ha impostato questa distinzione, si possono in sintesi, così enumerare:

1) le differenze morfologiche quali appaiono dalla descrizione più sopra riportata;

2) la diversa affinità tintoriale dei granuli, evidenziabile con opportuni metodi;

3) la possibilità di dimostrare una genesi distinta dei due tipi cellulari e di individuarne singoli stadi evolutivi;

4) l'osservazione che l'invasione basofila del lobo posteriore avviene unicamente ad opera delle cellule beta e non fu mai riscontrata la presenza di elementi riferibili al gruppo delle cellule delta.

BASOFILIA DELLE CELLULE CIANOFILE

Già abbiamo avuto occasione di ricordare come le cellule cianofile vengano comunemente chiamate con il nome di basofile. Questo termine ebbe la sua prima giustificazione dalla constatazione che i granuli beta sono colorabili anche con l'ematossilina. D'altro canto nelle colorazioni con metodo tipo Mallory, gli stessi granuli assumono il blu di anilina acido, dimostrandosi così acidofili.

Per accertarsi della basofilia o meno di questi granuli, BIEDERMANN (1927) condusse una serie di colorazioni su sezioni di ipofisi mediante un gruppo di coloranti acidi (fucsina acida, eosina, orange G, acido picrico, eritrosina, auranzia, carminio acido, verde brillante, violetto acido, blu di anilina acido), e con un gruppo di coloranti basici (blu di metilene, blu di analina basico, fucsina basica, verde di metile, violetto di genziana, vesuvina). L'A. potè constatare che le « basofile » assumono i coloranti basici e le « acidofile » quelli acidi. Questa specifica affinità può essere però invertita usando il colorante acido in soluzione alcalina e reciprocamente il colorante basico in soluzione acida. BIEDERMANN ne concluse che la denominazione di « basofile » rispecchia una situazione effettiva.

Del resto era nota da tempo l'importanza del pH del solvente sul risultato della colorazione (BETHE, 1905). Su questo fenomeno si basa il metodo di MAC LETCHIE (1944), mediante il quale i granuli delle cellule basofile vengono colorati con la fucsina acida essendo questa in una soluzione di acido acetico al 10%.

In conclusione i granuli beta presenterebbero affinità sia per i coloranti basici che per quelli acidi. La proprietà acidofila si rivela di fronte al blu di anilina, e non di fronte alla fucsina acida nei comuni metodi tipo Mallory, contrariamente a quanto si verifica per i granuli delle cellule acidofile. Questa diversità di comportamento dei due tipi di granuli di fronte a coloranti entrambi acidi verrebbe riferita da COLLIN (1924) ad una differente dispersione delle micelle colloidali.

La basofilia, d'altro canto, avrebbe trovato una chiara documentazione nelle già citate esperienze di GIORDANO (1941). L'A. ha infatti

potuto dimostrare mediante il metodo di KELLEY (1939) che i granuli beta presentano una basofilia, sia pure di grado nettamente inferiore a quella dei nuclei. Infatti, mentre i nuclei delle cellule cromofile assumono il blu di toluidina fino ad un pH di 3,364, il limite di colorabilità delle granulazioni beta è dato da un pH di 4,652. Ricerche di questo ordine sono state recentemente riprese da PROSPERI e MUSMECI (1951). Con i risultati del GIORDANO si accordano i recenti studi di PEARSE (1952 b), che, mediante una modificazione del metodo di DEMPSEY e SINGER (1946), ha constatato che l'affinita dei granuli beta delle cellule mucoidi (che, come vedremo, corrispondono alle cianofile) per il blu di metilene è presente fino ad un pH di 4,9. La basofilia sarebbe riferibile, almeno in parte, alla presenza di acido ribonucleinico; lo dimostrerebbe il fatto, osservato dallo stesso PEARSE, che dopo trattamento con ribonucleasi l'affinità per il blu di metilene si ha solo fino a pH 5,2. Evidentemente a determinare la basofilia concorre un'altra sostanza che, come vedremo più ampiamente in seguito, è di natura mucoproteica. Anzi, secondo HERLANT (1950 c), sarebbe questa l'unica responsabile dell'affinità che i granuli beta presentano per i coloranti basici.

TOPOGRAFIA DELLE CELLULE CIANOFILE

I primi studi diretti ad identificare la distribuzione topografica delle cianofile nell'ipofisi di animali, sono relativamente recenti, e si devono a v. SOÒS (1934). Questo A. trovò che in numerose specie animali, le cianofile sono prevalentemente raccolte nella regione mediana del lobo anteriore. L'osservazione di v. SOÒS venne ampiamente confermata da numerosi AA., tra cui KIRKMANN (1937) nella cavia, GIROUD e DESCLAUX (1947 *a* e *b*) nella cavia, nel coniglio e nel cinocefalo, SMITH e SMITH (1923), v. SOÒS (1934), oltre che GIROUD e DESCLAUX, nel bue, FRIEDGOOD (1946) nel gatto.

Meno concordanti sono, invece, le opinioni circa la distribuzione delle basofile nell'ipofisi umana. Già ERDHEIM e STUMME (1909) avevano localizzato le cianofile a livello delle sezioni anteriori dell'adenoipofisi, mentre BENDA (1932) ritiene che esse siano situate nella porzione centrale della ghiandola. Più dettagliate sono le osservazioni di v. SOÒS,

secondo cui le cianofile occupano la porzione mediana, da dove si dipartono sotto forma di un sottile orlo, che corre lungo il contorno periferico dell'organo. Quest'ultima distribuzione rappresenterebbe la sede prevalente delle cianofile secondo SEVERINGHAUS (1938) e secondo FLODERUS (1944).

Di particolare interesse sono, al riguardo, le ricerche di HERLANT (1950 *c*), condotte su vasto materiale. L'A. ha potuto constatare che nella zona ilare, al limite con l'ipofisi intermedia, prevalgono cellule cromofobe e cellule cianofile variamente commiste. Queste ultime sono in prevalenza rappresentate nella porzione mediana, che trovasi immediatamente all'avanti della regione suddetta. Di qui si irradiano a ventaglio fino a raggiungere il bordo anteriore, a livello del quale si riflettono in una sottile striscia che segue il margine esterno della ghiandola. Tale striscia, nelle ipofisi ricche di cianofile, può arrivare fino al limite con il lobo posteriore. HERLANT, però, avverte che lo schema su riferito è passibile di ampie variazioni.

A risultati pressochè analoghi hanno portato le ricerche di GIROUD e DESCLAUX (1947 *a* e *b*), che sottolineano la ricchezza in cianofile delle porzioni laterali e ventrali della ghiandola.

Per quanto ci consta, solo HERLANT ha studiato la topografia degli elementi beta e delta di ROMEIS avvalendosi della colorazione al Kresazan. Le cellule delta prevarrebbero nella regione mediana, a livello della fessura ipofisaria, nella parte superiore della ghiandola. Esse sarebbero frammiste a scarse cellule beta, ed a numerose cellule cromofobe (cellule gamma di ROMEIS). La particolare topografia delle cellule delta, dimostrata da HERLANT, ha apportato nuovi elementi in favore della individualità di questo tipo cellulare come entità a sè stante.

VALORE PERCENTUALE DELLE CIANOFILE RISPETTO AGLI ALTRI TIPI CELLULARI

Il problema dei rapporti quantitativi tra i vari citotipi ipofisari era stato affrontato da numerosi AA. (THOM, 1901; ERDHEIM, 1903-26; BELL, 1919; EWING, 1928; MOTT e ROBERTSON, 1923; COOPER, 1925), i quali in linea di massima avevano notato un netto prevalere delle eosinofile sulle altre cromofile. Spetta a RASMUSSEN et HERRICK (1922) il

merito di avere elaborato un metodo di conta che eliminasse al possibile ogni causa di errore. Il metodo di RASMUSSEN ed HERRICK procede nel modo seguente: la ghiandola, fissata in formalina, viene inclusa intera in paraffina, e quindi sezionata in serie secondo un piano orizzontale. A livello del primo quarto, della metà e del terzo quanto dell'organo, si raccolgono dieci fette dello spessore di cinque micron ciascuna. Di queste, ne viene colorata una per la conta. Il metodo di colorazione consiste nel Mallory preceduto da ematossilina di Herlich, per l'evidenziamento dei nuclei. Le fette residue vengono utilizzate per eventuali conteggi supplementari, e pertanto il metodo di colorazione viene modificato onde meglio evidenziare un determinato tipo cellulare. Il conteggio viene eseguito con obbiettivo ad immersione, prendendo in esame uno ogni cinque campi. Questi sono disposti secondo un disegno costante, che percorre l'intera sezione a diversi livelli. In tal modo, di ogni ipofisi si contano tre sezioni, una per ogni quarto, per un totale di 100-350 campi microscopici, comprendenti dalle 10.000 alle 30.000 cellule.

Il metodo di Rasmussen ed Herrick ha trovato numerose applicazioni nelle letteratura posteriore, sia negli studi su gli animali, (WOLFE, CLEVELAND e CAMPBELL, 1933; CLEVELAND e WOLFE, 1933; WOLFE e CLEVELAND, 1933; WOLFE, PHELPS e CLEVELAND, 1934; WOLFE, 1935; CHADWICK, 1936), che in ricerche sull'uomo (HALPERN, 1938; MC CARTNEY). Lievi modifiche al metodo di Rasmussen furono apportate da KIRKMANN (1937), in studi sull'ipofisi di cavia. L'A. sezionava in serie la ghiandola secondo il piano sagittale e prendeva in considerazione cinque sezioni prelevate a livelli equidistanti dell'organo, eseguendo il conteggio su ognuna delle sezioni considerate. Altre modifiche al metodo di Rasmussen furono apportate da SIRTORI e DISCONZI (1942), e da STIGLIANI e BINAZZI (1943) in conteggi su ipofisi umane.

Il metodo di Rasmussen presentava però alcuni inconvenienti, e precisamente: la difficoltà di stabilire nel pezzo già incluso il livello al quale è arrivato il taglio, la difficoltà di riconoscere con esattezza i limiti del campo microscopico, il notevole dispendio di tempo e di materiale per l'allestimento delle sezioni in serie. Per ovviare a tali inconvenienti, GIORDANO (1944) propone un metodo di conteggio che, nulla togliendo alla precisione, semplifica notevolmente il procedimento. L'A. consiglia di sezionare l'ipofisi, dopo fissazione in Zenker formolico, secondo piani

orizzontali o verticali, tra loro paralleli ed equidistanti. I dischetti che ne risultano, in numero variabile da 4 a 8, e di spessore di 1-2 mm. ciascuno, vengono inclusi separatamente. Di ogni inclusione basta quindi raccogliere una sezione di 5 μ, che viene colorata con Giemsa, con accorgimenti tecnici che l'A. suggerisce. Per il conteggio « ci si serve di un vetrino copri-oggetti che si può preparare da sè o si può far preparare da un fabbricante di apparecchi scientifici. Questo vetrino copri-oggetti per le ricerche su materiale umano può avere il lato di 22 mm. (forma quadrata); esso viene diviso mediante linee parallele ed equidistanti in 121 quadratini di 2 mm. di lato. Per eseguire la conta delle cellule, si inizia dal quadratino in avanti e a sinistra, e si procede in senso laterale fino all'ultimo quadratino della prima fila, per ricominciare poi l'operazione da destra a sinistra e così via. Di ogni quadratino si contano gli elementi contenuti in un campo microscopico qualunque di esso (obbiettivo ad immersione) ».

Una modificazione al metodo di Rasmussen viene proposta pure nel 1944 da PROSPERI. Secondo tale modificazione la ghiandola deve essere ugualmente sezionata in serie: ai tre livelli equidistanti (primo quarto, metà, terzo quarto) si raccolgono sedici sezioni di cinque micron. Sul preparato si disegna un reticolo in modo che la sezione venga suddivisa in sedici scompartimenti uguali. Per ognuna delle sedici sezioni raccolte ad ogni livello, si contano tutte le cellule presenti in uno qualsiasi dei sedici scompartimenti. Sulle diverse sezioni non si contano mai quadratini corrispondenti.

Recentemente (1949) MAGGI, MARINO e NOCENTINI hanno suggerito per l'ipofisi umana un'ulteriore modificazione alla metodica di Rasmussen. Anche in questo caso si procede a sezioni seriate, prelevandone una al primo, secondo e terzo quarto, secondo il metodo originale di Rasmussen. Per la colorazione gli AA. si servono della modificazione introdotta da IGNESTI (1943) (1), alla tecnica usata pure dal RASMUSSEN. Per il conteggio suddividono la sezione in tanti quadratini di 2 mm. di lato ciascuno, ed applicano all'oculare un reticolo conta-cellule. Per ogni quadrato disegnato sulla sezione contano gli elementi presenti in tutto il reticolo oculare, avendo l'avvertenza di farlo coincidere ogni volta con uno degli angoli del quadrato della sezione. Con questo metodo gli AA.

(1) Il metodo è riportato da STIGLIANI e BINAZZI (1943).

riescono anche a calcolare l'area di tessuto ipofisario presa in considerazione per la conta, conoscendo l'ingrandimento e la superficie del reticolo oculare.

Come appare dalle descrizioni riportate, le varie modificazioni al metodo di Rasmussen non eliminano completamente gli svantaggi rilevati da GIORDANO, il cui metodo risulta pertanto molto più rapido ed altrettanto preciso.

Applicando il metodo da lui ideato, RASMUSSEN (1929-33) ha fornito per primo dati precisi sulla citologia ipofisaria, studiata sulla ghiandola di soggetti adulti di ambedue i sessi, morti improvvisamente per incidente. L'A. ha suddiviso gli elementi ipofisari nelle tre categorie fondamentali di cromofobe, acidofile e basofile. Rapportando questa suddivisione al suo schema, ROMEIS precisa che nel gruppo delle cromofobe di Rasmussen sono comprese le cellule staminali indifferenziate, le cellule gamma, le cellule degranulate e vacuolizzate, forse anche alcune forme terminali dei tipi ipocromatici; le acidofile corrispondono alle alfa ed epsilon, le basofile, alle beta e delta. I risultati ottenuti da RASMUSSEN sono i seguenti:

uomo

— cromofobe . . . 52% (campo di oscillazione 34-66%);
— eosinofile . . . . 37% (campo di oscillazione 23-59%);
— basofile . . . . 11% (campo di oscillazione 5-27%);

donna non gravida

— cromofobe . . . 50% (campo di oscillazione 33-74%);
— eosinofile . . . . 44% (campo di oscillazione 19-52%);
— basofile . . . . 7% (campo di oscillazione 3-15%).

La percentuale dei tipi cellulari nell'ipofisi di bambini è stata studiata con il metodo di Rasmussen da HALPERN (1938). I dati ottenuti sono i seguenti:

feto inferiore ai 55 cm. di lunghezza

	maschi	femmine
cromofobe	59,1%	58,1%
basofile	18 %	15,8%
eosinofile	22,8%	26,6%

bambini di lunghezza superiore ai 55 cm.

	maschi	femmine
cromofobe	48,2%	43,6%
eosinofile	38,2%	37,5%
basofile	14,6%	17,5%

Per quanto riguarda le modificazioni citologiche in rapporto all'età senile, RASMUSSEN ha trovato che nell'uomo oltre i 50 anni le cromofobe aumentano del 4% circa, le eosinofile diminuiscono dello stesso valore, mentre le basofile restano immutate. Nella donna le cromofobe aumentano di circa il 4%, le basofile aumentano del 2%, le eosinofile diminuiscono di circa il 6%.

Il prevalere delle acidofile nel sesso maschile rispetto a quello femminile è stato confermato da FLODERUS (1944) e da MELLGREN (1945).

I risultati di RASMUSSEN e di HALPERN hanno trovato sostanzialmente conferma dalle ricerche di PROSPERI e CORTESI (1946), che hanno ricavato i seguenti valori:

feti maschi e femmine dal 4° al 9° mese

— neutrofile 67,475%; acidofile 22,734%; basofile 9,788%;

bambini maschi e femmine dalla nascita ai 9 anni

— neutrofile 53,003%; acidofile 31,746%; basofile 15,247%;

uomo di anni 42 morto per impiccagione

— neutrofile 51,234%; acidofile 38,243%; basofile 10,521%;

uomo di anni 72 morto per infortunio

— neutrofile 47,323%; acidofile 36,80%; basofile 15,873%.

Dai dati degli AA. citati si deduce che con il passaggio dall'età fetale a quella infantile diminuiscono le cromofobe, aumentano intensamente le eosinofile, regrediscono leggermente le basofile. Successivamente nell'età adulta le basofile diminuiscono notevolmente per restare immutate nell'età senile nel sesso maschile e subire un lieve incremento nel sesso femminile.

Divergendo dai dati di HALPERN e di PROSPERI e CORTESI, RASMUSSEN, il quale ha recentemente (1950) studiato la percentuale delle cellule ipofisarie in soggetti di età compresa tra la nascita e i 19 anni, avrebbe ottenuto i seguenti risultati:

Alla nascita le acidofile rappresentano il 25 % nei maschi e il 29 % nelle femmine. Successivamente esse aumentano, più marcatamente nelle femmine, nelle quali raggiungono un valore di circa il 49 %, mentre nei maschi arrivano solo al 40 %.

Le cromofobe invece, da un valore iniziale di 61 %, nelle femmine, e di 65 % nei maschi, scendono al 43 % e rispettivamente al 48 %.

Le basofile, infine, il cui valore medio si aggira sul 9 % alla nascita, tendono poi a diminuire leggermente nel sesso femminile e ad aumentare, pure lievemente, in quello maschile. Ne deriva che al 19° anno di età le basofile sono nel maschio superiori del 4,5% a quelle presenti nella femmina. L'A. precisa che la percentuale delle basofile può variare sensibilmente da soggetto a soggetto.

Vaste indagini, specie su materiale sperimentale, sono state inoltre condotte circa i rapporti tra citologia ipofisaria e diverse condizioni fisiologiche. Così HALPERN (1938) ha constatato che con lo sviluppo del peso e della lunghezza, le eosinofile risultano nettamente aumentate, mentre le basofile lo sono debolmente, e, di conseguenza, le cromofobe sono diminuite. Riguardo i rapporti tra ipofisi e costituzione, KRAUS e TRAUBE (1928), hanno trovato che le basofile aumentano nei soggetti iperstenici.

Studi particolarmente approfonditi sono stati eseguiti da diversi AA. sulle modificazioni del quadro citologico ipofisario in rapporto all'età e al ciclo sessuale di diversi animali, da WOLFE e coll. (1932-33-34-35-42-43), CHARIPPER e HATERIUS (1932), REESE (1932), PAWLOWA (1937), CHADWICK (1936), KIRKMANN (1937), HAGQUIST (1938), NELSON (1936), SCHOOLEY e RIDDLE (1936-38), ZAHL (1938), FRIEDGOOD e DAWSON (1938-40-42), BAER (1942).

SIGNIFICATO FUNZIONALE DELLE CELLULE CIANOFILE

L'obbiettivo principale che si propone lo studiosi di istologia ipofisaria è quello di stabilire il signficato funzionale dei singoli tipi di cellule. Naturalmente gli studi intesi a questo fine sono possibili solo a condizione che ogni ormone sia secreto da una determinata categoria di elementi, o, in termini più generali, che esista una specializzazione funzionale tra i vari gruppi di cellule. Le numerose ricerche che hanno messo in evidenza il vario modificarsi della citologia ipofisaria nelle diverse condizioni fisiologiche e patologiche sperimentali e spontanee, parlano in favore di una reale specificità funzionale delle cellule ipofisarie. Gli studi più squisitamente istochimici di questi ultimi anni hanno poi potuto stabilire, come vedremo meglio in seguito, che talora l'ormone si può trovare nel citoplasma cellulare già nella sua forma definitiva. Questo fatto rappresenta la seconda fondamentale condizione perchè le ricerche di istofisiologia siano possibili e possano dare dei risultati attendibili.

Dopo aver individuato l'origine degli ormoni nelle varie cellule, è necessario anche riconoscere la condizione funzionale nella quale si trovano le cellule in esame; se cioè queste si trovano in fase di accumulo, di attiva elaborazione o di accelerata eliminazione. In linea di massima depongono per una condizione di accumulo i seguenti caratteri: aumento di volume e di numero del tipo cellulare, che si arricchisce in granuli; questi assumono intensamente i coloranti specifici; i nuclei hanno per lo più aspetto compatto con cromatina stipata. Tali fenomeni hanno la loro massima espressione morfologica nelle cosiddette « cellule da castrazione » e « da tiroidectomia ». Gli stati di attiva elaborazione sono caratterizzati da aumenti numerico del tipo cellulare, aumento del volume dell'elemento, nuclei vescicolosi a fine reticolo cromatinico e con nucleoli evidenti, relativa ricchezza in granuli, ingrossamento dell'apparato del Golgi e dell'apparato mitocondriale, presenza di vacuoli citoplasmatici. Nelle condizioni di aumentata escrezione di ormone si nota modica riduzione numerica delle cellule interessate, che appaiono ampie, a citoplasma pallido, fornite di scarse granulazioni rade, disperse e debolmente colorabili. Il nucleo permane vescicoloso a tenue disegno cromatinico.

Va detto subito che al momento attuale sono stati isolati dal lobo anteriore dell'ipofisi sei ormoni proteici: l'ormone della crescenza (somatotropina), la prolattina (mammotropina), l'ormone tireotropo, l'ormone adrenocorticotropo, l'ormone follicolo-stimolante e l'ormone luteinizzante. È soprattuto alla individuazione del punto di origine di tali ormoni che si sono indirizzate le ricerche più moderne. I motodi usati allo scopo si possono, secondo PEARSE (1952 *a*), suddividere nei seguenti gruppi:

1) studi di citologia ipofisaria in condizioni fisiologiche e patologiche;

2) studi di citologia ipofisaria in varie condizioni sperimentali;

3) effetti del trapianto di ipofisi intera o di parti di essa;

4) azione di sostanze purificate estratte dalla ghiandola;

5) azione di sostanze di origine non ipofisaria sulla citologia della ghiandola;

6) metodi citochimici.

Un metodo altamente probativo per giudicare del significato funzionale delle varie categorie di cellule è basato sulla valutazione contemporanea delle modificazioni citologiche e delle modificazioni del contenuto ormonale dell'organo in varie condizioni sperimentali.

Mentre sugli sviluppi dei metodi istochimici ci proponiamo parlare dettagliatamente in seguito, ricordiamo ora come già la applicazione dei metodi tradizionali aveva permesso di intravvedere nelle cianofile la sorgente di alcuni ormoni.

Così da remote osservazioni sperimentali era già accertata l'esistenza di rapporti tra ipofisi e gonadi (CROWE, CUSHING e HOMAS, 1910; ASCHNER, 1909-1912 *a* e *b*; CUSHING, 1909). In particolare è stato da tempo riscontrato come la castrazione induca un aumento delle basofile, alcune delle quali divengono voluminose ed assumono particolari aspetti che le ascrivono ad una determinata categoria: le cellule da castrazione. Sui caratteri morfologici di questi elementi ci soffermeremo più oltre. Una prima fondamentale precisazione sui rapporti ipofisi-gonadi venne data da ZONDEK (1926), e da ZONDEK e ASCHEIM (1926 *a* e *b*), e quasi contemporaneamente da SMITH (1926) e da SMITH e ENGLE (1927). Tali AA., infatti, dimostrarono la presenza nell'ipofisi di una sostanza capace di indurre artificialmente la maturità sessuale in animali impuberi, trattati con trapianti di preipofisi o con iniezioni di estratti acquosi preipo-

fisari. Si pervenne poi alla distinzione di due ormoni gonadotropi: uno (follicolo-stimolante), che induce la maturazione del follicolo, senza influenzare la formazione dei corpi lutei; l'altro (luteinizzante), specificamente capace di determinare la formazione di corpi lutei. In ulteriori ricerche vennero approfondite le proprietà biologiche ed i caratteri chimici di questi ormoni (FEVOLD e coll., 1933; EVANS e coll, 1936; ecc.).

Che nella funzione gonadotropa ipofisaria fossero particolarmente interessate le basofile era già stato intravisto da BERBLINGER (1920). Tuttavia gli studi compiuti in epoca successiva sulla localizzazione delle gonadotropine portarono a risultati non sempre concordi e univoci.

Molti AA. hanno confermato la primitiva interpretazione di BERBLINGER. Così EVANS e SIMPSON (1928) hanno trovato che la zona centrale dell'ipofisi di vitello, zona più ricca in basofile, ha una attività gonadotropa più intensa che le zone periferiche. In esperienze su animali castrati, ENGLE (1929) e EVANS e SIMPSON (1929) localizzano gli ormoni gonadotropi nelle basofile. Analogamente WOLFE (1931) saggiando la attività gonadotropa dell'ipofisi di scrofa ha potuto osservare che nel proestro, quando la ghiandola è ricca di basofile ripiene di granuli, essa è più attiva che nell'estro, quando presenta una quasi totale degranulazione della basofile. Particolarmente dimostrative sono le ricerche di ZONDEK (1933), che riuscì a dimostrare la presenza dell'ormone gonadotropo nell'ipofisi posteriore solo quando essa è in preda ad invasione basofila. Anche gli studi di TEEL e CUSHING (1930), BERBLINGER (1931 *a* e *b*-32), FELS (1933), BERGSTRAND (1934), THOMPSON e CUSHING (1934), SCHOOLEY e RIDDLE (1938) si allineano con questo modo di vedere.

Altri AA., invece, sono arrivati a conclusioni diverse. Così FRANCK (1937), ritiene che il follicolo-stimolante sia secreto dalle eosinofile (fase eosinofila secondo la terminologia dell'A., basata su opinioni personali circa la derivazione delle cellule ipofisarie), mentre il luteinizzante sarebbe elaborato dalle basofile (fase basofila). MOROZUMI (1933) arriva alla conclusione che il luteinizzante è secreto dalle cellule fondamentali, mentre YASUMOTO (1933) attribuisce quest'ultimo alle basofile. PHILIPP (1930) e KRAUS (1932) propendono per una origine dalle eosinofile dell'ormone gonadrotropo. In favore dell'origine eosinofila delle gonadotropine avrebbero infine deposto gli studi su materiale embrionale di

PHILIPP (1930), (le cui conclusioni sono inficiate da critiche mosse da ROMEIS) e di NELSON (1933).

Un gruppo di AA., infine, attribuisce alle basofile la secrezione del follicolo-stimolante, ed alle eosinofile quella del luteinizzante (WOLFE, PHELPS e CLEVELAND, 1934; HERLANT, 1943; SEVERINGHAUS, 1937).

La questione venne ulteriormente chiarita con la scoperta ad opera di ASTOWOOD e FEVOLD (1939), di un terzo ormone gonadotropo a funzione pure luteotropa (luteotropina) e con la successiva identificazione di esso con l'ormone lattogenico (prolattina) (EVANS, SIMPSON, LYONS e TURPEINEN 1941). Secondo concorde opinione, quest'ultimo ormone svolge due azioni: lattogenica e progestazionale. L'origine dalle acidofile della luteotropina venne dimostrata in forma chiara da SCHOOLEY e RIDDLE (1938).

A questo punto venne riposta in discussione la sorgente dell'ormone luteinizzante, attribuita da alcuni alle basofile (SMELSER, 1944; GIROUD e MARTINET, 1948), e alle acidofile da FRIEDGOOD e DAWSON (1938-40-42). Questi ultimi AA., infatti, studiando la comparsa di cellule carminofile nell'ipofisi di coniglio dopo il coito, conclusero che il luteinizzante deriva dalle acidofile. Recentemente, PEARSE (1952 *a*) ha ripetuto le esperienze di FRIEDGOOD e DAWSON usando la loro tecnica (colorazione con il metodo azan) ed ha dimostrato anche un interessamento delle basofile nei fenomeni citologici dell'ipofisi di coniglio dopo la copula. In tal modo le conclusioni di FRIEDGOOD e DAWSON vennero fondamentalmente inficiate. Vedremo in seguito come la secrezione del follicolo-stimolante e del luteinizzante è stata localizzata a livello delle cianofile sulla base di ricerche istochimiche.

Gli studi sull'origine dell'ormone tireotropo si valgono soprattutto di due ordini di indagini, vale a dire delle modificazioni istofunzionali indotte sulla ghiandola dalle condizioni di ipo- e rispettivamente ipertiroidismo nella patologia umana e sperimentale. Che l'asportazione della tiroide determinasse la comparsa di particolari cellule voluminose è cosa vista da lunghissimo tempo e da numerosi AA. nei più svariati animali. Ci basti ricordare che i primi a descriverle furono ROGOWITSCH (1889) nel coniglio, STIEDA (1890) e TRAUTMANN (1918) nei cani e gatti, ed in particolare da KOJIMA (1917) nel ratto. Tali cellule assomigliano alle « Strumazellen » osservate da ROMEIS (1924) in un cane affetto da

struma adenomatoso. Per quanto i caratteri morfologici possano subire lievi variazioni in rapporto all'età, al sesso ed alla specie animale, le cellule da tiroidectomia si presentano come elementi molto voluminosi, a citoplasma basofilo, munito di vacuoli più o meno numerosi. Queste cellule assomigliano quindi molto da vicino alle grosse cellule che si osservano nell'ipofisi di animali castrati (cellule da castrazione). Anche per questo motivo è stata prospettata la possibilità che si tratti di un unico elemento cellulare (SEVERINGHAUS e coll., 1934 *b*; SMELSER, 1939). Altri AA., però, (HOHLWEG e JUNKMANN, 1932; GUY e CLAUS, 1937) hanno invece affermato che si tratta di tipi cellulari morfologicamente e funzionalmente diversi. Riportiamo in una tabella le differenze morfologiche tra cellule da castrazione (Cc) e cellule da tiroidectomia (Ct), secondo GUY e CLAUS.

TABELLA N. 1

	Cc	Ct
Apparato di Golgi . . .	Di solito a forma di rete	Granulare o diffuso.
Vacuoli	Di solito uno grande	Per lo più piccoli e numerosi.
Sede dei vacuoli	A un lato del nucleo .	Attorno al nucleo.
Nucleo	Non vacuolizzato	Spesso vacuolizzato.
Citoplasma	Citolisi solo occasionale	Citolisi frequente.

Le differenze morfologiche tra cellule da tiroidectomia e cellule da castrazione sono state sottolineate anche nei lavori di REESE, KONEFF e WAIMAN (1943), ed in quelli di PURVES e GRIESBACH (1951 *a*).

Dal punto di vista funzionale va anzitutto osservato che la ipofisi degli animali tiroidectomizzati, al contrario di quella dei castrati, non presenta aumento dell'attività gonadotropa (EVANS e SIMPSON, 1930; SMELSER, 1939 *a*). Anzi nei piccioni maschi tiroidectomizzati SCHOOLEY (1937) trovò una diminuzione del tasso ematico in gonadotropina, fatto questo che fu messo in rapporto con la diminuita produzione di sperma che si ha in questi animali dopo asportazione della tiroide. Dato che negli animali castrati si ha un aumento del contenuto ipofisario in gonadotropine, si sarebbe potuto pensare, per analogia, che l'attività tireotropa ipofisaria degli animali tiroidectomizzati fosse esaltata. Al contrario si è visto che essa è invariata (HOUSSAY, NOVELLI e SAMMARTINO, 1932; HOLWEG e JUNKMANN, 1932; KUSCHINSKY, 1933), od anzi diminuita

(LEBEDEWA, 1936; GRIESBACH e PURVES, 1943; PURVES e GRIESBACH, 1946 *b*; TURNER e CUPPS, 1940; GORDON, GOLDSMITH e CHARIPPER, 1945; RAWSON, 1952). Solo ZECKWER, 1936, ha riscontrato un aumento di ormoni tireotropi nell'ipofisi di ratti tiroidectomizzati.

Un ulteriore dato di fatto che ribadisce il concetto che le cellule da castrazione e quelle da tiroidectomia sono da considerarsi di origine diversa è rappresentato dalla presenza di ambedue i tipi cellulari nel ratto (maschio e femmina) castrato e contemporaneamente tiroidectomizzato. In questi casi, infatti, è possibile differenziare l'un tipo cellulare dall'altro (ZECKWER, 1937; PURVES e GRIESBACH, 1951 *a*).

Alquanto controversa appare, però, la specificità di risposta delle cellule da tiroidectomia a stimoli ormonali. Infatti, da un gruppo di ricerche risulta che le modificazioni strutturali della ipofisi degli animali tiroidectomizzati sono influenzate solo dalla somministrazione di estratti tiroidei o tiroxina, e non regrediscono sotto l'azione di ormone follicolare (HOHLWEG e JUNKMANN, 1932) o di estrone (ZECKWER, 1938 *a*). Altri studi, però, dimostrano che la somministrazione di estrogeni inibisce la comparsa di cellule da tiroidectomia in animali tiroidectomizzati (SEVERINGHAUS, SMELSER e CLARK, 1934 *b*; NELSON e HICKMANN, 1937; CLARKE (cit. da DESCLIN, 1952); LEBLOND, ALBERT e SELYE, 1942) ed in quelli trattati con tiouracile (DESCLIN, 1952).

Questo fatto potrebbe rimettere in discussione la specificità dei due tipi cellulari, se non ci soccorressero altre osservazioni abbastanza esplicative sull'azione biologica degli ormoni sessuali. È noto, infatti, già da tempo che tali ormoni esercitano un'azione inibitrice sulla secrezione tireotropa dell'ipofisi, e questo fatto ha anche trovato applicazioni cliniche nella terapia del morbo di Basedow e degli stati di ipertiroidismo (LARIZZA, 1947, lett.). Vi è però da osservare che PURVES e GRIESBACH (1951 *a*) sarebbero pervenuti a differenziare nell'ipofisi di ratto due tipi di cellule, il tireotropo ed il gonadotropo, su basi morfologiche, topografiche e funzionali. Essi avrebbero inoltre osservato che le tireotrope reagirebbero specificamente a variazioni di ormone tiroideo, e le gonadotrope a quelli degli ormoni sessuali. Questa specificità di risposta si ha soltanto per dosi molto piccole, che non si discostano di molto dai tassi fisiologici. Per dosaggi eccessivi dell'uno o dell'altro ormone, viene a mancare ogni specificità di risposta; in ispecie dosi eccessive di estrogeni

bloccano ambedue i tipi cellulari. Sulla base di queste osservazioni si comprendono i risultati di quegli AA. che hanno ottenuto una regressione delle cellule da tiroidectomia mediante somministrazione di estrogeni. Anche il paraossipropriofenone, di recente entrato in terapia come inibitore ipofisario, per quanto con risultati incerti e contradditori, sarebbe capace di prevenire la comparsa di cellule da tiroidectomia (BIANCALANA e CALTABIANO, 1951). Sembra, però, che si comporti in tal senso per la sua azione come estrogeno. Tutto ciò non inficia, pertanto, la distinzione tra cellule da tiroidectomia e cellule da castrazione, tanto più che DESCLIN (1952) ha ottenuto in ratti castrati e tiroidectomizzati la scomparsa delle sole cellule da tiroidectomia mediante trattamento con tiroxina, e GALLONE, GALLUZZI e NAVA (1951) hanno ottenuto riduzione delle gonadotrope mediante trattamento con estrogeni.

Delineati nei termini su esposti i caratteri morfologici e funzionali delle cellule da tiroidectomia ed i criteri differenziali con quelli da castrazione, ricordiamo ora che le stesse alterazioni strutturali dell'ipofisi che si hanno dopo asportazione della tiroide si incontrano negli animali affetti da gozzo endemico (GRIESBACH, 1951), o da gozzo alimentare (MARINE, ROSEN e SPARK, 1935). Anche nei ratti affetti da gozzo sperimentale, NELSON e VARKANY (1938), PURVES e GRIESBACH (1951 *a*) e GRIESBACH (1951) constatarono che il quadro ipofisario è simile a quello da tiroidectomia. Così la primitiva osservazione di ROMEIS (1924) sulle « Strumazellen » del cane affetto da struma adenomatoso venne in seguito confermata dagli ulteriori dati di patologia spontanea e sperimentale. Anche in questi animali la somministrazione di preparati tiroidei fa regredire il quadro istologico dell'ipofisi.

Circa la derivazione delle cellule da tiroidectomia, mentre i primi ricercatori (ROGOWITSCH, STIEDA, TRAUTMANN, ROMEIS (1924), BRYANT (1930), HOLWEG e JUNKMANN, LEBEDEWA) le ritenevano originate dalle cromofobe, SEVERINGHAUS (1937) e dopo di lui quasi tutti gli AA. recenti (REESE, KONEFF e WAIMAN (1943), GRIESBACH e PURVES (1945), PURVES e GRIESBACH (1951 *a*), HALMI (1950), DESCLIN (1952), ecc.) hanno potuto dimostrare che si tratta di elementi della serie cianofila.

Prima di chiudere l'argomento circa gli effetti dell'insufficienza tiroidea sulla struttura dell'ipofisi, ricordiamo solo di passaggio, dato che la questione è collaterale al nostro assunto, che è stato da vari AA.

concordemente constatato che la tiroidectomia o l'inibizione tiroidea da gozzigeni, determina una intensa degranulazione delle eosinofile che può arrivare fino alla totale scomparsa di questo tipo cellulare. Tale fenomeno stabilisce ulteriori differenze tra l'ipofisi da tiroidectomia e quella da castrazione (quest'ultima contiene sempre numerose eosinofile, HOLWEG e JUNKMANN, 1932). Esso sarebbe dovuto, secondo le ricerche di ZECKWER, DAVIDSON, KELLER e LIVINGOOD (1935), di SALMON (1941) e di SEVERINGHAUS (1942) al fatto che la tiroxina sarebbe necessaria per la sintesi dei granuli acidofili. A questo disturbo delle eosinofile che, come è noto, elaborano l'ormone della crescenza, sarebbe da imputare l'arresto di sviluppo corporeo che si osserva dopo tiroidectomia (ZECWER e coll. 1935, GBIESBACH 1951) e dopo trattamento con gozzigeni (GRIESBACH 1951). A riprova di ciò sta il fatto che la somministrazione di tiroxina in questi animali determina ricomparsa di granuli eosinofili e ripresa dei fenomeni di crescita. Bastano lievissime dosi di tiroxina o la presenza di piccolissime quantità di tessuto tiroideo funzionante (pochi acini intatti) per mantenere almeno in parte le granulazioni acidofile (PURVES e GRIESBACH, 1946 *a*; GOLDBERG e CHAIKOFF, 1949). In conclusione negli stati di ipo ed atiroidismo si hanno alterazioni del quadro citologico dell'ipofisi che interessano ambedue i tipi di cromofile, e precisamente diminuzione o scomparsa delle eosinofile, aumento delle basofile con formazione di particolari cellule derivate dalla serie cianofila (cellule da tiroidectomia).

Sulla base di questi reperti resta difficile stabilire con precisione quale tipo cellulare sia responsabile della secrezione della tireostimolina.

Un chiarimento al problema dell'origine dell'ormone tireotropo ci può essere fornito dalla interessante serie di ricerche che da più di un decennio a questa parte vanno svolgendo sull'argomento gli Studiosi neozelandesi PURVES e GRIESBACH. Questi hanno studiato le modificazioni ipofisarie che intervengono nei primissimi stadi di ipotiroidismo conseguente a tiroidectomia e a trattamento con gozzigeni (dati riferiti da GRIESBACH, 1951) ed hanno potuto stabilire che la percentuale delle basofile aumenta in modo sensibile al terzo o quarto giorno dall'intervento e rapidamente aumenta nei quattro giorni successivi, quando non si notano ancora alterazioni delle acidofile. Tale fenomeno è stato in

seguito confermato da HENEGAR e HIGGINS (1949). Negli animali trattati con gozzigeni i primi segni di insufficienza tiroxinica sono caratterizzati da aumento delle basofile e da stimolazione tiroidea (messa in evidenza da aumento in altezza dell'epitelio di rivestimento dei follicoli tiroidei e da diminuzione della colloide (GRIESBACH, 1951; HALMI, 1952 *b*). Il gozzo endemico che frequentemente colpisce gli animali domestici della Nuova Zelanda (pecora, cani, conigli, ecc.) è di solito di tipo iperplastico e solo tardivamente si trasforma in gozzo colloide. In questi gozzi iperplastici il quadro ipofisario è caratterizzato da aumento in numero e dimensioni delle basofile e sarebbe indicativo per una aumentata produzione ed immissione in circolo di ormone tireotropo. Una conferma delle alterazioni ipofisarie nei lievi stati di ipotiroidismo, GRIESBACH e PURVES (1945) la ottennero trattando ratti totalmente tiroidectomizzati con dosi giornaliere di tiroxina leggermente inferiori (dell'ordine di circa 0,25 γ) alla minima quantità necessaria a prevenire modificazioni del quadro ipofisario. Con tale trattamento essi notarono un aumento delle basofile. Sulla base di questi dati gli AA. neozelandesi conclusero che le basofile sono la sorgente dell'ormone tireotropo, anzi GRIESBACH, KENNEDY e PURVES (1949) hanno suggerito il « test basofile » come indice di lieve o iniziale insufficienza tiroxinica. Inoltre, in considerazione della scomparsa assoluta delle acidofile (almeno nel ratto e nel coniglio) in assenza totale di tiroxina, gli stessi AA. hanno proposto il « test acidofile » come rivelatore di quantità anche minime di ormone tiroideo circolante.

Ulteriori dati sulla localizzazione della secrezione tireotropa vengono forniti dai risultati delle indagini condotte sull'ipofisi in varie condizioni di ipertiroidismo (somministrazione di estratti tiroidei o di tiroxina). In seguito a tale trattamento sono stati notati fondamentalmente due tipi di alterazioni del quadro ipofisario, sia pure con lievi variazioni in rapporto all'età, sesso e specie dell'animale, tra loro collegati da stadi di passaggio. Da un lato abbiamo un aumento di numero e di dimensioni delle basofile più o meno vacuolate, associato talora ad un aumento anche delle eosinofile (MOMOSE, 1933; CAMPBELL, WOLFE e PHELPS, 1934; SEVERINGHAUS, SMELSER e CLARK, 1934 *a*; COHEN, 1935). Dall'altro il quadro ipofisario è dominato da fenomeni regressivi di ambedue i tipi cromofili sotto forma di degranulazione, riduzione di numero e di vo-

lume (MOMOSE, 1933; NEUMANN, 1936; CONNOR, 1937; FRACK, 1937; SCIAKY, 1938; ZECKWER, 1938 *b*; NEUHAUS, 1939). NEUHAUS sulla base dei risultati delle sue esperienze e della revisione della letteratura precedente, esprime l'opinione che le alterazioni del primo tipo siano espressione della reazione ipofisaria all'azione di piccole dosi di ormone, mentre le reazioni del secondo tipo conseguirebbero al trattamento con forti dosi ed avrebbero il significato di semplice reazione tossica.

In definitiva la maggior parte degli elementi raccolti nelle esperienze su citate deponeva con una certa attendibilità in favore di una localizzazione a livello delle cianofile della secrezione tireotropa. Tra i più recenti sostenitori di questa tesi figurano, oltre a GRIESBACH e PURVES (1945), BROLIN (1945), HENEGAR e HIGGINS (1949), GOLDBERG e CHAIKOFF (1950), SALTER (1950), HEINSBECKER e PFEIFFENBERGER (1950), HALMI (1950).

Il problema non poteva però dirsi totalmente chiarito in quanto permanevano dati contradditori ed apparentemente probativi per un interessamento delle eosinofile. Basti ricordare le conclusioni recenti di ADAMS (1946), ALBERT (1949), DESCLIN (1952). La questione potè pervenire ad una soluzione altamente probativa grazie all'applicazione di metodi istochimici allo studio dell'ipofisi, come vedremo ampiamente in seguito.

Meno probative sono le ricerche intese a chiarire la sorgente dell'ormone corticotropo (ACTH). Apporti fondamentali allo studio di questo problema ci sono forniti anche dai dati tratti dalla patologia umana, precisamente negli stadi di ipercorticalismo (morbo di Cushing e sindromi affini) ed in quelli di ipocorticalismo, particolarmente nel morbo di Addison. È nota infatti l'alta frequenza con cui le sindromi tipo Cushing si accompagnano ad adenoma basofilo o a semplice basofilismo ipofisario, tanto che lo stesso CUSHING (1932 *a* e *b*) propose per la forma morbosa da lui descritta il termine di « pituitary basophilism ». Tali osservazioni vennero confermate, tra gli altri, da TESSERAUX (1937), THOMPSON e EISENHARDT (1940), MALAGUZZI-VALERI (1940), SIRTORI (1941), v. BUCHEM (1941), MELLGREN (1942), LUFT (1944), BERBLINGER (1943), MELLGREN (1945), STIGLIANI (1944), FORBES (1947), METZGER e coll. (1948), REDAELLI, CAVALLERO e GARBARINI (1949), LAQUEUR (1951), ecc.

L'interessamento della componente basofila dell'ipofisi nella genesi di questi stati di ipercorticalismo verrebbe riferita principalmente a modificazioni di carattere qualitativo da CROOKE (1935) e da altri numerosi autori che dopo di lui hanno osservato una costante e caratteristica alterazione delle basofile, anche in assenza di un vero e proprio adenoma (GRÄF e coll, 1936; GELLERSTEDT, 1938; THOMPSON e EISENHARDT, 1940; HAMPERL, 1939; v. BUCHEM, 1941; BERBLINGER, 1943; CACHERA e coll., 1945; LUFT, 1944; MELLGREN, 1945; DE MONTMOLLIN, 1945; BÜCHLER, 1946; CROOKE, 1947; LANGERON e coll., 1947; BÉNARD, RAMBERT e TEISSIER, 1947; COSTE, TEISSIER e TOURNEUR, 1947). L'alterazione descritta da CROOKE consiste in omogeneizzazione e degranulazione del citoplasma, mentre il nucleo permane inalterato o si presenta di aspetto chiaro e vescicoloso (degenerazione ialina di Crooke). Va, però, notato che la specificità di tale reperto è oggetto di discussioni e di critiche. Interessante richiamare l'attenzione sul riscontro di questo particolare processo alterativo nelle basofile di soggetti trattati con cortisone e ACTH (GOLDEN e coll., 1950; LAQUEUR, 1950; DREYFUS e ZARA, 1951). Di converso negli stati di ipocorticalismo il quadro ipofisario ha rivelato frequentemente una diminuzione e una degranulazione delle basofile (KRAUS, 1923-27; HEWER, 1923; KYIONO, 1926; GUIZZETTI e REGGIANI, 1928; LUDWIG, 1936; BERBLINGER, 1932-42; HAWKING, 1936; CROOKE e RUSSEL, 1935; SEVERIGHAUS, 1938; CAVALLERO, 1946). I fenomeni di degranulazione porterebbero secondo CROOKE e RUSSEL (1935) e secondo MELLGREN (1948) alla formazione di grosse cellule cromofobe polimorfe. Anche nell'asurrenalismo acuto (morbo di Vaterhause Friederichsen) le basofile apparirebbero in fase di intensa degranulazione (CAVALLERO, 1946).

Se gli studi di patologia umana sono in linea di massima concordi nell'indicare un prevalere delle modificazioni a carico delle basofile nei disturbi della funzione corticosurrenale, non altrettanto possiamo dire dei risultati ottenuti nell'indagine sperimentale. Infatti, le osservazioni circa l'influsso della surrenalectomia sulla citologia ipofisaria sono alquanto discordanti. Alcuni AA. hanno trovato una diminuzione delle eosinofile, aumento delle fondamentali, senza modificazione delle basofile (IGURA, 1927; LEHMAN, 1939) o con modificazioni oscillanti di queste ultime (MARTIN, 1932). Altri hanno invece osservato un aumento delle

eosinofile (FINERTY e BRISENO-CASTREJON, 1949); altri ancora parlano di una diminuzione delle basofile (SHUMAKER e FIROR, 1934; GROLLMANN e FIROR, 1935; REESE, KONEFF e AKIMOTO, 1939; HERRICK e FINERTY, 1940; WETZSTEIN, 1940), talora accompagnata a degenerazione ialina tipo Crooke (MELLGREN, 1948). Non manca infine chi avrebbe rilevato un aumento delle basofile (COLOMBO, 1946) o addirittura nessuna alterazione del quadro ipofisario (NICHOLSON, 1936).

Se però prendiamo in esame il succedersi delle esperienze circa l'influenza svolta sull'ipofisi dal trattamento con ormoni corticali, notiamo come in un primo tempo si fossero valorizzate modificazioni della componente eosinofila, mentre in seguito sia stato sottolineato un precipuo interessamento delle basofile. Così COREY e BRITTON (1931) trattando ratti con ormoni corticali ottennero un chiaro aumento delle eosinofile. HIROYUKKI (1933), invece, trovò un aumento delle cellule fondamentali in ratti trattati con iniezioni di estratti surrenali o con impianti di surrene. LIPPROSS (1937) non potè invece constatare alcuna variazione nell'ipofisi di ratti iniettati con cortina.

Altri AA. hanno poi insistito sulle modificazioni delle eosinofile. FRANCK (1937), esperimentando su cavie, avrebbe trovato una degranulazione di tali cellule. HEJDEN (1936) e JORES (1938) somministrando cortidina a ratti hanno constatato un sensibile aumento delle eosinofile ed una diminuzione delle basofile; le prime apparivano ampie, intensamente colorate, fornite di granulazioni scure, mentre le seconde erano pallide e vacuolizzate. Le conclusioni di HEIDEN e di JORES furono confermate da KALHAU (1939). KONEFF (1944) e MELLGREN (1948), infine, trattando a lungo ratti con ormone corticotropo hanno ottenuto profonde alterazioni localizzate strettamente alle cellule basofile, interpretabili come espressione di una ridotta attività secretoria.

Tutto questo complesso di ricerche si integra con ulteriori dati sperimentali, sempre orientati ad indagare la sorgente dell'ormone corticotropo. HERLANT (1937) ha visto che l'iperbasofilia sperimentale dell'ipofisi si accompagna ad iperplasia corticosurrenale. Innesti di differenti porzioni di ipofisi di bue (SMELSER, 1944) e di maiale (GIROUD e MARTINET, 1948) hanno dimostrato che le zone basofile della ghiandola sono particolarmente ricche di ormone corticotropo. Questi risultati sono in accordo con la precedente esperienza di BERBLINGER (1943) il quale ot-

tenne una netta iperplasia del surrene mediante innesto di un adenoma basofilo prelevato da un caso di morbo di Cushing. SELYE (1945), studiando la sua sindrome di allarme nella cui fase di adattamento si avrebbe un aumento della secrezione corticotropa, ha trovato che a questa corrisponde una iperplasia basofila dell'ipofisi. In contrasto con questi dati stanno i risultati di HEINBECKER e ROLF (1944) e di FINERTY e BRISENO-CASTRJON (1949). Questi ultimi, in ratti emiscapsulati ed esposti al freddo, avrebbero osservato contemporaneamente un aumento delle eosinofile ed una iperplasia del surrene residuo; ne conclusero che l'ACTH è elaborato dalle eosinofile. HEINBECKER e ROLF, in cani in cui avevano sezionato l'infundibolo e le fibre dei nuclei paraventricolari osservarono una diminuzione delle basofile mentre le acidofile permanevano invariate; poichè anche la corteccia surrenale non sembrava influenzata dall'intervento, gli AA. conclusero che la corticotropina veniva prodotta dalle acidofile.

In favore dell'origine basofila dell'ACTH parlano le ricerche più recenti di D'ANGELO, GORDON e CHARIPPER (1948), di MARSHALL (1951) e di TUCHMAN-DUPLESSIS (1952).

I primi hanno osservato che nelle cavie il digiuno sperimentale si accompagna ad un aumento delle basofile e ad una diminuzione delle acidofile. Dato che in queste condizioni si ha un'iperplasia della corteccia surrenale, gli AA. ritengono che questa sia dovuta ad una aumentata secrezione di corticotropina da parte delle basofile.

Le ricerche di MARSHALL (1951) sono di particolare interesse per la genialità dell'impostazione e per la chiarezza dei risultati. L'Autore ha immunizzato conigli adrenalectomizzati bilateralmente con preparati altamente purificati di ACTH di maiale. Dal siero di tali conigli furono estratte le gamma-globuline, vettrici dell'antiormone, le quali vennero quindi coniugate con fluoresceina. Con tale composto l'Autore trattò sezioni di ipofisi di maiale allestite con il metodo di Altmann-Gersh. Al microscopio a fluorescenza alcune cellule del lobo anteriore si presentavano luminose su fondo oscuro. La successiva colorazione col Mallory dimostrò la natura cianofila di queste cellule. Ricerche di controllo confermarono che si era effettivamente verificata una combinazione antigene-anticorpo (ACTH + Antiormone specifico) a livello delle cellule basofile. Queste esperienze dimostrano con estrema chiarezza

non solo che l'ormone corticotropo è secreto dalle basofile, ma anche che esso si trova in forma definitiva nel citoplasma cellulare.

Altrettanto esplicativi sono gli studi di TUCHMANN-DUPLESSIS (1952). Questi ha condotto ricerche parallele sulle modificazioni morfologiche e sulle variazioni del contenuto in ACTH di ipofisi di ratti sottoposti a condizioni sperimentali atte a modificare la secrezione corticotropa (scapsulamento, trattamento con acetato di desossicorticosterone, composto S di Reichstein, cortisone, ACTH, tiroxina ed estrogeni). Nella discussione dei suoi reperti, TUCHMANN-DUPLESSIS insiste sulla distinzione tra le fasi di secrezione e di escrezione, e tra le corrispondenti espressioni morfologiche. Egli ritiene che l'adrenalectomia stimoli la sola liberazione dell'ormone corticotropo, a differenza della castrazione che provoca elaborazione e liberazione di gonadotropine. In tal senso depongono i reperti osservati dopo adrenalectomia e dopo trattamento con DOCA. Nel primo caso si è verificata una riduzione sia delle cromofile in genere che del contenuto in ACTH dell'ipofisi; nel secondo un innalzamento delle basofile e del contenuto ormonale senza modificazioni delle eosinofile. L'A. ritiene che queste esperienze siano indicative per la localizzazione nelle basofile della secrezione dell'ACTH.

La letteratura che abbiamo ora brevemente passato in rassegna ci offre dei dati contrastanti che non permettono di trarre conclusioni definitive. Possiamo solo dire che la maggior parte dei risultati degli studi di patologia umana e sperimentale orientano con ogni presunzione verso l'origine dalle basofile dell'ormone adrenocorticotropo. Tale conclusione, ripetiamo, non è concordemente accettata.

II. - LE CELLULE MUCOIDI

I METODI ISTOCHIMICI NELLO STUDIO DELLA CITOLOGIA IPOFISARIA

Nel 1898 COMPTE ha segnalato per primo la possibilità di colorare alcune cellule dell'ipofisi anteriore con il mucicarminio. Successivamente NEUMAYER (1900) precisò che questo colorante si fissa sulle cromofile e TRAUTMANN (1909) pervenne a stabilire che solo le basofile presentano questa colorabilità. Per questo fatto, NEUMAYER (1900) e v. SOÒS (1934) avevano pensato che i granuli basofili, come la colloide, fossero sostanze mucose e rappresentassero entrambi il frutto di un medesimo processo di secrezione. ROMEIS non accetta questo modo di vedere, in quanto non ha ottenuto la tipica metacromasia delle sostanze mucoidi trattando le cellule beta con i coloranti basici quali la tionina e il blu di toluidina.

Con i reperti di ROMEIS contrastano quelli di FEYRTER (1936) e di BIENWALD (1939), che avevano dimostrato come le granulazioni delle cellule cianofile si colorassero metacromaticamente con la tionina. HERLANT (1942) ha ripreso questo ordine di ricerche ed ha dimostrato che nell'ipofisi umana trattata con blu di toluidina le granulazioni acidofile si colorano ortocromaticamente, mentre quelle cianofile assumono una tinta violacea o porpora. Nel ratto e nella cavia la reazione è di più difficile evidenziazione e necessita di soluzione tampone. Questi sarebbero i motivi per cui DESCLIN (1940) non ha confermato i reperti di HERLANT in tali animali, mentre DESCLAUX (1947) li avrebbe ottenuti nell'ipofisi di ratto.

Sulla base delle sue ricerche, HERLANT ha concluso che le cellule cianofile devono la loro metacromasia e la loro basofilia ad una sostanza

idrosolubile adsorbita a livello delle granulazioni cianofile stesse. Il fenomeno della metacromasia, per quanto profondamente studiato, non è ancora stato completamente chiarito nella sua essenza. È tuttavia comunemente accettato che esso è prodotto da composti contenenti polisaccaridi. HERLANT ha intrapreso una serie di ricerche per dimostrare istochimicamente la presenza di polisaccaridi a livello delle granulazioni cianofile. A tal fine egli ha applicato su sezioni di ipofisi i metodi in uso per la dimostrazione di queste sostanze: il carminio di Best e la cresofucsina. Come si è visto, già era stato osservato da BERBLINGER e BURGDORF (1935) che alcune cellule ipofisarie si colorano con la cresofucsina e per questa loro proprietà tali cellule furono dal ROMEIS raggruppate in una categoria a sè stante: le cellule beta. Il carminio di Best, d'altro canto, era già stato applicato all'ipofisi da GUIZZETTI (1933). Tali metodi, però, non sarebbero tanto specifici per sostanze contenenti gruppi glicidici, quanto, più in generale, per colloidi basofili (CLARA, 1940). Più specifica, invece, è la reazione di Bauer. Essa risultò positiva nelle esperienze di HERLANT per i granuli basofili dell'ipofisi umana, specie di persone adulte o anziane. Per quanto la reazione fosse debole, tuttavia essa permise ad HERLANT di dimostrare nelle granulazioni cianofile la presenza di composti contenenti polisaccaridi.

Così l'ipotesi di NEUMAYER e di V. SOÒS circa la natura chimica delle granulazioni basofile fu dimostrata vera dalle ricerche di HERLANT. Del resto altre indàgini sulla citologia ipofisaria potevano indirizzare verso la presenza di sostanze mucoidi. Ci riferiamo ai reperti di MORATO (1930), BIONDI (1936) e VACIRCA (1937) i quali hanno messo in evidenza sostanze argentofile in alcune cellule ipofisarie con metodi all'argento ridotto quali il Cajal. Poichè è noto che le sostanze mucoidi possono essere evidenziate anche con metodi all'argento, è logico supporre che le cellule descritte dagli AA. su citati fossero le stesse basofile.

Sulla base dei suoi risultati, HERLANT (1943) emise allora l'ipotesi che i granuli metacromatici e Bauer-positivi rappresentassero l'ormone follicolo-stimolante: questo, infatti, secondo MC SHAN e MEYER (1938) e EVANS e coll. (1939) contiene fino al 20% di polisaccaridi, e può essere considerato una glicoproteina. Le conclusioni di HERLANT poterono essere confermate e completate in seguito all'introduzione nella tecnica isto-

logica di un metodo per i polisaccaridi molto più specifico e molto più sensibile di quelli fino allora in uso.

Tale metodo, proposto da MAC MANUS nel 1946, consiste nell'ossidazione di gruppi glicolici contigui (CHOH-CHOH) in gruppi aldeidici per mezzo dell'acido periodico. I gruppi aldeidici così formati si evidenziano sul preparato istologico perchè ricolorano la leucofucsina di Schiff, assumendo quindi colorazione rossa. Il metodo di MAC MANUS viene chiamato metodo PAS (Periodic acid-Schiff). Lo stesso MAC MANUS per primo potè riconoscere la presenza nell'ipofisi di elementi PAS positivi. In seguito l'A. definì meglio il valore istologico ed istochimico di tale reazione (1948) mentre HOTCHKISS (1948) indipendentemente da MAC MANUS elaborava la medesima reazione con la sola differenza che usava i reattivi in soluzione alcoolica, più indicata per la dimostrazione di glicoproteine solubili in acqua.

Le ricerche di istochimica ipofisaria mediante il metodo di MAC MANUS-HOTCHKISS furono approfondite da CATCHPOLE (1947-49), PEARSE (1948-49-51-52 *a*, *b*, *c*), HERLANT (1949-50 *a*, *b*, *c* - 52), PEARSE e RINALDINI (1950), PURVES e GRIESBACH (1951 *a*), STIGLIANI e NOCENTINI (1952).

Si è visto così che oltre ai granuli di una determinata categoria di cellule dell'ipofisi anteriore, la reazione PAS colora anche la colloide della « pars intermedia » e degli acini della « pars anterior » (cfr. fig. 10), la colloide dei sinusoidi nonchè alcune vescicole o gocciole talora presenti nel citoplasma delle cromofobe e più raramente delle cromofile, sia acidofile che basofile. Tutte queste strutture danno un colore rosso vivo, differenziabile dal color porpora dei granuli cellulari. Anche la membrana limitante dei vacuoli delle basofile (PEARSE, 1952 *b*) nonchè il connettivo di sostegno danno la reazione PAS positiva più o meno intensamente.

La reazione PAS non è però rigorosamente specifica per i glico- o mucoproteidi. Infatti essa può essere data da un gran numero di substrati protidici che possono contenere una certa proporzione di sostanze mucoidi ma che non sono considerate a rigore di termini come mucoproteine. Inoltre possono reagire positivamente al metodo PAS alcuni acidi aminati (HERLANT, 1950 *a*) ed alcuni complessi lipidici (HERLANT, 1952; PEARSE, 1952 *b*).

PEARSE ed HERLANT hanno intrapreso perciò, contemporaneamente ed indipendentemente, una serie di indagini per precisare la natura chimica delle strutture PAS positive dell'ipofisi.

Così PEARSE (1952 *b*) è arrivato alla conclusione che le cellule ipofisarie presentano due tipi di granuli mucoproteici: i beta e i gamma (sec. la terminologia dell'A.). I granuli beta sono contenuti nelle cellule basofile e sono costituiti da mucoproteine con ogni verosimiglianza ad alto grado di polimerizzazione. I granuli gamma, presenti nelle cellule cromofobe, sono pure mucoproteine, ma meno polimerizzate che quelle dei granuli beta. I caratteri istochimici e tintoriali differenziali tra i granuli beta e gamma sarebbero, secondo PEARSE, i seguenti: i beta presentano metacromasia con il blu di toluidina, i gamma no; i beta si colorano con i sali di tetrazonio dopo benzoilazione, i gamma no; i beta si colorano in blu scuro con il Mallory, i gamma in blu chiaro, talora in rosso; i beta si colorano in porpora col metodo di HALMI (1952 *a*), i gamma in verde. Per quanto riguarda le vescicole PAS positive di alcune cellule ipofisarie (cellule vescicolate di Pearse) lo stesso Autore ha potuto precisare che esse sono costituite sia da mucoproteine, sia da lipidi e sono probabilmente in connessione con l'apparato del Golgi. Infine la colloide risulta da una mescolanza di glicoproteine, di proteine semplici e di variabili quantità di composti ribonucleici. La membrana dei vacuoli delle cellule basofile è costituita da soli complessi lipidici PAS positivi.

HERLANT ha studiato le strutture PAS positive dell'ipofisi anteriore col metodo delle apposizioni (1950 *a* e *b*). Egli ha potuto così constatare che i granuli cellulari perdono la positività al PAS dopo trattamento con fissativi molto acidi (formolo acetico, Bouin acetico) e dopo digestione con saliva per un'ora in termostato a 37°, mentre presentano una debole reazione PAS dopo soggiorno in acqua a 56° per 24 ore. Le gocciole o vescicole PAS positive intracellulari resistono all'azione di questi solventi. HERLANT ha in un primo tempo pensato che le gocciole intracellulari fossero costituite da colloide, analogamente a quanto aveva in precedenza osservato ROMEIS (1940) (cellule gamma ed epsilon di ROMEIS, cellule vescicolate di PEARSE). In successivi studi, però (1952), egli potè dimostrare che nella costituzione di tali gocciole entrano complessi lipoproteici, arrivando così contemporaneamente a conclusioni

analoghe a quelle di PEARSE. HERLANT pensa però che queste formazioni rappresentino l'apparato mitocondriale della cellula. Qualunque possa essere il loro significato, esse si troverebbero particolarmente numerose nelle ipofisi di persone anziane (HERLANT) ed in quelle in intensa attività secretiva (PEARSE).

SIGNIFICATO FUNZIONALE DELLE CELLULE MUCOIDI

Come si è visto, i recenti studi di istochimica ipofisaria hanno messo in evidenza nel citoplasma di alcuni elementi del lobo anteriore granuli di natura mucoproteica. Tali elementi possono perciò essere definiti con il termine di « cellule mucoidi » (PEARSE).

Particolarmente interessanti per i risultati conseguiti sono le ricerche intese a chiarire il significato funzionale dei granuli mucoproteici delle cellule ipofisarie. Già CATCHPOLE (1947), applicando la reazione PAS allo studio dell'ipofisi di ratti castrati, è arrivato alla conclusione che i granuli PAS positivi rappresentano l'ormone gonadotropo. Analogamente PEARSE (1948-49) in ricerche su ipofisi umane perviene alla conclusione che i granuli mucoproteici rappresentano l'ormone follicolo-stimolante e forse anche il luteinizzante. È noto, infatti, dagli studi di CHOW (1944) che il follicolo-stimolante ed il luteinizzante sono glicoproteine, e che il primo contiene dal 10,3 al 13,1% di carboidrati e l'8% di glucosamina (EVANS e coll., 1939). Dato che contiene più del 4% di esosamina, il follicolo-stimolante può essere incluso tra le mucoproteine, secondo la classificazione di MEYER. Una più precisa dimostrazione che i granuli PAS positivi rappresentano l'ormone gonadotropo fu ottenuta da PEARSE e RINALDINI (1951). Le ricerche di tali AA. presero lo spunto da precedenti osservazioni di RINALDINI (1949), il quale per mezzo di saggi biologici vide che le ipofisi di ratti tenuti a regime di ipoalimentazione contengono una quantità di gonadotropine quattro volte superiore a quella dei normali. Essi trovarono un aumento numerico delle cellule PAS positive di tali ratti, proporzionale all'aumento del contenuto in gonadotropina della ghiandola. Questo insieme di dati viene a confermare la primitiva identificazione prospettata da HERLANT (1942-1943) tra granuli cianofili ed ormoni gonadotropi, identificazione che

l'A. stesso ha potuto confermare in sue successive ricerche (1949-1950 *a* e *b*).

La suddetta interpretazione dei granuli PAS positivi appoggia quindi, tra l'altro, sui seguenti criteri: corrispondenza circa la natura chimica (granuli e ormone sono mucoproteine), analogia di comportamento di fronte alla ptialina (HERLANT, 1950), uguale solubilità in soluzione tampone (CATCHPOLE, 1947), aumento delle cellule a granuli PAS positivi proporzionale all'aumento sperimentalmente prodotto del contenuto ormonale della ghiandola (CATCHPOLE, 1949; PEARSE e RINALDINI, 1950; PURVES e GRIESBACH, 1951 *a*).

Estendendo le sue ricerche a ratti tiroidectomizzati, CATCHPOLE (1949) ha osservato la comparsa nella cellula da tiroidectomia di abbondante materiale PAS positivo. Questo, però, per i suoi caratteri di solubilità, sarebbe nettamente differenziabile sia dal materiale PAS positivo delle cellule da castrazione, sia dall'ormone tireo-stimolante. CATCHPOLE conclude prospettando l'ipotesi che possa trattarsi di ormone tireotropo modificato in modo da non presentare alcune caratteristiche sue proprie. Tale interpretazione è giustificata dal fatto che anche l'ormone tireotropo è chimicamente una mucoproteina (FRAENKEL-CONRAT e coll., 1940). Nella discussione ai loro reperti, PEARSE e RINALDINI (1950), tenendo conto che la tireotropina contiene un massimo in carboidrati del 6% (il follicolo-stimolante ne contiene 21 ed il luteinizzante il 10%) affermano che la sostanza colorabile con PAS deve essere rappresentata in maggior misura dagli ormoni gonadotropi. In tal modo gli AA. ammettono che anche l'ormone tireotropo reagisce positivamente al PAS.

A risultati più precisi sarebbero pervenuti PURVES e GRIESBACH (1951 *a*), i quali avrebbero riconosciuto nell'ipofisi di ratto, come già si è ricordato, due tipi di cellule a granuli mucoproteici, differenziabili in base ai loro caratteri morfologici, topografici, tintoriali e funzionali. Gli elementi del primo sono di forma rotondeggiante od ovalare, reagiscono intensamente al PAS, e sono situati sulla superficie inferiore dell'anteipofisi, ed in quel tratto della superficie superiore che è adiacente alla « pars intermedia », disponendosi in vicinanza dei vasi. Queste cellule vengono inibite dagli estrogeni e si trasformano nelle cellule da castrazione dopo gonadectomia. La reazione PAS in queste cellule è di intensità proporzionale al contenuto in ormone gonadotropo della ghiandola.

Secondo PURVES e GRIESBACH fondate argomentazioni indicherebbero in questi elementi la sorgente dell'ormone luteostimolante, oltre che di quello follicolo-stimolante. Infatti, già CATCHPOLE (1949) aveva osservato che i granuli di queste cellule erano parzialmente solubili in una soluzione tampone di acetato 0,25 molare, a pH 4,4, contenente il 20,5% di solfato di sodio, fatto questo che depone per la presenza nelle stesse cellule di due glicoproteine a solubilità diversa, che PURVES e GRIESBACH ritengono di identificare nei due ormoni gonadotropi. Gli elementi di questo primo tipo vennero perciò chiamati da PURVES e GRIESBACH « gonadotropi ».

Il secondo gruppo di cellule PAS positive è costituito da elementi di forma poliedrica, che occupano la sezione centrale dell'anteipofisi, non si localizzano in prossimità dei vasi e dànno una reazione PAS più debole di quella del primo gruppo, sempre comunque proporzionale al contenuto in tireotropina della ghiandola. Queste cellule vengono inibite dalla tiroxina, e danno luogo alle cellule da tireodectomia negli animali ai quali fu asportata la tiroide.

Nell'animale normale i granuli di queste cellule possono essere estratti dai solventi dell'ormone tireotropo. Questi elementi vengono perciò indicati da PURVES e GRIESBACH col nome di « tireotropi ». Il materiale PAS positivo delle cellule da tiroidectomia non presenta, invece, la solubilità della tireotropina, come già aveva osservato CATCHPOLE.

In conclusione l'applicazione di metodi istochimici allo studio dell'ipofisi anteriore ha permesso di precisare con fondatezza le cellule a secrezione gonadotropa e tireotropa.

RAPPORTI TRA MUCOIDI E CIANOFILE

Come si è visto all'inizio di questo capitolo, HERLANT (1942) aveva dimostrato che le cellule basofile contengono granuli, i quali si colorano metacromaticamente con il blu di toluidina e dànno la reazione di Bauer. Si è visto, inoltre, che gli studi successivi mediante la reazione PAS hanno confermato le precedenti osservazioni di HERLANT circa la corrispondenza tra le cellule cianofile e cellule a contenuto glicoproteico. Per-

ciò nella letteratura che si riferisce alle ricerche col metodo PAS, da CATCHPOLE (1947) in poi vengono indifferentemente indicate come cellule cianofile quelle che contengono granuli mucoproteici.

Le opinioni divergono, però, circa gli esatti rapporti tra i due tipi cellulari. Infatti, PEARSE (1949-50-52 *c*) include tra le cellule mucoidi quelle a granuli beta, quelle a granuli gamma e le cellule vescicolate; ne trae la conclusione che le cellule PAS positive sono superiori del 12-25% a quelle che dimostrano affinità per il blu di anilina, e che quest'ultimo metodo quindi non fornisce dati precisi sulla reale percentuale degli elementi della serie cianofila. Anche l'applicazione di una colorazione di contrasto dopo la PAS può influire sulla valutazione numerica degli elementi a contenuto glicoproteico. Così PEARSE e RINALDINI (1950) hanno osservato che nei preparati allestiti con contrasto mediante Orange G le cellule PAS positive appaiono in numero minore che in quelli senza colore di fondo. Tale fenomeno sarebbe imputabile ad un'azione di mascheramento della colorazione rossa per la presenza in alcune cellule anche di proteine basiche orangiofile.

In favore, invece, di una perfetta corrispondenza numerica tra cianofile e PAS positive si esprimono PUVERS e GRIESBACH (1951 *a*), almeno nell'animale normale. Questi AA. giungono ad ammettere che il blu di anilina potrebbe essere ritenuto un colorante specifico delle glicoproteine. A tali conclusioni essi sono pervenuti fotografando campi cellulari colorati con il PAS e rifotografandoli dopo sovrapposizione di « verde fast »; quasi tutte le cellule già colorate in rosso acquistavano con l'aggiunta del « verde fast » una tonalità blu. Solo raramente poterono riscontrare cellule PAS positive che non assumevano il secondo colorante; questa evenienza è di più facile riscontro nelle ipofisi di animali sottoposti a vari trattamenti sperimentali. PURVES e GRIESBACH interpretano tali cellule come mastzellen o istiociti.

III. - L'ALDEIDE-FUCSINA DI GOMORI NELLO STUDIO DELL'IPOFISI DI RATTO

Nel 1950 GOMORI introdusse un nuovo colorante per le fibre elastiche: l'« aldeide-fucsina ». Questo colora in porpora carico, oltre alle fibre elastiche, le mastzellen, le cellule principali della mucosa gastrica, le cellule beta delle isole pancreatiche, alcune basofile del lobo anteriore dell'ipofisi, alcuni tipi di mucina.

HALMI (1950) ha applicato l'aldeide fucsina allo studio dell'ipofisi, combinandola con una modificazione dell'azan. Egli, cioè, ha sostituito il blu di anilina con un colorante affine, il verde luce, che desse una tonalità più facilmente differenziabile da quella dell'aldeide fucsina. Il metodo di HALMI corrisponde quindi al Kresazan di ROMEIS, nel quale l'aldeide fucsina di GOMORI sta al posto della cresofucsina. Questo metodo, nelle mani di HALMI, avrebbe dato risultati più brillanti del Kresazan nello studio dell'ipofisi di ratto; in una successiva comunicazione, l'A. (1952 *a*) ha elaborato in forma definitiva il suo metodo (aldeide fucsina - ematossilina di Herlich - orange G - verde luce). Questo gli avrebbe permesso di differenziare in forma chiara due tipi di basofile, uno che dimostra affinità per l'aldeide fucsina oltre che per il verde luce (o il blu di anilina), l'altro che assume solo il secondo colorante. In tal modo le osservazioni di ROMEIS circa la distinzione tra cellule beta e cellule delta vengono confermate da HALMI. Questi, perciò, accetta la terminologia di ROMEIS, chiamando cellule beta quelle colorate dell'aldeide fucsina, e cellule delta quelle colorate solo dal verde luce.

La distinzione tra i due tipi cellulari, oltre che tintoriale, sarebbe anche morfologica e topografica. Le cellule beta sono più numerose nelle

zone centrali della ghiandola, hanno profilo irregolare dando l'impressione di comprimersi reciprocamente, e sono fornite di nucleo vescicoloso, spesso provviste di un grosso nucleolo. Le cellule delta prevalgono nelle regioni anteromediana e dorsali, sono arrotondate e presentano nuclei picnotici o reniformi, senza evidenti nucleoli.

Al fine di indagare sul significato funzionale dei due tipi cellulari, HALMI ne ha studiato le modificazioni nelle seguenti condizioni sperimentali: castrazione, tiroidectomia, emiadrenalectomia ed esposizione al freddo, trattamento con DOCA, iniezione sottocutanea di formalina (stress acuto), ed adrenalectomia bilaterale. L'A. ha osservato che le cellule delta sono meno numerose nel sesso femminile e divengono progressivamente ipertrofiche e vacuolate dopo castrazione e tiroidectomia. I valori percentuali maggiori di cellule delta furono, però, trovati nei ratti sottoposti a emiadrenalectomia e successiva esposizione al freddo, a stress acuto, ed a trattamento prolungato con DOCA. In base a questi reperti HALMI conclude che le cellule delta sono probabile sorgente dell'ormone follicolo-stimolante e della tireotropina. Le cellule beta sono in numero eguale nei due sessi, non variano dopo castrazione, e tendono a scomparire dopo tiroidectomia; negli animali emiscapsulati e quindi esposti al freddo, esse appaiono ingrossate, allargate, e degranulate. HALMI prospetta l'ipotesi che le cellule beta possono essere interessate nella formazione dell'ACTH, per quanto questo modo di vedere necessiti di ulteriori conferme.

Come appare dalla descrizione di HALMI le cellule beta corrispondono con sorprendente esattezza, per i caratteri morfologici e la distribuzione topografica, a quelle cellule PAS positive del lobo anteriore dell'ipofisi che PURVES e GRIESBACH (1951 *a*) avevano definito come tireotrope. Questi AA. (1951 *b* e *c*) hanno perciò intrapreso una serie di esperienze con i metodi PAS e aldeide fucsina sulla ipofisi di ratti cui avevano indotto modificazioni della secrezione tireotropa. In particolare si sono preoccupati di ottenere una condizione di atiroidismo mediante tiroidectomia, e di ipertiroidismo con iniezioni di tiroxina in ratti normali e tiroidectomizzati.

Per indagare sulla natura chimica dei granuli beta di HALMI, PURVES e GRIESBACH hanno trattato dapprima le ipofisi con l'aldeide fucsina, ed hanno fotografato determinati campi cellulari; sovrapposta poi

la colorazione PAS, hanno rifotografato gli stessi campi. Essi hanno così potuto dimostrare che i granuli beta danno la reazione PAS positiva, e sono quindi di natura glicoproteica. Circa il comportamento delle cellule beta nelle varie condizioni sperimentali attuate, PURVES e GRIESBACH hanno osservato che esse scompaiono negli animali trattati con tiroxina, nei quali si determina contemporaneamente una caduta del contenuto in tireotropina dell'ipofisi. Le cellule beta scompaiono pure dopo tiroidectomia, quando cioè si verifica una rapida eliminazione dell'ormone tireotropo; in questa condizione le cellule PAS positive tireotrope presentano materiale glicoproteico finemente suddiviso in tutto il citoplasma, e l'ipofisi contiene ancora ormone tireotropo, sia pure in quantità inferiore alla norma. La perdita di granuli da parte delle cellule beta renderebbe ragione dell'aumento percentuale di cellule delta che si verifica dopo tiroidectomia. Se però a quest'ultima fa seguito la somministrazione di dosi opportune di tiroxina, le cellule beta si reintegrano, mentre le delta ritornano a valori normali.

Sulla base dei loro reperti, PURVES e GRIESBACH concludono che i granuli beta rappresentano l'ormone tireotropo in fase di accumulo nell'ipofisi di ratti normali.

Contemporaneamente HALMI, proseguendo le sue indagini sul significato delle beta, era pervenuto a rivedere la sua primitiva interpretazione circa l'interessamento di tali cellule nella secrezione dell'ACTH. Infatti, in ricerche condotte in collaborazione con BOGDANOVE, ha comparato il contenuto in ACTH dell'ipofisi con le modificazioni numeriche delle cellule beta e delta in ratti trattati mediante tiroidectomia (1951 *a*), castrazione e somministrazione di estrogeni (1951 *b*). I risultati avrebbero permesso agli AA. di escludere il cointeressamento di ambedue i tipi cellulari nella secrezione corticotropa. Inoltre, saggiando il comportamento delle cellule beta dopo somministrazione di dosi scalari di tiroxina in ratti albini ipotiroidei, HALMI (1952 *b*) avrebbe tratto conclusioni perfettamente concordanti con quelle di PURVES e GRIESBACH. L'A. espone questa concordanza di vedute in una nota riassuntiva (1952 *c*), nella quale traccia uno schema delle modificazioni funzionali di cui sono passibili le cellule beta e delta. Con le conclusioni di PURVES e GRIESBACH si allineano pure i risultati delle più recenti ricerche di ALLARA (1952).

IV. - CONCLUSIONI RIASSUNTIVE

Nell'ambito delle cellule ipofisarie sono stati individuati tre gruppi fondamentali di elementi: cromofobi, acidofili e basofili. Questi ultimi, per la loro affinita per il blu di anilina, o coloranti equivalenti, comunemente usati nei metodi tricromici tipo Mallory - azan, vengono anche chiamati cianofili.

Tra le cellule cianofile, ROMEIS col metodo Kresazan da lui introdotto, ha potuto distinguere due tipi cellulari che ha rispettivamente chiamato cellule beta e cellule delta. Le une presentano granuli che si colorano con la cresofucsina, oltre che con il blu di anilina; i granuli delle altre assumono, invece, solo quest'ultimo colorante.

Prima dell'introduzione di più precisi e più sensibili metodi istochimici, si attribuiva alle cellule cianofile la secrezione dell'ormone follicolo-stimolante; inoltre alcuni dati della patologia umana (morbo di Cushing), facevano prospettare anche un loro intervento nella funzione corticotropa.

I progressi di questi ultimi anni nel campo della chimica degli ormoni ipofisari e la applicazione di metodi istochimici allo studio dell'ipofisi, hanno permesso di precisare con fondatezza il significato delle cellule cianofile. Si è visto, cioè, che le cellule dotate di granuli glicoproteici PAS positivi (cellule mucoidi), appartengono alla serie cianofila, e che rappresentano la sorgente dei due ormoni gonadotropi e del tireotropo. Un'ulteriore distinzione nell'ambito delle cellule PAS positive tra gonadotropo e tireotropo è stata ottenuta nell'ipofisi di ratto mediante l'applicazione da parte di HALMI e successivamente di PURVES e GRIESBACH del metodo all'aldeide fucsina di Gomori. Questa colorazione corrisponde al Kresazan di Romeis; pertanto le cianofile che assumono l'al-

deide fucsina vengono chiamate beta, secondo la terminologia di Romeis, mentre le altre vengono analogamente chiamate delta. Le beta corrisponderebbero alle PAS positive tireotrope, le delta a quelle gonadotrope. Non è possibile attualmente arrivare a una dimostrazione istochimica delle cellule a secrezione corticotropa, per quanto numerose esperienze autorizzino a ritenere con fondatezza che esse siano rappresentate dalle basofile.

Ricordiamo per inciso che viene concordemente attribuita alle acidofile la secrezione dell'ormone della crescenza e della prolattina, mentre per la più parte degli AA., le cromofobe avrebbero significato di elementi in fase pre e post-secretoria.

PARTE SECONDA

RICERCHE ORIGINALI

I. - PATOLOGIA SPERIMENTALE

1. — SCOPO DELLA RICERCA

Nella prima parte abbiamo ricordato come divergano le opinioni degli AA. circa i precisi rapporti tra cellule a granuli mucoproteici e cellule cianofile. In particolare, PEARSE (1949-50-52 *c*) ritiene che le prime siano superiori del 12-25% a quelle che si colorano con il blu di anilina, mentre PURVES e GRIESBACH (1951 *a*) sostengono una corrispondenza quasi perfetta tra i due gruppi di cellule.

Al fine di chiarire questo primo punto, abbiamo condotto una ricerca preliminare e precisamente abbiamo applicato su medesime sezioni di ipofisi umane e di ratto la colorazione con PAS e successivamente quella con il blu di anilina, previo mordenziamento con acido fosfomolibdico al 5%. Abbiamo così potuto constatare che la maggior parte delle cellule colorate in rosso dalla fucsina dello Schiff aveva assunto anche la successiva colorazione blu, presentando così una tonalità violacea, con una vasta gamma di toni dal rosso-violaceo al violabluastro. Alcune cellule, però, assumevano un colore blu brillante, senza traccia di colorazione con la fucsina, mentre altre apparivano colorate unicamente in rosso. In sostanza alcune cellule presentavano affinità solo per l'uno o per l'altro colorante.

Questi risultati ci hanno prospettato la possibilità che le cellule PAS positive non corrispondano sempre esattamente alle cianofile. Il chiarire il problema dei rapporti reciproci tra i due gruppi di cellule è

di estremo interesse, anche perchè può portare ulteriori lumi circa il loro significato funzionale.

Allo scopo, il mezzo più adeguato ci è apparso quello di condurre conteggi comparativi su due sezioni contigue della stessa ipofisi, trattate rispettivamente con il metodo PAS e con una colorazione tricromica tipo Mallory. Il metodo dei conteggi comparativi può fornire dati più completi di quelli ottenibili con l'esame di singoli campi microscopici. È evidente, infatti, che questo procedimento mette al riparo dal pericolo di limitare l'esame a campi selezionati, quindi non sufficientemente indicativi sulla reale composizione cellulare della ghiandola. Inoltre esso permette di seguire il modificarsi delle cellule PAS positive e rispettivamente delle cianofile nelle varie condizioni sperimentali atte ad influenzare singoli funzioni ipofisarie. In tal modo il significato funzionale dei vari elementi può essere ulteriormente chiarito.

2. — CELLULE A SECREZIONE CORTICOTROPA E GODANOTROPA

Una ricerca sulle variazioni delle cellule cianofile e di quelle mucoidi dell'ipofisi di ratto nelle modificazioni della secrezione corticotropa e gonadotropa è già stata da noi eseguita, ed i relativi risultati sono stati comunicati al 36° Congresso della Società tedesca di Patologia (Fri-

TABELLA N. 2

Tipo di esperimento	Numero di animali	Sesso	Percentuale PAS positive (mucoidi)	Percentuale Cianofile
Controlli	3	M	9,19	8,51
»	3	F	5,51	4,38
Castrazione	4	M	28,13	19,21
»	4	F	26,73	12,50
Castrazione + Estrogeni	4	M	9,02	8,27
» »	4	F	5,29	3,95
Estrogeni a forti dosi	6	M	1,80	4,08
Emiscapsulamento	6	M	9,19	8,74
Id. + esposizione al freddo	6	M	12,23	23,60
Somministrazione di DOCA	6	M	11,06	9,37
Sindrome di allarme (formalina)	6	M	10,78	15,20

burgo, 1952). Dette secrezioni furono influenzate con i seguenti mezzi: castrazione, somministrazione di estrogeni, emiadrenalectomia, emiadrenalectomia ed esposizione al freddo, trattamento con DOCA, stress acuto con formalina.

Riportiamo nella Tabella n. 2 i risultati ottenuti.

3. — CELLULE A SECREZIONE TIRETROPA

Per integrare questo ordine di ricerche, abbiamo inoltre condotto uno studio sulle modificazioni cellulari dell'ipofisi di ratto nelle variazioni sperimentali della funzione tiroidea.

Allo scopo abbiamo applicato i seguenti procedimenti: tiroidectomia, somministrazione di tiouracile, somministrazione di tiroxina.

MATERIALE E METODICA

Per queste ricerche ci siamo serviti di 58 ratti albini di un ceppo locale, di sesso maschile, del peso di circa 150-200 grammi. Tutti gli animali sono stati mantenuti alla dieta standard di laboratorio e nelle stesse condizioni ambientali per tutto il periodo dell'esperimento. Gli interventi venivano praticati in anestesia eterea. Sei animali sono serviti come controllo. Gli animali venivano uccisi mediante dissanguamento; le ipofisi, prelevate al momento dell'uccisione, venivano fissate parte in formolo-sublimato (formolo al 10% in una soluzione satura di bicloruro di mercurio), parte in susa con aggiunta del 10% di una soluzione satura di acido picrico, secondo HALMI (1952 *a*). Le ghiandole, incluse in paraffina, venivano sezionate secondo il piano orizzontale; le sezioni da colorare, dello spessore di circa 5 μ, venivano raccolte a tre livelli equidistanti. In ricerche preliminari, abbiamo infatti potuto stabilire che l'esame di sezioni così prelevate fornisce valori percentuali assai vicini a quelli desumibili da un conteggio eseguito su tutta la ghiandola sezionata in serie. Ad ogni livello si raccoglievano tre sezioni contigue. La prima veniva colorata con il metodo di Mc Manus, seguito da emallume di Mayer, la seconda con una modificazione del metodo azan, la terza con l'aldeide fucsina sec. Gomori. Il metodo di HALMI (aldeide fucsina, emallume, verde luce e orange G) non ci ha sempre dato risul-

tati brillanti tali da permetterci una chiara differenziazione dei vari tipi cellulari e perciò non lo abbiamo adottato in via sistematica per questo ordine di ricerche. Abbiamo preferito il metodo di Mc Manus di più comoda esecuzione, non ritenendo necessario l'uso delle soluzioni alcooliche di Hotchkiss per colorare granuli resi insolubili in acqua dal fissativo formolico. Infatti gli esami comparativi di sezioni della stessa ipofisi trattate con i due metodi hanno fornito risultati del tutto sovrapponibili. Anche PEARSE (1950) nonchè PURVES e GRIESBACH (1951 *a*) fanno osservare che non è necessario in queste ricerche far uso delle soluzioni alcooliche di Hotchkiss.

I conteggi sono stati eseguiti con obbiettivo apocromatico 8 Koristka e con oculare compensato 6x, fornito di reticolo. In ogni sezione si contarono 10 campi, uniformemente distribuiti su tutta la superficie. Il totale delle cellule così contate per ogni sezione è di circa 3.000. Abbiamo considerato cellule mucoidi solo quelle contenenti granuli più o meno fitti, colorati in rosso vivo dalla fucsina del reattivo di Schiff; non abbiamo invece preso in considerazione gli elementi nel cui citoplasma figuravano gocciole PAS positive (cellule vescicolate di PEARSE). Abbiamo considerato cianofile quelle colorate in blu brillante dal blu di anilina e beta quelle colorate chiaramente in porpora dall'aldeide fucsina.

ESPERIMENTI E RISULTATI

Controlli

I valori percentuali medi ottenuti nei controlli (6 ratti maschi) sono stati i seguenti:

— Mucoidi 9,14% - Cianofile 8,51% - Cellule beta (Halmi) 2,73%.

Tiroidectomia

Al fine di seguire l'evolversi delle modificazioni della citologia ipofisaria nell'atiroidismo sperimentale, abbiamo sacrificato gli animali a diversa distanza di tempo dalla tiroidectomia, e precisamente 4 dopo 24 ore, 4 in terza e 4 in sesta giornata, 4 dopo un mese e 4 dopo sei mesi.

Abbiamo ottenuto i seguenti risultati:

Dopo 24 ore — mucoidi 12,02%; cianofile 9,12%; beta 1,97%.

Tra le mucoidi spiccano alcuni elementi molto ampi, a citoplasma spugnoso, forniti di tenui granulazioni rosa. Anche le cianofile sono per lo più pallide, a granuli citoplasmatici piuttosto fini e radi.

Dopo 3 giorni — mucoidi 11,27%; cianofile 9,68%; beta 1,42%.

Sia le mucoidi che le cianofile sono fornite di scarse granulazioni specifiche, piuttosto pallide. Per tale ragione ne è talora difficile la precisa identificazione.

Dopo 6 giorni — mucoidi 12,25%; cianofile 9,87%; beta 0,81%.

Sono presenti ampie cellule da tiroidectomia (fig. 1). Le mucoidi e le cianofile mantengono carattere spugnoso con povertà di granuli specifici.

Dopo un mese — mucoidi 14,07%; cianofile 12,28%; beta 0,72%.

Sia le cianofile che le mucoidi sono meglio differenziate per la presenza di un maggior numero di granulazioni citoplasmatiche che appaiono intensamente colorabili.

Dopo sei mesi — mucoidi 13,92%; cianofile 12,24%; beta 0,58%.

Ambedue i tipi cellulari si sono ulteriormente arricchiti di granuli e stipano i loro citoplasmi. Ne risultano particolarmente evidenti le cellule da tiroidectomia.

Trattamento con tiouracile

Le modificazioni della citologia ipofisaria in seguito alla somministrazione di sostanze tireoinibitrici sono state indotte mediante trattamento giornaliero con grammi 0,33 di metiltiouracile (Atirina della ditta Farmitalia) per os. Un gruppo di 4 ratti fu sacrificato dopo 2 mesi di trattamento continuato; un secondo gruppo di 4 animali dopo 6 mesi.

I risultati furono i seguenti:

Dopo 2 mesi — mucoidi 14,56%; cianofile 10,06%; beta 0,46%.

Le mucoidi sono piuttosto ampie e contengono scarsi granuli specifici. Questi sono debolmente colorati in rosa. Le cianofile sono in genere pallide e pertanto ne è talvolta difficile l'identificazione. Numerose cromofobe vescicolate.

Dopo 6 mesi — mucoidi 14,48%; cianofile 12,27%; beta 0,51%.

Le mucoidi appaiono ricche di granuli per cui, accanto a cellule a citoplasma rosa ve ne sono altre più intensamente colorate in rosso dalla

fucsina. Inoltre è presente una formazione anulare paranucleare, corrispondente all'immagine negativa dell'apparato di Golgi. Molti elementi presentano il classico quadro delle cellule da tiroidectomia. Alcune cianofile mostrano un tenue citoplasma omogeneo, poco colorabile. Le cellule vescicolate sono ulteriormente aumentate di numero.

Trattamento con tiroxina

Questa serie di esperienze è stata condotta saggiando sia l'effetto di diverse dosi del farmato per un eguale periodo di tempo, sia l'azione di una stessa dose a vari periodi di tempo. Il farmaco (« Thyroxin » della ditta Roche) veniva somministrato per via intramuscolare. I vari lotti di animali erano composti da 4 ratti. I risultati furono i seguenti:

Dose giornaliera di 1 γ di tiroxina per 100 gr. di peso corporeo per 20 giorni:

— mucoidi 11,67%; cianofile 12,21%; beta 2,85%.

Ambedue i tipi cellulari sono piuttosto ampi, muniti di granuli grossolani e radi.

γ 10/100 gr. p.c. per 20 giorni:

— mucoidi 8,27%; cianofile 8,24%; beta 2,06%.

γ 20/100 gr. p.c. per 20 gg.:

— mucoidi 7,72%; cianofile 6,95%; beta 1,58%.

Le mucoidi e le cianofile sono piuttosto pallide, povere di granuli.

γ 15/100 gr. p.c. a giorni alterni per un mese:

— mucoidi 6,19%; cianofile 6,71%; beta 1,06%.

I granuli PAS positivi e quelli cianofili sono piuttosto pallidi.

γ 15/100 gr. p.c. a giorni alterni per due mesi:

— mucoidi 3,27%; cianofile 2,98%; beta 0,65%.

La scarsa colorabilità dei due tipi cellulari ne rende piuttosto difficile la conta.

γ 15/100 gr. p.c. a giorni alterni per cinque mesi:

Sia le mucoidi che le cianofile e la beta sono quasi ridotte a zero, per cui è apparsa priva di significato una conta dei valori percentuali.

Le poche PAS positive presenti occupano le porzioni centrali della ghiandola, sono piccole, e dotate di un citoplasma denso. Numerose le eosinofile che appaiono intensamente colorate.

Dalle percentuali ottenute negli animali di ogni lotto omogeneo abbiamo ricavato la media aritmetica, che riportiamo nella tabella n. 3.

TABELLA N. 3

Gruppo sperimentale	Numero di animali	% mucoidi	% cianofile	% beta
Controlli	6	9,14	8,51	2,73
Tiroidectomia:				
dopo 24 ore	4	12,02	9,12	1,97
» 3 giorni	4	11,27	9,68	1,42
» 6 giorni	4	12,25	9,87	0,81
» 1 mese	4	14,07	12,28	0,72
» 6 mesi	4	13,92	12,24	0,58
Trattamento con tiouracile:				
dopo 2 mesi	4	14,56	10,06	0,46
» 6 mesi	4	14,48	12,27	0,51
Trattamento con tiroxina:				
1 γ/100 gr. peso corp. al giorno per 20 giorni	4	11,67	12,21	2,85
10 γ id.	4	8,27	8,24	2,06
20 γ id.	4	7,72	6,95	1,58
15 γ/100 gr. peso corp. a giorni alterni per 1 mese	4	6,19	6,71	1,06
Id. per 2 mesi	4	3,27	2,98	0,65
Id. per 5 mesi	4	—	—	—

4. — DISCUSSIONE DEI REPERTI SPERIMENTALI

CONSIDERAZIONI PRELIMINARI

Alla discussione dei nostri reperti ci sembra necessario premettere qualche considerazione preliminare sul valore da attribuire ai risultati dei conteggi cellulari, la cui attuazione pratica incontra di sovente non lievi difficoltà. Infatti, anche nelle preparazioni meglio riuscite, accanto a tipi cellulari ben differenziati, se ne riscontrano altri con sfumature tin-

toriali intermedie, la cui catalogazione può comportare dubbi. Inoltre, in particolari condizioni sperimentali, l'affinità tintoriale dei singoli elementi può essere così ridotta da renderne particolarmente difficile la conta. A ciò aggiungasi che numerosi sono i fattori i quali possono influenzare la buona riuscita del preparato, come è d'altronde di comune evenienza nella tecnica istologica. Non è da escludere che le difficoltà suddette siano in parte responsabili delle divergenze dei risultati ottenuti da vari AA. nello studio quantitativo della citologia ipofisaria. In definitiva, quindi, i dati ricavati dai conteggi vanno intesi come valori puramente indicativi.

Venendo ora ad esaminare i risultati del complesso delle nostre ricerche (comprese quelle riguardanti la secrezione gonadotropa e corticotropa) dobbiamo innanzitutto notare una relativa indipendenza di comportamento delle cellule mucoidi rispetto alle cianofile. Così, ad esempio, negli animali castrati abbiamo constatato un aumento più sensibile a carico delle PAS positive (3-5 volte la norma) che non a carico delle cianofile (2-3 volte la norma). Così pure la somministrazione prolungata di estrogeni a forti dosi ha indotto un più spiccato abbassamento delle mucoidi (circa un quinto) che non delle cianofile, le quali hanno raggiunto valori pari a circa un mezzo la norma. Un più marcato incremento delle cianofile rispetto alle mucoidi è conseguito alla adrenalectomia monolaterale e successiva esposizione al freddo, come pure al trattamento con formalina per via parenterale (stress acuto). Infine l'inibizione della funzione tiroidea, sia mediante tiroidectomia, sia mediante trattamento con farmaci antitiroidei ha comportato un più spiccato aumento delle cellule a granuli PAS positivi.

L'indipendenza tra i due ordini di cellule, mentre è di facile constatazione, appare, invece, di difficile interpretazione.

Un attento esame complessivo dei dati rivela che le variazioni dei due tipi cellulari si verificano costantemente nello stesso senso, ma non sempre in misura proporzionale. Questo insieme di osservazioni potrebbe essere spiegato in due modi. Una prima ipotesi è già stata da noi avanzata nella comunicazione tenuta a Friburgo, e riguarda la possibile esistenza di un'aliquota di cellule cianofile non PAS positive. Tale ipotesi sarebbe suggerita in forma particolare dalla caduta nettamente maggiore delle mucoidi dopo somministrazione di estrogeni a dosi massive.

Un'altra interpretazione del fenomeno potrebbe ricercarsi nel fatto che i granuli citoplasmatici specifici non dimostrano un'affinità per i due coloranti di intensità contemporaneamente uguale. Tale modo di vedere potrebbe trovare la sua giustificazione in alcuni dei nostri reperti. Precisamente abbiamo visto che la tiroidectomia induce un immediato innalzamento delle mucoidi, il cui valore rimane quasi inalterato a distanza di sei mesi dall'intervento. Le cianofile, invariate dopo 24 ore, mostrano di aumentare successivamente in misura più lenta e progressiva. Questo rilievo indurrebbe a pensare che in tali cellule si accumuli, dopo tiroidectomia, una sostanza squisitamente PAS positiva, la quale solo in prosieguo di tempo verrebbe acquistando affinità per il blu di anilina. In altri termini, un'aliquota di mucoidi sarebbe rappresentata da elementi cromofobi in fase precianofila. D'altro canto a conclusioni analoghe eravamo pervenuti sulla base delle nostre ricerche preliminari condotte sovrapponendo le due colorazioni.

In conclusione la indipendenza osservata nelle modificazioni delle cellule mucoidi e delle cianofile può essere interpretata nei due seguenti modi:

1) esiste un'aliquota di cianofile non PAS positive;

2) la cianofilia non procede di pari passo con la positività al PAS.

Naturalmente le due evenienze non si escludono a vicenda.

Fissato nei termini su esposti il problema dei rapporti tra mucoidi e cianofile, passiamo ora ad esaminare i nostri reperti cercando di ricavarne un'interpretazione sul significato funzionale delle cellule in esame.

Cellule gonadotrope e cellule corticotrope

Le nostre precedenti esperienze intese a modificare la secrezione gonadotropa e quella corticotropa (v. tabella n. 2) ci avevano condotto alle seguenti conclusioni:

1) le cellule PAS positive (mucoidi) svolgono prevalentemente funzione gonadotropa;

2) esistono cianofile non PAS positive, nel cui citoplasma, cioè, non figura materiale glicoproteico, alle quali è attribuibile con ogni verosimiglianza funzione corticotropa (per più estesi dettagli rimandiamo al lavoro originale).

CELLULE TIREOTROPE

Tiroidectomia — Nei primi giorni dopo l'asportazione della tiroide le cellule mucoidi, situate nelle porzioni centrali dell'ipofisi, appaiono sensibilmente aumentate di numero, si mostrano di dimensioni maggiori del normale e presentano chiare vacuolizzazioni citoplasmatiche. Ma una modificazione caratteristica che si riscontra già 24 ore dopo l'operazione interessa i granuli specifici. Essi appaiono, infatti, di dimensioni molto ridotte, conferendo al citoplasma un aspetto pulverulento, relativamente diminuiti di numero, apparendo perciò diradati in seno al corpo cellulare; la loro reazione al PAS è debole per cui la cellula presenta una tenue colorazione rosea.

Le cellule cianofile in questo periodo non presentano un aumento numerico proporzionale a quello osservato a carico delle mucoidi. Esse mostrano però le stesse modificazioni morfologiche, e precisamente aumento di volume del citoplasma che appare dotato di vacuoli e di granulazioni fini e rade scarsamente tingibili con il blu di anilina. Per queste caratteristiche esse appaiono molto pallide, per cui talora ne è difficile il riconoscimento. Forse a questa difficoltà si deve imputare, almeno in parte, il fatto che le cianofile non risultano aumentate in misura analoga alle mucoidi. Già in questo primo periodo di atiroidismo sperimentale sono presenti le cellule da tiroidectomia, ampie, vacuolate, colorate debolmente (sia dal PAS che dal blu di anilina) con evidente alone perinucleare ed immagine negativa dell'apparato di Golgi rappresentato da un disegno anulare non colorato, in zona paranucleare.

I nostri reperti sulle modificazioni istologiche dell'ipofisi dopo tiroidectomia sono in accordo con quelli ottenuti da studi analoghi condotti recentemente da HALMI (1950) e da PURVES e GRIESBACH (1951 *a, b, c*). Essi ci permettono pertanto di confermare che il quadro da tiroidectomia è differenziabile da quello da castrazione per i seguenti caratteri:

1) comparsa più precoce delle cellule da tiroidectomia;

2) differenza topografica e tintoriale di questo tipo di cellula da quella da castrazione.

Per quanto riguarda il primo punto abbiamo infatti potuto constatare che già 24 ore dopo l'operazione si notavano ampie cellule vacuolate a granuli tingibili col metodo PAS e rispettivamente con il blu di

anilina; dopo 6 giorni le cellule da tiroidectomia con tutti i loro caratteri sono evidenti e numerose (fig. 1). È noto d'altro canto che le modificazioni della citologia ipofisaria dovute alla gonadectomia (fig. 2) si instaurano in un periodo più lungo, e precisamente dopo circa 15 giorni dall'operazione.

Riguardo invece al secondo punto, abbiamo osservato che le cellule da tiroidectomia compaiono dapprima nelle porzioni centrali della ghiandola, mentre quelle da castrazione si iniziano a livello dei bordi laterali ed in vicinanza della pars intermedia. Inoltre, mentre le cellule da castrazione sono dotate di granuli grossolani intensamente colorati con il metodo PAS e con il blu di anilina, le cellule da tiroidectomia presentano granulazioni finissime e poco tingibili con l'uno o con l'altro metodo.

Dopo un mese dall'asportazione della tiroide, l'ipofisi presenta un quadro caratteristico contrassegnato dalla comparsa nel citoplasma delle cellule da tiroidectomia di particolari strutture intensamente PAS positive. Precisamente trattasi di grossolane granulazioni, di varia forma e dimensioni, situate in prossimità del nucleo e dei vacuoli. Queste formazioni non assumono il blu di anilina. Reperti analoghi sono stati dapprima segnalati da CATCHPOLE (1949). Tale A. ha rilevato che questi granuli non presentano la solubilità della tireotropina, traendone da ciò la conclusione che essi non rappresentano l'ormone tireotropo. Successivamente PURVES e GRIESBACH (1951 *a*) hanno confermato i reperti di CATCHPOLE, sottolineandone la difficiltà di interpretazione.

Un più lungo periodo dall'intervento (6 mesi) è caratterizzato dallo arricchirsi delle cellule da tiroidectomia in granuli grossolani che si colorano in rosso scuro col PAS e non assumono il blu di anilina.

In sintesi, quindi, le modificazioni citologiche dell'ipofisi dopo tiroidectomia sono caratterizzate in un primo tempo da diminuzione del numero e della colorabilità dei granuli specifici delle cellule mucoidi e cianofile delle porzioni centrali della ghiandola. Questi aspetti possono essere interpretati come espressione di una esaltata eliminazione di ormone tireotropo: ciò in accordo con l'osservazione di GRIESBACH e PURVES (1943) secondo i quali in tale periodo la ghiandola presenterebbe una diminuita attività tireotropa. In seguito, invece, si accumula un materiale glicoproteico che rivela caratteristiche fisico-chimiche diverse da quelle della tireotropina (CATCHPOLE, 1949; PURVES e GRIESBACH

1951 *a*). Il significato del fenomeno non è chiaro, potendo concorrere al suo determinismo troppi fattori (squilibri metabolici, fenomeni regressivi, azioni tossiche, ecc.) che allo stato attuale sfuggono alle nostre conoscenze.

Somministrazione di tiouracile — I reperti ottenuti mediante trattamento con tiouracile danno l'impressione di corrispondere ad una tiroidectomia attenuata. I quadri istologici, infatti, sono sovrapponibili con una forte approssimazione a quelli consecutivi ad esportazione della tiroide. Se ne differenziano unicamente per il fatto che insorgono più tardivamente ed evolvono con maggior lentezza. Infatti, dopo un mese di trattamento, il quadro ipofisario è caratterizzato dalla presenza di amipe cellule a fini granuli PAS positivi, piuttosto scarsi e debolmente colorati in rosa. Il trattamento prolungato per sei mesi determina un aumento di tali granuli che, inoltre, danno una reazione più intensa al PAS. Essi non dimostrano però affinità per il blu di anilina. La presenza di questi granuli con le caratteristiche suddette è stata notata da PURVES e GRIESBACH (1951 *a*) anche dopo due anni di trattamento con gozzigeni.

La maggior lentezza nell'insorgenza e nell'evoluzione delle modificazioni ipofisarie consecutive al trattamento con tiouracile si può facilmente comprendere se si pensa che il farmaco induce una graduale e progressiva insufficienza tiroidea, mentre la tiroidectomia determina tale condizione in modo assoluto ed immediato.

I nostri risultati confermano inoltre i reperti di PEARSE (1952 *b*) circa l'aumento delle cellule vescicolate in seguito a somministrazione di tiouracile.

Somministrazione di tiroxina — Di particolare interesse ci sembrano i risultati ottenuti nella serie di animali trattati con tiroxina. Un primo rilievo può essere fatto circa i divergenti effetti della somministrazione di piccole dosi di ormoni rispetto a quelli di dosi alte, per un limitato periodo di tempo.

Nel primo caso, infatti, abbiamo ottenuto un aumento numerico sia delle mucoidi che delle cianofile, i cui granuli apparivano di aspetto grossolano e intensamente colorabili. Aumentando invece la dose di tiroxina, i valori numerici dei due tipi cellulari si abbassano sensibil-

mente, mentre le granulazioni citoplasmatiche si fanno più rade, più esili e meno colorabili. I reperti segnalati nella letteratura dopo trattamento con ormone tiroideo, non sono concordi. Infatti, PURVES e GRIESBACH (1951 *a*) parlano di fenomeni regressivi a carico delle cianofile, e di perdita dei granuli PAS positivi in seguito a somministrazione di 5-10 microgrammi di tiroxina per 10 giorni; un più alto dosaggio di ormone determina, invece, un aumento delle cianofile, come già segnalato da SEVERINGHAUS, SMELSER e CLARK (1934 *a*) e la comparsa di ampie cellule a granuli PAS positive, del tipo da castrazione. Al contrario, HALMI (1952 *b*) ha eseguito lo stesso ordine di ricerche applicando il suo metodo all'aldeide fucsina di Gomori, che differenzia le cianofile in due tipi, le beta e le delta. Egli avrebbe osservato che dopo trattamento con 5 microgrammi di tiroxina per 20 giorni si avrebbe un aumento delle beta che, come abbiamo ricordato, rappresenterebbero secondo l'A. la aliquota delle cianofile a funzione tireotropa, ed una lievissima diminuzione delle delta rispetto ai controlli di questo gruppo di animali. HALMI ritiene, però, che tali controlli presentino un lieve stato di ipotiroidismo, ed è confortato in questa opinione dal fatto che gli animali presentavano modificazioni della citologia ipofisaria (diminuzione delle beta, aumento delle delta, presenza di ampie delta vacuolate del tipo da tiroidectomia, normale numero di acidofile) simili a quelle che l'A. stesso aveva riscontrato in precedenza (HALMI, 1950) in animali parzialmente tiroidectomizzati. Per di più la tiroide del controllo presentava un epitelio follicolare più alto, ed una colloide meno densa rispetto ad animali di controllo usati in precedenti ricerche; tali alterazioni tiroidee sarebbero riferibili ad esaltata attività tireotropa dell'ipofisi. Per tutte queste ragioni HALMI ritiene di trovarsi di fronte a ratti in istato di ipotiroidismo, probabilmente riferibile alla dieta. Del resto è frequente il caso che la dieta cui sono mantenuti gli animali abbia un'azione gozzigena; anzi SALTER (1950) afferma che tutte le diete di laboratorio sono più o meno gozzigene. Il trattamento con 5 γ di tiroxina al giorno per 20 giorni avrebbe determinato negli animali di HALMI un ripristino del quadro ipofisario alle condizioni di normalità. Dosi più elevate (20-100-200-400 γ di tiroxina al giorno per 20 giorni) avrebbero invece indotto diminuzione fin quasi a scomparsa delle beta, loro vacuolizzazione, lieve aumento numerico delle delta, alcune delle quali si presentavano anche aumentate di volume.

In totale, però, il gruppo delle cianofile risulterebbe diminuito rispetto ai valori normali.

Se compariamo i risultati di HALMI con quelli di PURVES e GRIESBACH, osserviamo però che essi sono in buon accordo fra loro, se si prescinde dalla circostanza che i ratti di HALMI erano in istato di ipotiroidismo. Per il resto, è chiaro che questi ricercatori hanno osservato una diminuzione delle cianofile, una loro degranulazione e, per dosi elevate, la comparsa di ampi elementi del tipo da castrazione.

L'aumento delle cianofile, come pure delle PAS positive da noi riscontrato negli animali trattati con 1 γ di tiroxina per 100 di peso corporeo per 20 giorni, potrebbe essere riferito ad un meccanismo analogo a quello invocato da HALMI. Si potrebbe cioè supporre che anche i nostri animali presentassero una condizione di ipotiroidismo, talmente lieve da essere corretto con la somministrazione di una dose così bassa. Tuttavia il quadro istologico della tiroide dei nostri animali, all'uopo indagato, non ha messo in evidenza, come nel caso di HALMI, i segni di una iperfunzione compensatoria. Anche per questa ragione, saremmo più propensi ad interpretare i nostri reperti come espressione di un rallentamento nella eliminazione, da parte dell'ipofisi, di tireotropina, e conseguente accumulo di ormone nelle cellule. Tale significato avrebbero le granulazioni citoplasmatiche che apparivano grossolane ed intensamente colorabili.

I risultati da noi ottenuti dopo trattamento con dosi maggiori di tiroxina (10-20 γ per 100 gr. di peso corporeo per 20 giorni) concordano con quelli riportati dal PURVES e GRIESBACH e da HALMI. In queste condizioni, infatti, il quadro ipofisario è caratterizzato da diminuzione delle cianofile e delle PAS positive, che si presentano pallide e povere di granuli. Se ora poniamo mente al fatto che è stata dimostrata una diminuzione del contenuto in tireotropina dell'ipofisi di ratti trattati con tiroxina (HOLWEG e JUNKMANN, 1932; KUSCHINSCKY, 1933; PURVES e GRIESBACH, 1946 *b*; GRIESBACH e PURVES, 1943) i quadri da noi osservati possono essere riferiti ad una diminuita elaborazione dell'ormone.

In conclusione, la tiroxina, mentre a piccole dosi indurrebbe un accumulo di tireotropina, a dosi più elevate ne inibirebbe la formazione.

Dosi eccessive di tiroxina hanno determinato nelle esperienze di

SEVERINGHAUS, SMELSER e CLARK (1934 *a*), come pure di PURVES e GRIESBACH (1951 *a* e *b*) la comparsa di un quadro ipofisario del tipo da castrazione. In particolare, secondo PURVES e GRIESBACH, le ampie cellule vacuolate che compaiono in questa condizione, deriverebbero dal settore gonadotropo della ghiandola. SEVERINGHAUS e coll. avrebbero inoltre trovato nei loro animali una atrofia degli organi sessuali, reperto questo parzialmente confermato da HALMI (1952 *b*), il quale avrebbe riscontrato una diminuzione di peso delle vescicole seminali e della prostata ventrale. Evidentemente forti dosi di tiroxina esercitano un'azione lesiva sull'apparato genitale.

Onde evitare questo effetto collaterale, e per meglio saggiare la azione prolungata della tiroxina, abbiamo pensato di trattare animali con piccole dosi dell'ormone per un lungo periodo di tempo.

I risultati sono stati particolarmente istruttivi. Già dopo un mese di somministrazione di 15 γ per 100 gr. di peso corporeo a giorni alterni, si nota una sensibile riduzione delle cianofile e delle mucoidi. Il fenomeno si accentua progressivamente prolungando il trattamento fino a 5 mesi, quando le percentuali dei due tipi cellulari si avvicinano quasi allo zero. I pochi elementi PAS positivi residui sono piccoli, a citoplasma denso. Un altro caratteristico reperto di questa serie di esperienze è rappresentato da un sensibile aumento numerico delle eosinofile che spiccano per la intensità della colorazione.

A differenza dell'effetto di dosi eccessive e prolungate di tiroxina, che, come si è visto, determinano alterazioni ipofisarie del tipo da castrazione, attraverso un'azione lesiva sulle gonadi, il trattamento con piccole dosi per lungo tempo induce una caduta quasi totale delle cellule a contenuto glicoproteico, e parallelamente delle cianofile. Questo reperto è analogo a quello riferito da PURVES e GRIESBACH (1951 *a*), in seguito a somministrazione di forti dosi di estrogeni. Anche in tal caso si osserva una riduzione di tutte le cellule mucoidi. Abbiamo già ricordato come i suddetti AA. abbiano differenziato nel novero delle cellule PAS positive (mucoidi) le tireotrope e le gonadotrope. I due gruppi di cellule presenterebbero specificità di risposta ad adatti stimoli, solo però qualora questi siano contenuti entro limiti vicini ai fisiologici. Al contrario, stimoli di intensità superiore possono agire su tutte le cellule a granuli glicoproteici; ad esempio forti dosi di estrogeni deprimono anche il settore tireotropo.

In questo ordine di fenomeni possono essere inquadrati i nostri risultati, anche se il loro meccanismo patogenetico permane di difficile interpretazione. Evidentemente non si può invocare un'azione tossica generica, in quanto essa si dovrebbe manifestare sulla totalità degli elementi ipofisari, mentre abbiamo visto che le eosinofile sono aumentate di numero e di aspetto particolarmente brillante. Tale reperto potrebbe far pensare ad una tossicità specifica verso le mucoidi, nonchè verso le cianofile, della tiroxina, la quale invece, come abbiamo già ricordato, svolgerebbe sul settore eosinofilo un'azione stimolante. Essa sarebbe necessaria per la sintesi dei granuli eosinofili (SALMON, 1941; SEVERINGHAUS, 1942; GOLDBERG e CHAIKOFF, 1949; PURVES e GRIESBACH, 1946 *a*). Anzi la persistenza di acidofile nell'ipofisi di animali tiroidectomizzati sarebbe indice della presenza di tiroxina in circolo, riferibile a residui anche minimi di tessuto tiroideo funzionante. Per questa ragione è stato proposto il « test acidofilo » (GRIESBACH, KENNEDY e PURVES, 1949) per dedurre l'esistenza di tiroxina dovuta ad incompleta tiroidectomia. L'azione esercitata dalla tiroxina su tutto il settore PAS positivo potrebbe essere interpretata non tanto come un semplice fenomeno tossico, quanto come effetto della sua specifica azione biochimica. È logico pensare, infatti, che tra le cellule gonadotrope e quelle tireotrope esista un'affinità, come si può ricavare dalla stretta analogia nella costituzione chimica degli ormoni da esse elaborati. Non ci sembra, quindi, illogico ammettere che uno stimolo specifico in dosi fisiologiche possa influenzare, quando ecceda certi limiti, ambedue le categorie di cellule. Se ne potrebbe anche dedurre che la specificità funzionale sia valida solo in condizioni fisiologiche; in situazioni abnormi esse potrebbero svolgere azione vicariante. Tale interpretazione, che naturalmente mantiene il carattere di semplice ipotesi, potrebbe anche dar ragione del fatto che le cellule mucoidi reagiscono nella loro totalità a particolari condizioni sperimentali (castrazione, somministrazione di estrogeni, ecc.).

LA COLORAZIONE ALL'ALDEIDE FUCSINA SECONDO GOMORI NELLO STUDIO DELLE MODIFICAZIONI SPERIMENTALI DELLA FUNZIONE TIREOTROPA DELL'IPOFISI

Abbiamo già ricordato nella parte introduttiva come l'applicazione del colorante aldeide-fucsina allo studio dell'ipofisi abbia permesso ad HALMI (1950, 1952 *b* e *c*) ed a PURVES e GRIESBACH (1951 *b*) di ricono-

scere il gruppo di cellule (secondo PURVES e GRIESBACH comprese nel novero delle PAS positive) cui sarebbe deputata la secrezione di tireotropina. Le argomentazioni che avrebbero permesso a PURVES e GRIESBACH di riconoscere nell'aldeide fucsina un colorante della tireotropina dell'ipofisi normale di ratto, sono sostanzialmente le seguenti: parallelismo relativo tra contenuto in tireotropina dell'ipofisi e numero di cellule beta; ripristino ai valori normali delle cellule beta mediante somministrazione di tiroxina a ratti tiroidectomizzati.

Si è visto, inoltre, che l'aldeide fucsina mette in evidenza l'ormone tireotropo, solo quando esso è normalmente immagazzinato sotto forma di granuli grossolani. Le condizioni sperimentali che accelerano l'eliminazione dell'ormone (insufficienza tiroidea) o che ne inibiscono la elaborazione (eccesso tiroxinico) determinano una riduzione fino alla totale scomparsa degli elementi colorabili con l'aldeide fucsina (cellule beta di Halmi).

Noi abbiamo applicato questo metodo nella serie di ricerche sulle modificazioni della funzione tiroidea. I risultati che abbiamo ottenuto non ci consentono di esprimerci a favore del metodo con entusiasmo pari a quello manifestato dagli AA. citati. Infatti, dei preparati da noi allestiti, alcuni non assumevano affatto il colorante, mentre alcuni presentavano tutta una gamma di tonalità senza alcuna differenziazione di tipi cellulari distinti. Inoltre ci è occorso molto spesso di osservare un accumulo di colorante lungo i bordi della sezione o nelle zone non perfettamente distese. Nel timore che il difetto fosse da imputare alla fucsina da noi usata per preparare la soluzione colorante, abbiamo condotto esami comparativi con fucsina di diversa fabbricazione, fornitaci da varie ditte italiane e tedesche, senza però rilevare sensibili differenze. Anche per quanto riguarda il tempo di maturazione della sostanza colorante, i tentativi eseguiti a vari intervalli dalla preparazione della soluzione non ci hanno permesso di cogliere il momento nel quale essa desse i risultati migliori. Non ci è stato possibile eliminare gli inconvenienti lamentati anche mettendoci nelle condizioni ottimali dettate da HALMI (1952 *a*) per quanto riguarda la fissazione, l'inclusione, l'età del colorante, la durata di colorazione e di lavaggio in alcool, e neppure sulle sezioni perfettamente piane e aderenti. In conclusione il metodo di HALMI ci è stato di esecuzione particolarmente difficile e solo in circa la metà dei casi abbiamo ottenuto preparati chiaramente dimostrativi,

mentre nella rimanente metà i nostri reperti ci hanno fornito valori approssimativi e quindi semplicemente orientativi.

Fatte queste premesse, i risultati da noi ricavati sembrano confermare quelli già segnalati da PURVES e GRIESBACH e da HALMI. Precisamente le due condizioni opposte di eccesso e di deficienza tiroxinica comportano una sensibile e rapida diminuzione delle cellule aldeide-fucsina positive.

In linea di massima, quindi, ci sembra accettabile l'interpretazione secondo la quale l'aldeide fucsina sarebbe il colorante specifico della tireotropina, quantunque tale modo di vedere urti contro qualche difficoltà. Esiste infatti una certa discordanza tra il contenuto in tireotropina dell'ipofisi di ratti tiroidectomizzati e il comportamento delle cellule beta: queste cadono quasi a zero, quando quello diminuisce, ma è ancora presente in quantità dosabile. Di fronte a tale fenomeno, PURVES e GRIESBACH hanno concluso che il colorante si fissa unicamente sui granuli di tireotropina di determinate dimensioni, quali si hanno nell'ipofisi in condizioni normali. Il problema della specificità del metodo appare ancora più complesso, quando si pensi che, come HALMI (1952 *b*) fa notare, esistono dei dati discordanti circa il reale contenuto in tireotropina dell'ipofisi dopo tiroidectomia. Infatti, TURNER e CUPPS (1940) ne avrebbero osservato una diminuzione più lieve di quella segnalata da GRIESBACH e PURVES (1943). Anzi, HOLWEG e JUNKMANN (1932), HOUSSAY, NOVELLI e SAMMARTINO (1932) non avrebbero riscontrato alcuna influenza della tiroidectomia sul tasso della tireotropina ipofisaria; inoltre questo secondo GORDON, GOLDSMITH e CHARIPPER (1945) ne risulterebbe addirittura aumentato.

Per tutte queste ragioni, riteniamo che la questione della specificità dell'aldeide fucsina di Gomori non possa ancora ritenersi definitivamente chiusa.

Accettando l'ipotesi di PURVES e GRIESBACH, secondo cui il colorante in esame è elettivo per la tireotropina, saremmo indotti a pensare che tale elettività sia sostenuta non tanto da una vera e propria reazione chimica, quanto da fenomeni fisici, essendo legata, come si è visto, alle dimensioni dei granuli dell'ormone. Stando così le cose, il metodo perderebbe parte del suo valore, specie ai fini di più estese applicazioni, ed i suoi risultati non sarebbero sempre di completo affidamento.

5. — CONCLUSIONI

Il dato più saliente che traspare dall'esame dei nostri risultati è rappresentato da una relativa indipendenza di comportamento tra elementi cianofili ed elementi mucoidi. Tale indipendenza è particolarmente evidente dopo trattamento con dosi massive di estrogeni, e dopo adrenalectomia e successiva esposizione al freddo. In tali condizioni, infatti, si nota una prevalenza delle cianofile. A situazioni opposte hanno portato, invece, la castrazione e la tiroidectomia (prevalenza delle mucoidi).

Pur ricordando le premesse esposte circa la validità dei conteggi cellulari e le cause di errore inerenti ai metodi di colorazione, i risultati delle nostre esperienze ci avrebbero permesso di confermare che gli ormoni gonadotropi e tireotropi sono secreti da quelle cellule della serie cianofila che contengono granuli PAS positivi e di prospettare, inoltre, l'ipotesi che alcune cellule della serie cianofila, non siano dotate di granuli PAS positivi e possano essere interessate nella secrezione dell'ormone corticotropo.

Nel gruppo delle cellule mucoidi è possibile differenziare gli elementi gonadotropi e tireotropi. Tale distinzione sarebbe valida solo in condizioni fisiologiche, in quanto stimoli eccessivi possono agire sulla totalità delle cellule di questo gruppo. Ne sono prova in forma particolare la scomparsa subtotale di tali cellule dopo somministrazione di estrogeni a forti dosi e di tiroxina in piccole dosi per un tempo prolungato. Questo fatto, sottolinea l'affinità degli elementi di questo gruppo ed induce a ritenere che in particolari condizioni tutti gli elementi possano assumere l'una o l'altra secrezione.

L'aldeide fucsina di Gomori, infine, si è dimostrata specifica per le cellule tireotrope dell'ipofisi di ratto solo in condizioni di normalità. Variando le dimensioni o lo stato di dispersione dei granuli, cessa la loro affinità per il colorante. Questo fatto limita molto il valore del metodo, la cui applicazione, d'altronde, incontra sovente notevoli difficoltà tecniche.

II. - PATOLOGIA UMANA

1. — PREMESSA

Abbiamo visto come negli studi di patologia sperimentale sia possibile in taluni casi realizzare uno stretto accostamento tra modificazioni funzionali e quadro morfologico dell'ipofisi, mediante la dimostrazione istochimica di determinati ormoni (gonadotropine e tireotropina). Ci è sembrato perciò utile applicare allo studio della patologia ipofisaria dell'uomo i metodi già così fruttuosamente usati nelle ricerche sperimentali.

La reazione PAS è già stata applicata all'ipofisi dell'uomo da qualche A., il quale si era praticamente limitato alla dimostrazione dell'ormone gonadotropo (PEARSE, 1949), ed alle sue modificazioni in rapporto al sesso ed all'età (HERLANT, 1949). Non ci sembra che siano stati svolti studi particolari nei riguardi dei rapporti tra cellule mucoidi e funzione tireotropa nell'uomo. Abbiamo perciò voluto compiere indagini in tal senso. Inoltre ci siamo proposti di meglio chiarire gli eventuali rapporti tra cellule mucoidi e cellule cianofile (beta + delta) onde indagare su un eventuale interessamento di queste ultime anche nella secrezione dell'ACTH. Infine abbiamo esaminato il significato degli elementi aldeidefucsina positivi dell'ipofisi umana.

A tal fine abbiamo eseguito conteggi su sezioni contigue di ipofisi umane colorate con vari metodi. Per una più chiara differenziazione tra cellule beta e cellule delta, una sezione veniva colorata con aldeidefucsina (che, come si è già detto, colora gli stessi elementi che assumono la cresofucsina) e la successiva col metodo azan modificato. In tal modo abbiamo ottenuto, oltre ad una distinzione dei tre tipi fondamentali di

cellule, anche una chiara separazione delle beta nell'ambito delle cianofile. Le cellule a granuli glicoproteici venivano calcolate sulle sezioni colorate con il metodo di Mc Manus, dimostratosi elettivo quanto quello di Hotchkiss e di più semplice esecuzione. Abbiamo considerato mucoidi solo le cellule a granuli glicoproteici e non quelle a vescicole PAS positive (cellule vescicolate di PEARSE).

2. — MATERIALE E METODICA

Il materiale di ricerca è costituito da casi selezionati da circa un migliaio di autopsie occorse in questo Settorato in epoca recente. Per controllo abbiamo raccolto sei casi (tre di sesso maschile e tre di sesso femminile) riferentisi a soggetti di età adulta, morti per forme acute ed esenti da ogni segno clinico ed anatomopatologico di endocrinopatie. Ci siamo preoccupati di evitare che nei controlli figurassero soggetti di età troppo avanzata, date le modificazioni che l'ipofisi subisce in rapporto alla senilità ed alle malattie con queste connesse (ipertensione, arteriosclerosi, ecc.).

I casi che sono oggetto del presente studio riguardano individui di ambo i sessi che presentavano segni anatomo-clinici di alterazioni tiroidee o corticosurrenali. Abbiamo di proposito evitato casi endocrinopatici più complessi e di più difficile classificazione, affinchè la ricerca si svolgesse nei termini più semplificati possibile. In tal senso ci è sembrato che i reperti potessero a maggior ragione venire comparati con i risultati di gruppi omologhi sperimentali. È logico che questo accostamento deve essere inteso in senso puramente approssimativo, in quanto troppi sono gli elementi di disparità tra i due ordini di indagini. Basti pensare alla maggior variabilità del quadro morfologico, alla maggior complessità dei meccanismi endocrini, alla costante interferenza di quadri morbosi a carico di altri organi e corresponsabili dell'evento letale, fattori tutti che consigliano la massima prudenza nell'interpretazione dei reperti di patologia umana.

Le ipofisi, prelevate al momento dell'autopsia (circa 24 ore dopo la morte), venivano fissate parte in formalina, parte in susa, parte in Helly, parte in formolo-sublimato. Non abbiamo usato come fissativo l'alcool

assoluto o liquidi a base di alcool (Carnoy, ecc.), data la solubilità dei granuli glicoproteici in tali liquidi. Dopo fissazione, le ipofisi venivano sezionate sul piano orizzontale in tre dischetti di spessore pressochè eguale, per allestire sezioni a tre livelli per il conteggio secondo il metodo di GIORDANO (1944). I singoli dischetti venivano inclusi in paraffina, e da ciascuno di essi si raccoglievano dieci sezioni contigue che venivano poi trattate con i seguenti metodi di colorazione: azan, metodo di Mc Manus, aldeide fucsina secondo Gomori.

Per la conta abbiamo disegnato sui coprioggetti con inchiostro di china un reticolo formato da tanti quadratini di 2 mm. di lato, tale da ricoprire l'intera sezione; venivano contati più campi per ogni singolo quadratino (oculare 2, obbiettivo 5 Koristka). I singoli campi erano delimitati per mezzo di un reticolo oculare. La scelta dei campi per ogni quadratino era fatta in modo di ottenere dati il più possibile indicativi della reale composizione cellulare del quadratino stesso. Così, per es., se la popolazione cellulare in essa era omogenea, pochi campi bastavano a dare valori percentuali attendibili; se, invece, era variabile da zona a zona, era necessario contare un numero maggiore di campi per avere un'indicazione precisa della frequenza dei singoli tipi cellulari nel quadratino. I valori ottenuti per ogni quadratino venivano quindi riportati a cento. Nelle zone marginali, nelle quali la sezione occupava solo una frazione di quadratino, i valori ottenuti erano riportati ad una corrispondente frazione di cento. I valori in tal modo ricavati erano a loro volta sommati e riportati a cento. In ogni campo venivano dapprima contate tutte le cellule presenti, e quindi i singoli tipi.

Per quest'ultimo scopo, abbiamo preso in considerazione nelle sezioni preparate con il metodo azan le cellule colorate dall'azocarminio e quelle colorate dal blu di anilina e nelle sezioni trattate con il PAS solo cellule a granuli PAS positivi. Nei preparati allestiti con l'aldeide fucsina i risultati, come vedremo, non sono stati sempre soddisfacenti; anche quando possibile, il conteggio era di difficile esecuzione, mancando una colorazione nucleare che permettesse di contare tutte le cellule presenti. Abbiamo, infatti, tentato di sovrapporre l'ematossilina od il Kernechtrot, ma ambedue i coloranti non permettevano un chiaro riconoscimento delle cellule già colorate con l'aldeide fucsina.

Per avere, perciò, un'indicazione precisa sulla percentuale delle cel-

lule beta, si eseguiva prima il conteggio su una sezione contigua della stessa ipofisi colorata con uno degli altri metodi, preferibilmente con il Mc Manus. Si stabiliva così il numero medio di cellule comprese in un campo microscopico. Si contavano poi le cellule aldeide fucsina positive ne singoli quadratini con gli accorgimenti più sopra esposti; il numero di tali cellule per ogni campo veniva quindi riferito al numero totale medio di elementi per campo. Si stabilivano in tal modo le percentuali parziali e, come negli altri casi, la percentuale di cellule su tutta la sezione.

Il metodo di conteggio da noi adottato, mentre ci fornisce con approssimazione maggiore del metodo di Rasmussen ed Herrick notizie sulla composizione cellulare, ci permette di stabilire la percentuale dei singoli tipi di cellule nelle varie zone della sezione.

3. — PROTOCOLLO DELLE RICERCHE

Nel raccogliere i dati della nostra casistica, ci siamo preoccupati di ottenere notizie cliniche quanto più complete. In alcuni casi, tuttavia, non ci è stato possibile avere visione della cartella clinica ed abbiamo dovuto limitarci al giudizio diagnostico finale.

Le nostre osservazioni sono state suddivise in due gruppi fondamentali: endocrinopatie tiroidee e surrenaliche. Questi a loro volta sono stati ulteriormente ripartiti a seconda della natura della lesione ghiandolare e del rispettivo stato funzionale.

Alla descrizione dei casi studiati facciamo precedere il gruppo dei controlli.

I risultati dei vari conteggi sono raccolti nella Tabella n. 4.

a) *Controlli*

Oss. n. 1 — C. L., donna di anni 52, kg. 67, morta il 6 luglio 1947.

Diagnosi clinica: embolia cerebrale, collasso cardiocircolatorio.

Diagnosi anatomica (autopsia n. 8.625): miocardosi ed ipertrofia del ventricolo sinistro; esiti di endocardite mitralica; edema polmonare; viscesi da stasi cronica; arteriosclerosi aortica e coronarica.

Reperti ipofisari: mucoidi 7,56%; cianofile 7,21%; eosinofile 27,92%; ald-fucs. pos. 7,75% (cell. beta).

Oss. n. 2 — R. M., donna di anni 42, kg. 44, morta il 4 novembre 1947.

Diagnosi clinica: epatite acuta.

Diagnosi anatomica (autopsia n. 8.653): epatite acuta; patosi plurivisceralе; ittero generalizzato.

Reperti ipofisari: mucoidi 6,9%; cianofile 7,48%; eosinofile 28,76%; beta 7,02%.

Oss. n. 3 — C. M., donna di anni 42, kg. 53, morta il 20 novembre 1947.

Diagnosi clinica: insufficienza mitralica, scompenso cardiaco.

Diagnosi anatomica (autopsia n. 8.663): broncopolmonite destra, bronchite catarrale, sclerosi della mitrale, miocardosi, visceri da stasi acuta, arteriosclerosi della mitrale; arteriosclerosi aortica.

Reperti ipofisari: mucoidi 8,01%; cianofile 8,37%; eosinofile 32,45%; beta (dati non attendibili).

Oss. n. 4 — S. C., uomo di anni 42, kg. 51, morto l'8 settembre 1947.

Diagnosi clinica: polmonite.

Diagnosi anatomica (autopsia n. 8.638): polmonite ipostatica a focolai confluenti polmone sinistro; infarto ischemico recente del rene destro; miocardosi, visceri da stasi acuta.

Reperti ipofisari: mucoidi 8,56%; cianofile 9,38%; eosinofile 27,76%; beta 7,81%.

Oss. n. 5 — N. P., uomo di anni 53, kg. 42, morto il 18 novembre 1947.

Diagnosi clinica: embolia cerebrale in cardiopatico.

Diagnosi anatomica (autopsia n. 8.669): endocardite mitralica; rammollimento cerebrale sinistro; edema polmonare; stasi acuta plurivisceralе.

Reperti ipofisari: mucoidi 7,31%; cianofile 10,9%; eosinofile 35,28%; beta 8,23%.

Oss. n. 6 — S. V., uomo di anni 44, kg. 67, morto il 30 dicembre 1947.

Diagnosi clinica: miocardite.

Diagnosi anatomica (autopsia n. 8.680): polmonite lobo inf. sin.; edema polmonare; miocardosi ed ipertrofia del ventricolo sin.; arteriosclerosi aortica.

Reperti ipofisari: mucoidi 9,72%; cianofile 11,28%; eosinofile 37,33%; beta 8,9%.

b) *Patologia tiroidea*

Morbo di Basedow

Oss. n. 7 — A. A., uomo di anni 41, kg. 46, morto il 27 novembre 1948.

Diagnosi clinica: tireotossicosi acuta; collasso cardiocircolatorio terminale.

Diagnosi anatomica (autopsia n. 8.807): sfiancamento delle cavità cardiache; stasi acuta generalizzata; struma parenchimatoso; persistenza del timo.

Esame istologico della tiroide: otricoli di varie dimensioni, alcuni ampi

con scarsa colloide, altri di calibro ridottissimo, tutti rivestiti da epitelio alto; frequenti introflessioni papillari del rivestimento epiteliale nel lume degli alveoli. In più punti cordoni epiteliali solidi negli interstizi interfollicolari. Frequenti gli infiltrati circoscritti di elementi linfoidi.

Reperti ipofisari: mucoidi 12,27%; cianofile 16,42%; eosinofile 14,7%; beta (dati non attendibili).

La più parte delle mucoidi e delle cianofile si presenta di dimensioni piuttosto voluminose, ricca di granuli specifici, che stipano il citoplasma. Alcune presentano alone chiaro perinucleare. Nuclei in genere compatti.

Oss. n. 8 — P. C., donna di anni 55, kg. 75, morta l'8 maggio 1949.

Diagnosi clinica: appendicite acuta gangrenosa, ascesso peri-appendicolare, morbo di Basedow, broncopolmonite destra post-operatoria.

Notizie cliniche: Met. Bas. + 60%; Ecg.: tachicardia sinusale, curva elettrocardiografica di tipo normale.

Tachicardia, insonnia, eccitabilità, dimagramento, esoftalmo.

Diagnosi anatomica (autopsia n. 8.883): polmonite a focolai basilare bilaterale; adenomi tiroidei; miocardosi. Esiti di recente appendicectomia.

Esame istologico della tiroide: a zone con alveoli talora ampi, ma a scarso contenuto colloideo, se ne alternano altre costituite da piccoli lumi alveolari o da cordoni solidi. L'epitelio di rivestimento è alto, e talora si introflette nel lume. Connettivo piuttosto compatto, talora abbondante, omogeneo, chiaro, edematoso.

Reperti ipofisari: mucoidi 11,68%; cianofile 17,38%; eosinofile 18,70%; beta 10,51%.

Quadro morfologico analogo al precedente.

Oss. n. 9 — G. A., donna di anni 15, kg. 69, morta il 30 dicembre 1949.

Diagnosi clinica: morbo di Basedow; tireotossicosi acuta; iperterinia; tachicardia.

Notizie cliniche: Met. Bas. + 75%; operata di allacciatura dell'arteria tiroidea inferiore.

Diagnosi anatomica (autopsia n. 8.984): voluminoso struma tiroideo, persistenza del timo; ipertrofia totale del cuore; miocardosi; modica patosi pluriviscerale; edema cerebrale; cisti ovarica in soggetto longilineo.

Esame istologico della tiroide: struma basedowiano; notevole l'altezza dell'epitelio degli otricoli e la frequenza delle formazioni papillari intralveolari.

Reperti ipofisari: mucoidi 13,73%; cianofile 16,27%; eosinofile 16,34%; beta (dati non attendibili).

Morfologicamente il reperto ricorda quelli su descritti (v. fig. 3).

Oss. n. 10 — G. A., uomo di anni 41, kg. 56, morto il 3 gennaio 1953.

Diagnosi clinica: morbo di Basedow; scompenso cardiaco avuto.

Notizie cliniche: la sintomatologia risale a 4 mesi dall'ingresso in ospedale, quando gli venne riscontrato Met. Bas. + 79%. Fu sottoposto a cura tiouracilica; in seguito a questa il Met. Bas. scese a —3%. Negativo l'esame radiologico della sella turcica. Il 2 gennaio 1953 intervento per tiroidectomia subtotale. Muore in prima giornata col quadro di una tireotossicosi acuta.

Esame istologico del pezzo operatorio: il quadro è caratterizzato da vescicole piuttosto ampie, con rivestimento monostratificato di elementi cubici o appiattiti, ripieni di colloide tenue, omogenea. Qualche nido di elementi epiteliali negli spazi interfollicolari, accompagnati spesso da infiltrati linfoidi.

Diagnosi anatomica (autopsia n. 9.824): stasi acuta ed edema polmonare; emorragie sottoendocardiche del ventricolo sinistro; splenomegalia di modico grado, con iperplasia della polpa bianca; patosi pluriviscerale; modico esoftalmo in soggetto longilineo; esiti recenti di intervento chirurgico per tiroidectomia.

Reperti ipofisari: mucoidi 6,72%; cianofile 6,12%; eosinofile 18%; beta (dati non attendibili).

Prevalgono tra le mucoidi e le cianofile elementi di dimensioni piuttosto grandi, a citoplasma fornito di granuli fini e sparsi. Non si osservano cellule vescicolate.

Oss. n. 11 — B. M., donna di anni 48, kg. 40, morta il 2 marzo 1953.

Diagnosi clinica: ipertiroidismo acuto, collasso.

Notizie cliniche: da sette mesi anoressia, irrequietezza, insonnia.

Tumefazione tiroidea progressivamente crescente. Dismenorrea, poi amenorrea; dimagramento (14 kg.). Da un mese esoftalmo. Met. Bas. +48%. Ecg.: tachicardia sinusale, cuore in posizione elettrica verticale, segni modici di danno miocardico. P.A. 170/85 R.W.: neg. Linfocitosi; nulla nelle urine.

Diagnosi anatomica (autopsia n. 9.670): voluminoso gozzo di aspetto parenchimatoso; lieve esoftalmo; modica ipertrofia del ventricolo sinistro; miocardosi, persistenza del timo; iperplasia degli organi linfatici; gastrite emorragica; calcolosi biliare; idrope della cistifellea.

Esame istologico della tiroide: prevalgono otricoli piuttosto ampi, con scarso contenuto colloideo, rivestiti da epitelio cubico con accenni ad introflessioni intrafollicolari. Scarsi nidi epiteliali interstiziali.

Reperti ipofisari: mucoidi 13,87%; cianofile 13,72%; eosinofile 17,21%; beta (dati non attendibili).

Le PAS positive e le cianofile sono per lo più ampie, a nucleo compatto; presenti anche forme in degranulazione.

Gozzi non tiroeotossici

Oss. n. 12 — M. S., donna di anni 67, kg. 33, morta il 23 settembre 1952.

Diagnosi clinica: asfissia per occlusione tracheale da probabile compressione tiroidea.

Notizie cliniche: da 40 anni tumefazione tiroidea. Met. Bas. eseguito un anno prima della morte: +16%. In epoca recente rapido accrescimento della tumefazione tiroidea, con aumento della consistenza; scadimento delle condizioni generali; dispnea da compressione tracheale.

Diagnosi anatomica (autopsia n. 9.572): carcinoma tiroideo comprimente ed usurante la parete anteriore della trachea; ipertrofia del ventricolo sinistro del cuore ed atrofia bruna del miocardio; pleurite adesiva sinistra; stasi ed edema polmonare; calcolosi biliare, anemia in soggetto cachettico.

Esame istologico della tiroide: in alcune aree la struttura appare costituita da gruppi di alveoli a lume per lo più molto ridotto, privi di contenuto, e rivestiti da epitelio cubico, senza aspetti abnormi. Solo qualche alveolo appare leggermente più ampio e ripieno di colloide. I singoli gruppi di follicoli sono circondati da robuste travate connettivali. In qualche punto nidi di elementi linfo-monocitari. In altre zone, invece, il quadro è caratterizzato da una disordinata proliferazione di cordoni solidi, costituiti da elementi epiteliali che presentano profonde note di atipia e di polimorfismo.

Reperti ipofisari: mucoidi 4,71%; cianofile 6,17%; eosinofile 25,94%; beta 4,18%.

Gli elementi mucoidi e quelli cianofili sono generalmente di medie o piccole dimensioni, a citoplasma omogeneo, abbastanza ricco di granulazioni.

Oss. n. 13 — A. A., donna di anni 69, kg. 56, morta il 19 maggio 1947.

Diagnosi clinica: miocardite scompensata; versamento pleurico destro.

Notizie cliniche: non segni clinici di disfunzione tiroidea.

Diagnosi anatomica (autopsia n. 8.599): miocardosi con lieve ipertrofia del ventricolo sinistro; arteriosclerosi generalizzata; fegato e milza da stasi cronica; esiti di pleurite destra; atelettasia del polmone destro; adenoma del lobo destro della tiroide; fibromatosi uterina.

Esame istologico della tiroide: la formazione adenomatosa rivestita da una densa capsula fibrosa è costituita in prevalenza da cordoni solidi, variamente anastomizzati, formati da elementi di tipo fetale.

Reperti ipofisari: mucoidi 2,97%; cianofile 2,07%; eosinofile 40,67%; beta (dati non attendibili).

Le mucoidi e le cianofile sono in linea di massima talmente povere di granulazioni che la loro differenziazione risulta talora difficile.

Oss. n. 14 — D. L. P., uomo di anni 62, kg. 50, morto il 30 luglio 1947.

Diagnosi clinica: apicite sinistra.

Notizie cliniche: nessun segno di disfunzione tiroidea.

Diagnosi anatomica (autopsia n. 8.631): anemia secondaria ad emorragia per erosione dell'arteria succlavia sinistra, da processo ascessuale fistolizzato all'esterno. Gozzo parenchimatoso del lobo destro della tiroide.

Esame istologico della tiroide: aree di estesa fibrosi con aspetti edematosi, scavate da lumi di piccolo calibro rivestiti da epitelio cubico, ed in genere privi di colloide, si alternano ad aree più o meno circoscritte, costituite quasi esclusivamente da numerosi piccoli alveoli tra loro accostati, rivestiti da elementi di tipo fetale.

Reperti ipofisari: mucoidi 1,97%; cianofile 3,51%; eosinofile 43,66%; beta (dati non attendibili).

Oss. n. 15 — B. A., donna di anni 47, kg. 45, morta il 7 febbraio 1948.

Diagnosi clinica: miocardite cronica, scompenso cardiaco.

Notizie cliniche: nessun segno di disfunzione tiroidea.

Diagnosi anatomica (autopsia n. 8.698): polmonite franca dei lobi inferiori di ambedue i lati; pericardite fibrinosa; steno-insufficienza mitralica ed

aortica da pregressa endocardite valvolare; ipertrofia del ventricolo destro e miocardosi; gastrite ipertrofica; calcolosi biliare; gozzo colloido-cistico.

Esame istologico della tiroide: la struttura è caratterizzata dal prevalere di follicoli ampi, ripieni di colloide omogenea, e rivestiti da epitelio appiattito.

Reperti ipofisari: mucoidi 16,76%; cianofile 13,99%; eosinofile 34,72%; beta (dati non attendibili).

Le cianofile e le mucoidi sono ben differenziate ed abbastanza cariche, qualcuna in degranulazione.

Oss. n. 16 — R. P., donna di anni 17, kg. 36, morta il 14 novembre 1947.

Diagnosi clinica: ulcerazioni diffuse del faringe e laringe; collasso cardio-circolatorio.

Notizie cliniche: nessun segno di disfunzione tiroidea.

Diagnosi anatomica (autopsia n. 8.680): faringo-laringite ulcero necrotica; stasi acuta dei visceri; nefrosi di grado lieve; gozzo colloido-cistico.

Esame istologico della tiroide: le cavità otricolari dilatate raggiungono talora dimensioni cospicue, e sono ripiene di colloide densa. L'epitelio di rivestimento è notevolmente appiattito.

Reperti ipofisari: mucoidi 6,16%; cianofile 6,36%; eosinofile 33%; beta (dati non attendibili).

Cianofile e mucoidi piuttosto piccole e pallide.

Oss. n. 17 — Z. R., donna di anni 68, kg. 53, morta il 4 febbraio 1949.

Diagnosi clinica: cardiopatia mitralica, fibrillazione auricolare, scompenso acuto di cuore.

Notizie cliniche: Ecg: tachicardia assoluta da fibrillazione auricolare; netti segni di danno miocardico atriale e ventricolare.

Diagnosi anatomica (autopsia n. 8.840): miocardosi grassa con insufficienza relativa mitralica; bronchite cronica bilaterale; gozzo parenchimatoso.

Esame istologico della tiroide: la ghiandola è prevalentemente costituita da alveoli notevolmente dilatati, spesso ripieni di colloide omogenea, e rivestiti da epitelio appiattito. Zone di fibrosi con calcificazioni.

Reperti ipofisari: mucoidi 3,15%; cianofile 2,10%; eosinofile 36,25%; beta (dati non attendibili).

Tra le cianofile e le mucoidi prevalgono elementi poveri di granuli.

Oss. n. 18 — M. G., donna di anni 18, kg. 50, morta il 13 dicembre 1951.

Diagnosi clinica: broncopolmonite.

Notizie cliniche: Ecg.: tachicardia sinusale e segni di danno miocardico, da malattia infiammatoria in atto. Albuminuria: 1,40%. P.A. 145/90. Azotemia: 0,41. Met. Bas.: —6%.

Diagnosi anatomica (autopsia n. 9.380): polmonite a focolai confluenti della zona medio polmonare destra; edema polmonare; patosi ed anemia dei visceri; cuore a goccia; ipoplasia aortica; ipoplasia tiroidea.

Esame istologico della tiroide: vescicole ampie, ripiene di colloide densa. Epitelio vescicolare piuttosto appiattito o cubico.

Reperti ipofisari: mucoidi 3,90%; cianofile 4,28%; eosinofile 36,0%; beta 4,05%.

Il quadro morfologico richiama quello ora descritto.

Oss. n. 19 — G. M., donna di anni 66, kg. 33, morta l'8 gennaio 1952.

Diagnosi clinica: artrite anchilopoietica del gomito destro. Broncopolmonite; collasso cardio-vascolare.

Notizie cliniche: non segni di disfunzione tiroidea. P. A. 205/80; nulla nelle urine.

Diagnosi anatomica (autopsia n. 9.395): polmonite bilaterale ipostatica; esiti di endocardite della mitrale; arteriosclerosi generalizzata; gozzo colloidocistico; esiti di istero-ovariectomia; anchilosi artritica del gomito destro.

Esame istologico della tiroide: le vescicole sono notevolmente dilatate, a contenuto colloideo denso, mentre l'epitelio è fortemente appiattito. Il connettivo interstiziale è aumentato: aree di fibrosi.

Reperti ipofisari: mucoidi 4,17%; cianofile 6,13%; eosinofile 33,02%; beta (dati non attendibili).

Molte mucoidi e cianofile sono piccole, vacuolate, in genere poco cariche di granuli.

Oss. n. 20 — S. V., uomo di anni 73, kg. 71, morto il 23 gennaio 1952.

Diagnosi clinica: broncopolmonite, insufficienza cardio-circolatoria acuta.

Notizie cliniche: non segni di disfunzione tiroidea.

Diagnosi anatomica (autopsia n. 9.409): polmonite franca del lobo superiore destro; ipertrofia del ventricolo sinistro; tumore infettivo di milza; rene arteriosclerotico; arteriosclerosi generalizzata; gozzo colloide.

Esame istologico della tiroide: quadro analogo a quello del caso precedente.

Reperti ipofisari: mucoidi 10,24%; cianofile 9,78%; eosinofile 13,23%; beta (dati non attendibili).

Le mucoidi e le cianofile si presentano ampie, vacuolizzate e scarsamente fornite di granuli.

Oss. n. 21 — L. D., uomo di anni 62, kg. 72, morto il 6 ottobre 1952.

Diagnosi clinica: fratture multiple, shock traumatico.

Notizie cliniche: deceduto poche ore dopo il ricovero.

Diagnosi anatomica (autopsia n. 9.577): emopericardio da rottura traumatica del tratto iniziale dell'aorta; infiltrazione emorragica sottoperitoneale, frattura esposta, completa del terzo superiore del femore destro; arteriosclerosi generalizzata; nodi adenomatosi tiroidei.

Esame istologico della tiroide: il quadro è caratterizzato da un aumento del connettivo fondamentale nel quale sono situati pochi alveoli per lo più piccoli, appiattiti e privi di contenuto. Nell'ambito di questa struttura fondamentale si rinvengono numerose formazioni nodulari di varie dimensioni, delimitate da una guaina fibrosa. Esse risultano composte da ammassi epiteliali che più frequentemente non presentano una particolare organizzazione archi-

tettonica; più raramente gli epiteli si dispongono a formare aspetti di tipo alveolare o papillare del tutto irregolare.

Reperti ipofisari: mucoidi 2,14%; cianofile 1,64%; eosinofile 26,01%; beta 2,19%.

Le mucoidi e le cianofile sono cariche di granuli e talora vacuolate. Molte cromofobe con goccie di colloide.

Oss. n. 22 — B. G., donna di anni 35, kg. 31, morta il 15 maggio 1948.

Diagnosi clinica: sindrome addominale in operata di ernia ombelicale.

Notizie cliniche: non segni clinici di disfunzione tiroidea.

Diagnosi anatomica (autopsia n. 8.741): esiti di endocardite mitro-aortica; ipertrofia del ventricolo sinistro; patosi e stasi dei visceri; adenomi tiroidei multipli.

Esame istologico della tiroide: in seno al parenchima tiroideo si notano aree circoscritte da ampie travate fibrose e costituite da numerosi gruppi di alveoli a lume molto piccolo, con scarso contenuto colloidale, e rivestiti da un epitelio cubico.

Reperti ipofisari: mucoidi 4,06%; cianofile 3,28%; eosinofile 21%; beta (dati non attendibili).

Le mucoidi e le cianofile sono di dimensioni medie, discretamente ricche di granuli.

Oss. n. 23 — B. M., donna di anni 60, kg. 63, morta il 4 novembre 1952.

Diagnosi clinica: neoplasia epatica.

Notizie cliniche: P. A. 105/85: azotemia 0,28%; nulla nelle urine.

Diagnosi anatomica (autopsia n. 9.595): cancro dello stomaco con numerose metastasi al fegato e al mesocolon trasverso; sfiancamento del ventricolo destro del cuore; edema polmonare e cerebrale; gozzo parenchimatoso; polipo uterino; obesità.

Esame istologico della tiroide: alveoli di dimensioni medie ed ampie, per lo più ripieni di colloide densa, omogenea. In singole zone gruppi di otricoli a lume molto ridotto; l'epitelio è per lo più basso, sempre monostratificato.

Reperti ipofisari: mucoidi 5,42%; cianofile 2,39%; eosinofile 20,55%; beta (dati non attendibili).

Le basofile sono molto pallide, le mucoidi sono in prevalenza povere di granuli e piccole.

c) *Patologia del surrene*

Morbo di Addison

Oss. n. 24 — C. A., donna di anni 42, kg. 45, morta il 22 novembre 1949.

Diagnosi clinica: coma cerebrale.

Notizie cliniche: la p. venne ricoverata in condizioni di grave deficit psichico, insorto successivamente ad incidente stradale; impossibile raccogliere l'anamnesi. Le condizioni di nutrizione sono piuttosto scadute. Tempera-

tura 38°; polso 105 molle, ritmico. P.A. 100/60. Nulla nelle urine. Negativo l'esame degli organi toracici e addominali. Morte dopo tre giorni di ricovero.

Diagnosi anatomica (autopsia n. 8.964): tubercolosi fibro-caseosa bilaterale dei surreni; edema polmonare; patosi del miocardio, fegato e reni; periepatite e perisplenite; sinfisi pleurica bilaterale; pigmentazione della cute delle mani e del volto.

Esame istologico dei surreni: tubercolosi fibro-caseosa con distruzione subtotale dell'organo.

Reperti ipofisari: mucoidi 2,51%; cianofile 6,32%; eosinofile 20%; beta 2,45%.

Sia le mucoidi che le cianofile sono per lo più ampie, fornite di granulazioni fini e sparse e di frequenti vacuoli. In alcuni elementi i granuli si raccolgono in sede perinucleare.

Oss. n. 25 — P. A., uomo di anni 52, kg. 41, morto il 18 giugno 1952.

Diagnosi clinica: tbc. polmonare, sospetta meningite tubercolare.

Notizie cliniche: non segni di disfunzione surrenale.

Diagnosi anatomica (autopsia n. 9.509): leptomeningite tubercolare; tubercolosi bilaterale dei surreni; milza spodogena; nodi calcificati all'apice polmonare destro; aderenze fibrose bilaterali dei foglietti pleurici; atrofia dei parenchimi; cachessia.

Esame istologico dei surreni: processo tubercolare a carattere prevalentemente essudativo.

Reperti ipofisari: mucoidi 10,06%; cianofile 7,12%; eosinofile 50,20%; beta 9,30%.

Gli elementi mucoidi nonchè i cianofili sono in genere ricchi di granuli piuttosto ampi, intensamente colorabili.

Oss. n. 26 — M. P., donna di anni 39, kg. 39, morta il 28 luglio 1952.

Diagnosi clinica: morbo di Addison, crisi di asurrenalismo acuto.

Notizie cliniche: dal 1947 iperpigmentazione cutanea, astenia, ipomenorrea.

Ricoverata a Perugia nel 1949 per Addison. La sintomatologia si aggrava: vomiti, dimagramento, ipotensione (89/55), polso 68. Entra in Clinica il 28 giugno 1952.

Prove di laboratorio: ormonuria steroidea basale: 17 chetost. mgr. 2,352/24 h; 11 ossicort. mgr. 0,366/24 h; 11 desossicort. mgr. 0,144/24 h; corticoidi tot. rid. mgr. 0,521/24 h; cloruria gr. 7,620/24 h; azoturia gr. 6,534/24 h; azotemia mgr. 41,70; clorureimia mgr. 521,24; natriemia mgr. 297,18; potassiemia mgr. 31,70; calcemia mgr. 10,26. Curva glicemica da glucosio: bas. 0,64; 30′ = 0,99; 60′ = 1,33; 90′ = 0,92; 120′ = 0,67; 180′ = 0,55.

Test di Thorn: adrenalina mgr. 0,5 sottocute. Eosinofili basali: 182/mm³; dopo 240′ = 135/mm³. Eosinopenia adrenal. = 26%.

Diagnosi anatomica (autopsia n. 9.541): tubercolosi fibro-caseosa bilaterale dei surreni; esiti di pleurite; periepatite; perisplenite; annessite; milza spodogena; atrofia bruna del miocardio; iperplasia linfatica; melanodermia spiccata.

Esame istologico dei surreni: tubercolosi fibro-caseosa con distruzione subtotale dell'organo.

Reperti ipofisari: mucoidi 2,01%; cianofile 2,79%; eosinofile 10,57%; beta 2,16%.

Prevalgono tra le mucoidi e le cianofile elementi di dimensioni normali o aumentate, piuttosto poveri di grannli, che sono fini e debolmente colorabili (fig. 4). Numerose le cellule vacuolate (fig. 11).

Altre lesioni distruttive del parenchina surrenale

Oss. n. 27 — N. A., uomo di anni 50, kg. 48, morto il 3 gennaio 1952.

Diagnosi clinica: miocardiosclerosi con scompenso sinistro. Albuminuria da stasi renale. Addensamento polmonare sinistro (tnmore? broncopolmonite ipostatica?). Edema polmonare.

Notizie cliniche: intensa dispnea. Ecg.: ritmo sinusale regolare. P.A. 138/105. Modica albnminuria.

Diagnosi anatomica (antopsia n. 9.392): neoplasia massiva dell'ilo polmonare sinistro con diffnsione metastatica al mediastino antero-superiore ed ai surreni, specie al sinistro; idrotorace sinistro; fibrotorace destro; bronchiectasie bilaterali; ipertrofia del ventricolo destro del cuore; stasi dei visceri.

Esami istologici:

— tumore: microcitoma;
— surrene sinistro: distruzione subtotale dell'organo da invasione metastatica;
— surrene destro: ampi nodi metastatici in seno al parenchima.

Reperti ipofisari: mncoidi 9,02%; cianofile 3,05%; eosinofile 10,24%; beta (dati non attendibili).

Le mucoidi e più ancora le cianofile appaiono pallide, degrannlate.

Oss. n. 28 — C. F., uomo di anni 50, kg. 32, morto il 5 febbraio 1952.

Diagnosi clinica: neoplasia polmonare destra, tbc. polmonare apicale sinistra; morbo di Buerger in amputato all'arto inferiore sinistro; turbe gastritiche in gastroenterotomizzato per ulcera duodenale; aritmia totale da miocardite.

Diagnosi anatomica (antopsia n. 9.425): neoplasia del polmone destro con metastasi alla plenra, al pericardio ed al rene e surrene di destra; idrotorace destro; esiti di tbc. apicale al polmone sinistro; tromboangioite obliterante delle femorali d'ambo i lati; arteriosclerosi aortica e coronarica in amputato al terzo inferiore del femore sinistro.

Esami istologici:

— tumore polmonare: adeno-carcinoma;
— surrene destro: il parenchima snrrenale è in parte distrutto e sostituito da noduli metastatici adeno-carcinomatosi.

Reperti ipofisari: mucoidi 11,94%; cianofile 9,27%; eosinofile 17,69%; beta 6,02%.

Le cianofile presentano i segni di una modica degranulazione.

Oss. n. 29 — F. G., uomo di anni 70, kg. 46, morto il 27 febbraio 1952.

Diagnosi clinica: tumore del polmone sinistro con metastasi alle linfoghiandole mediastiniche ed ascellari.

Notizie cliniche: esame radiologico: grossa massa rotondeggiante in corrispondenza della parte media dell'emitorace sinistro. Es. urine: negativo. Azotemia: 1,41‰; P.A. 150/80.

Diagnosi anatomica (autopsia n. 9.439): tumore maligno primitivo al surrene destro ed alle linfoghiandole ascellari; emotorace sinistro con ateletTasia del polmone; edema del polmone destro; calcolosi biliare; atrofia bruna del miocardio in soggetto cachettico.

Esami istologici:

— massa pancreatica: adeno-carcinoma;
— surrene destro: organo quasi totalmente distrutto dall'invasione metastatica.

Reperti ipofisari: mucoidi 12,27%; cianofile 6,94%; eosinofile 53,62%; beta (dati non attendibili).

Oss. n. 30 (caso gentilmente fornitoci dal Prof. Giordano) — L. M., donna di anni 49, morta il 2 febbraio 1941.

Diagnosi clinica: asma bronchiale, scompenso cardiaco.

Diagnosi anatomica (autopsia n. 7.618): ipertrofia del cuore destro e grave miocardosi; enfisema polmonare, bronchiectasie diffuse; modica arteriosclerosi dei rami intraparenchimali dell'arteria polmonare; bronchite diffusa e piccoli focolai broncopneumonici; edema polmonare e stasi degli organi del grande circolo; apoplessia del surrene destro; ernia post-operatoria; esiti di antica appendicectomia.

Reperti ipofisari: mucoidi 15,03%; cianofile 14,82%; eosinofile 28,80%; beta 13,73%.

Sia le mucoidi che le cianofile sono piuttosto ampie, ricche di granulazioni intensamente colorate che stipano il citoplasma.

Ipercorticalismi

Oss. n. 31 — C. C., donna di anni 59, kg. 76, morta il 12 novembre 1949.

Diagnosi clinica: scompenso cardiaco, diabete mellito, fibromatosi uterina.

Notizie cliniche: all'ingresso presenta dispnea, cianosi, edemi, polso 104; temperatura 37,5°; P.A. 175/90; glicosuria; R.W. negativa. La glicemia di 2,36‰ si normalizza in seguito a trattamento. Viene a morte dopo due mesi di ricovero con i segni di uno scompenso cardiaco.

Diagnosi anatomica (autopsia n. 8.959): miocardiopatia fibrosa; grave arteriosclerosi aortica, coronarica e renale; visceri da stasi cronica; noduli adenomatosi cortico-surrenali bilaterali; fibromiomi uterini multipli in soggetto adiposo.

Esame istologico dei surreni: iperplasia nodosa della corticale.

Reperti ipofisari: mucoidi 15,58%; cianofile 14,48%; eosinofile 34,73%; beta 12,15%.

Le mucoidi e le cianofile appaiono per lo più di dimensioni medie, a citoplasma omogeneo, stipato, carico (fig. 6). Nuclei eccentrici, piccoli, compatti; vacuoli paranucleari (fig. 7). Parecchie cellule vescicolate. Connettivo rosa al PAS; colloide presente in discreta quantità (fig. 10).

Oss. n. 32 — R. M., uomo di anni 59, kg. 42, morto il 15 novembre 1951.

Diagnosi clinica: miocardiosclerosi con fibrillazione atriale; scompenso cardiaco prevalentemente destro; edema polmonare.

Notizie cliniche: dispnea, edemi; P.A. 185/100; Ecg: vibrazione auricolare, blocco di branca sinistra, segni di danno miocardico.

Diagnosi anatomica (autopsia n. 9.350): trombosi parietale del ventricolo sinistro; ipertrofia e sfiancamento di entrambi i ventricoli; edema polmonare; pieloureterite calcolosa destra; patosi e stasi cronica dei visceri; iperplasia bilaterale dei surreni con adenoma corticale destro.

Esami istologici:

— surrene sinistro: iperplasia della corticale;

— surrene destro: in seno alla corticale trovasi una formazione nodulare ben delimitata da una guaina connettivale, e costituita da elementi corticosurrenali, disposti ad alveoli, piccoli, con scarsi vacuoli lipoidei.

Reperti ipofisari: mucoidi 12,50%; cianofile 11,17%; eosinofile 35,39%; beta 12,27%.

Prevalgono tra le mucoidi e le cianofile cellule cariche a citoplasma quasi omogeneo, denso, con nuclei piuttosto piccoli e compatti; corpo cellulare di medie dimensioni. Presenti in molte vacuoli paranucleari, piccoli; talora note di degenerazione ialina tipo Crooke. Molte cellule vescicolate; scarsa la colloide. Il connettivo è rosa al PAS.

Oss. n. 33 — B. M., donna di anni 57, kg. 76, morta il 9 gennaio 1952.

Diagnosi clinica: colecistite calcolosa, con pericolecistite in cardiopatica fibrillante con danno miocardico atriale e ventricolare.

Notizie cliniche: ricoverata due anni prima per ipertensione arteriosa, miocardiosclerosi, colecistite calcolosa. Entra ora per coliche epatiche. Presenta: P.A. 265/110; azotemia 0,20%; urine: neg.; Ecg: netti segni di danno miocardico ventricolare prevalentemente sinistro; exitus con insufficienza cardiaca.

Diagnosi anatomica (autopsia n. 9.398): cirrosi epatica ipertrofica splenomegalica, anascitogena; colelitiasi; ipertrofia del ventricolo sinistro; sclerosi della tricuspide e delle semilunari aortiche; modica arteriosclerosi aortica e coronarica; adenomi corticali bilaterali dei surreni; fibromiomi uterini sottosierosi ed intramurali in soggetto adiposo subitterico.

Esame istologico dei surreni: la corticale è occupata da noduli rotondeggianti, costituiti da gruppi di elementi di tipo corticosurrenale, ricchi di lipoidi, disposti a strati concentrici o a cordoni anastomizzati.

Reperti ipofisari: mucoidi 24,83%; cianofile 15,66%; eosinofile 37,47%; beta (dati non attendibili).

Nel gruppo delle mucoidi e delle cianofile, accanto ad elementi piccoli intensamente colorabili, e dotati di piccoli vacuoli, si rinvengono altri elementi

a citoplasma più ampio, a granuli più radi. Nuclei per lo più eccentrici e compatti. Molte cellule vescicolate (fig. 12). Non cellule tipo Crooke o Crooke-Russel. Abbondante la colloide; connettivo intensamente rosso al PAS.

Oss. n. 34 — M. B., uomo di anni 47, kg. 110, morto il 25 gennaio 1952.

Diagnosi clinica: asma bronchiale e cardiaco, miocardite, collasso cardiocircolatorio.

Diagnosi anatomica (autopsia n. 9.413): ipertrofia e sfiancamento di ambedue i ventricoli del cuore, specie del destro: arteriosclerosi della polmonare; visceri da stasi acuta; iperplasia nodosa dei surreni in soggetto adiposo.

Esame istologico dei surreni: iperplasia nodosa della corticale.

Reperti ipofisari: mucoidi 10,14%; cianofile 16,11%; eosinofile 25,07%; beta (dati non attendibili).

Sia le mucoidi che le cianofile sono ampie e dotate di scarsi granuli grossolani piuttosto dispersi. Nuclei per lo più vescicolosi, rotondeggianti; connettivo rosa pallido al PAS. Scarsissime cellule vescicolate.

Oss. n. 35 — R. P., uomo di anni 83, kg. 41, morto il 22 febbraio 1952.

Diagnosi clinica: diarrea profusa con grave disidratazione; stato comatoso terminale.

Diagnosi anatomica (autopsia n. 9.432): infarti multipli recenti del polmone di destra; enterocolite catarrale acuta; ipertrofia del ventricolo sinistro e dilatazione del destro; esiti di infarto splenico; idrocefalo interno ed atrofia della sostanza cerebrale; grave arteriosclerosi generalizzata; iperplasia micronodulare della corteccia surrenale.

Esame istologico dei surreni: la corteccia è ispessita, e costituita da elementi cellulari di dimensioni ridotte, a nucleo talora picnotico. Trama connettivale abbondante, che in taluni punti sembra isolare nidi di elementi epiteliali.

Reperti ipofisari: mucoidi 12,33%; cianofile 20,32%; eosinofile 16,64%; beta (dati non attendibili).

Le mucoidi e le cianofile sono piuttosto ampie, riccamente fornite di granuli, con grossi vacuoli e nuclei piccoli, compatti, quasi picnotici, per lo più eccentrici; scarse cellule vescicolate. Connettivo rosso al PAS. Due adenomi a cellule cromofobe.

Oss. n. 36 — C. L., donna di anni 51, morta il 23 giugno 1952.

Diagnosi clinica: infarto del miocardio.

Diagnosi anatomica (autopsia n. 9.513): infarto recente del miocardio da occlusione delle coronarie; aortite luetica; patosi pluriviscerale; calcolosi biliare; adenoma del surrene sinistro.

Esame istologico del surrene sinistro: in seno al parenchima corticale si osserva una formazione delimitata da una esile membranella connettivale e costituita da ammassi di elementi corticali, raccolti in piccoli nidi circoscritti da setti connettivali (fig. 5). Gli elementi epiteliali sono ricchi di vacuoli lipoidi ed hanno aspetto omogeneo.

Reperti ipofisari: mucoidi 24,13%; cianofile 17,79%; eosinofile 16,79%; beta 23,57%.

Le mucoidi e le cianofile sono per lo più di dimensioni medie, a citoplasma compatto, carico di granuli ed a nuclei piuttosto piccoli e stipati; frequenti vacuoli piccoli paranucleari. Scarse cellule vescicolate; connettivo rosso al PAS.

Oss. n. 37 — C. E., uomo di anni 64, morto il 3 giugno 1950.

Diagnosi clinica: ipertensione arteriosa scompensata; ectasia aortica arteriosclerotica.

Notizie cliniche: entra in gravi condizioni di scompenso cardio-circolatorio. Ecg: tachicardia sinusale, disturbo della conduzione interatriale dell'eccitamento, segni di danno miocardico; P.A. 185/120.

Diagnosi anatomica (autopsia n. 9.067); ipertrofia totale di cuore prevalentemente sinistra; miocardiopatia fibrosa; arteriosclerosi generalizzata grave; stato cribroso dell'encefalo; reni arteriosclerotici; fegato da stasi cronica; iperplasia nodosa dei surreni.

Esame istologico dei surreni: numerosi noduli adenomatosi in seno alla corticale.

Reperti ipofisari: mucoidi 9,5%; cianofile 10,16%; eosinofile 31,47%; beta 9,73% (fig. 9).

Tra le mucoidi e le cianofile prevalgono le cellule di medie dimensioni, a granuli stipati, con vacuoli paranucleari, talvolta piuttosto grossi e nuclei compatti, eccentrici. Presenti in minor numero elementi degranulati; non cellule vescicolate. Connettivo rosa al PAS, colloide scarsa.

Oss. n. 38 — G. A., donna di anni 38, kg. 48, morta il 9 giugno 1950.

Diagnosi clinica: fibrillazione auricolare, ispessimento della teca cranica, trombosi dell'arteria silviana sinistra, emiplegia destra.

Notizie cliniche: nel 1948 fu ricoverata per morbo di Stewart. Soffre da tempo di ipertensione. Entra ora per scompenso cardiaco. All'ingresso P.A. 110/60; RW. neg.; Xgrafia cranio: ispessimento della teca cranica, senza rilievi patologici. Exitus dopo un mese di ricovero in scompenso cardio-circolatorio.

Diagnosi anatomica (autopsia n. 9.070): trombosi della silviana sinistra; ampio cofolaio di rammollimento bianco dell'emisfero cerebrale sinistro a livello del nucleo lenticolare e della porzione anteriore del caudato; steno-insufficienza mitro-aortica; ipertrofia del ventricolo destro; stasi ed edema polmonare; adenoma corticale del surrene sinistro; ispessimento in toto della teca cranica con scomparsa della diploe.

Esame istologico dell'adenoma surrenale: noduli di elementi corticali a scarso contenuto lipoideo.

Reperti ipofisari: mucoidi 9,07%; cianofile 5,50%; eosinofile 32,20%; beta 6,53%.

Tra le mucoidi e le cianofile prevalgono gli elementi di medie dimensioni, carichi di granuli stipati, con microvacuoli paranucleari e nuclei compatti eccentrici. Presenti in discreto numero le cellule vescicolate. Connettivo rosa al PAS; colloide non abbondante.

Oss. n. 39 — G. M. L., donna di anni 77, morta il 10 febbraio 1953.

Diagnosi clinica: broncopolmonite in soggetto con marasma senile.

Notizie cliniche: entra in condizioni di obnubilamento psichico; impossibile raccogliere l'anamnesi. Gravi segni di scompenso cardio-circolatorio. All'ingresso P.A. 105/60.

Diagnosi anatomica (autopsia n. 9.650): endocardite verrucosa recidivante; atrofia bruna del miocardio; polmonite a focolai basilari bilaterale; stasi e edema del polmone; fegato da stasi cronica; arteriosclerosi generalizzata, reni arteriosclerotici; adenoma corticosurrenale sinistro.

Esame istologico dell'adenoma surrenale: ampie travate di connettivo fascicolare lasso, con abbondante sostanza fondamentale, circoscrivono aree rotondeggianti occupate da nidi di elementi corticali per lo più ricchi di sostanze lipoidee. In alcune zone si notano cordoni variamente anastomizzati di elementi più piccoli ed a citoplasma più compatto.

Reperti ipofisari: mucoidi 10,86%; cianofile 9,48%; eosinofile 32,24%; beta (dati non attendibili).

Tra le mucoidi e le cianofile prevalgono gli elementi in parziale degranulazione, dotate di più vacuoli, con nuclei vescicolosi a fine reticolo cromatinico. Solo alcune hanno citoplasma stipato di grauuli, e nuclei compatti. Molte cellule vescicolate; connettivo rosso vivo al PAS.

Oss. n. 40 — P.M., donna di anni 75, kg. 65, morta il 2 dicembre 1949.

Diagnosi clinica: aritmia totale da fibrillazione auricolare; scompenso cardio-circolatorio.

Notizie cliniche: entra con i segni dello scompenso di circolo (dispnea, cianosi, edemi). Non febbre. Polso 94. P.A. 220/170. Azotemia 0,18‰.

Diagnosi anatomica (autopsia n. 8.967): miocardiopatia fibrosa da arteriosclerosi coronarica; ipertrofia del ventricolo sinistro; stasi ed edema polmonare; calcolosi del bacinetto renale sinistro; iperostosi interna dell'osso frontale; iperplasia nodosa dei surreni.

Esame istologico dei surreni: nell'ambito della corteccia si rinvengono numerosi isolotti ben delimitati da tessuto connettivo, costituiti da elementi a disposizione alveolare. Le cellule sono in genere piccole e stipate, così che i nuclei appaiono più avvicinati che di norma. Il citoplasma contiene ampi vacuoli sudanofili. La trama connettivale è piuttosto abbondante ed in taluni tratti sembra quasi isolare singole zone di parenchima. Parecchi accumuli di piccole cellule rotonde.

Reperti ipofisari: mucoidi 4,97%; cianofile 6,32%; eosinofile 45,27%; beta (dati non attendibili).

Tra le mucoidi e le cianofile prevalgono elementi piuttosto ampi, a citoplasma fornito di granuli grossolani e rari, dotati di diversi grossi vacuoli. Nuclei vescicolosi. Non cellule vescicolate. Colloide dell'intermedia piuttosto abbondante, stratificata. Connettivo pallido al PAS.

Oss. n. 41 — C. G., uomo di anni 63, kg. 92, morto il 10 ottobre 1952.

Diagnosi clinica: gangrena del piede destro, miocardiosclerosi, collasso cardiocircolatorio.

Notizie cliniche: entra per gangrena secca dell'alluce destro che viene asportato. Glicemia: 1,20%; P.A. 165/85.

Muore dopo due giorni di ricovero per collasso cardiocircolatorio.

Diagnosi anatomica (autopsia n. 9.580): arteriosclerosi di alto grado della aorta e dei suoi rami addominali, delle iliache esterne ed interne, delle coronarie, della polmonare e delle cerebrali. Esiti di infarto del miocardio con ipertrofia e sfiancamento dei ventricoli cardiaci. Grossi adenomi multipli della corticale surrenale di ambedue i lati. Esiti di disarticolazione alluce destro.

Esame istologico dei surreni: in seno al parenchima corticale numerosi nodi adenomatosi formati da elementi epiteliali disposti ad alveoli od a cordoni solidi; nel citoplasma di tali elementi figurano numerosi e grossi vacuoli lipidici.

Reperti ipofisari: mucoidi 2,87%; cianofile 5,62%; eosinofile 31,22%; beta 2,41%.

Le mucoidi e le cianofile appaiono per lo più di medie o grosse dimensioni, povere di granuli, spesso con nucleo piccolo, compatto. Numerose le vescicolate. Connettivo rosa al PAS.

Oss. n. 42 — G. I., uomo di anni 64, kg. 68, morto il 19 dicembre 1952.

Diagnosi clinica: fibrillazione auricolare, scompenso cardiocircolatorio.

Notizie cliniche: da un anno soffre di insufficienza cardiocircolatoria progressivamente aggravantesi. P.A. 180/102. Azotemia: 0,45‰. Lieve albuminuria. Ecg: fibrillazione auricolare; segni di danno miocardico atrio-ventricolare.

Diagnosi anatomica (autopsia n. 9.614): endocardite ulcerosa della mitrale; infarto del lobo inferiore del polmone destro; stasi acuta ed edema polmonare bilaterale; ipertrofia del ventricolo sinistro e sfiancamento del destro; arteriosclerosi generalizzata; adenomi cortico-surrenali bilaterali.

Esame istologico dei surreni: nell'ambito del parenchima corticale figurano numerose formazioni rotondeggianti, ben delimitate da tralci connettivali, e costituite da nidi di elementi corticali piccoli, con scarsi vacuoli lipidici, a disposizione alveolare.

Reperti ipofisari: mucoidi 4,72%; cianofile 5,26%; eosinofile 27,34%; beta 4,68%.

Le mucoidi e le cianofile sono più spesso ampie, povere di granuli specifici; nuclei piccoli compatti.

Iperplasia semplice del surrene

Oss. n. 43 — T. E., donna di anni 56, kg. 80, morta l'8 novembre 1948.

Diagnosi clinica: cardiopatia scompensata.

Diagnosi anatomica (autopsia n. 8.794): polmonite a focolai confluenti del lobo inferiore di destra; stasi ed edema polmonare bilaterali; miocardosi ed endocardiofibrosi; arteriosclerosi generalizzata; calcolosi biliare; iperplasia nodosa dei surreni.

Reperti ipofisari: mucoidi 10,74%; cianofile 6,76%; eosinofile 22,13%; beta (dati non attendibili).

Nel novero delle mucoidi e delle cianofile, prevalgono elementi ben differenziati, ricchi di granuli specifici.

Oss. n. 44 — G. A., uomo di anni 67, kg. 62, morto il 16 gennaio 1949.

Diagnosi clinica: cirrosi epatica.

Notizie cliniche: le prove funzionali epatiche sono indicative per una cirrosi. R.W. negativa; la pressione arteriosa oscilla da 127/70 a 110/80.

Diagnosi anatomica (autopsia n. 8.830): cirrosi epatica atrofica splenomegalica ascitogena anitterica; miocardosi; edema polmonare; stasi pluriviscerale; iperplasia nodosa della corteccia surrenale.

Esame istologico dei surreni: iperplasia nodosa della corticale.

Reperti ipofisari: mucoidi 8,70%; cianofile 5,62%; eosinofile 19%; beta (dati non attendibili).

La più parte delle mucoidi e delle cianofile si presenta abbastanza fornita di granuli e di dimensioni medie.

Oss. n. 45 — C. G., donna di anni 44, kg. 63, morta il 1° marzo 1950.

Diagnosi clinica: fibroma uterino in cardiopatica, collasso cardiocircolatorio.

Notizie cliniche: viene ricoverata per perdite ematiche e dolori addominali. Polso 56. P.A. 115/75. Muore in collasso cardiocircolatorio.

Diagnosi anatomica (autopsia n. 9.017): miocardosi, arteriosclerosi aortica e coronarica; modica ipertrofia del ventricolo sinistro; fibromioma uterino sottomucoso; iperplasia nodosa dei surreni.

Esame istologico dei surreni: iperplasia della corticale.

Reperti ipofisari: mucoidi 13,17%; cianofile 8,79%; eosinofile 27,08%; beta 12,94%.

Scarse note di degranulazione a carico delle mucoidi e delle cianofile.

Oss. n. 46 — N. G., uomo di anni 60, kg. 54, morto il 31 maggio 1950.

Diagnosi clinica: polmonite destra in soggetto con miocardite cronica scompensata, edema polmonare, collasso cardiocircolatorio terminale.

Notizie cliniche: il p. entra con febbre (39,6°), dispnea, cianosi. P.A. 140/70. Respiri 44. Obb. reperto di polmonite.

Muore alcune ore dopo il ricovero.

Diagnosi anatomica (autopsia n. 9.063): polmonite franca allo stadio di epatizzazione grigia a livello del lobo inferiore destro; pleurite siero-fibrinosa omolaterale; ipertrofia concentrica del ventricolo sinistro; arteriosclerosi aortica e coronarica; miocardiopatia callosa; reni arteriosclerotici; steatosi epatica; stasi negli organi del grande circolo; iperplasia nodosa cortico-surrenale bilaterale.

Esame istologico dei surreni: piccoli nodi adenomatosi sparsi in seno alla corteccia.

Reperti ipofisari: mucoidi 10,28%; cianofile 8,27%; eosinofile 53,70%; beta 10,23%.

Sia le mucoidi che le cianofile sono piuttosto ricche di granuli.

Oss. n. 47 — M. E., uomo di anni 65, morto il 9 gennaio 1952.

Diagnosi clinica: epatosplenomegalia, insufficienza mitralica, anemia, emorragia interna.

Notizie cliniche: da qualche mese soffre di disturbi epatici. Viene ricoverato d'urgenza per grave ematemesi. Muore qualche ora dopo il ricovero.

Diagnosi anatomica (autopsia n. 9.396): gastrorragia da rottura di varici esofagee; cirrosi epatica atrofica; ipertrofia del ventricolo sinistro; atrofia bruna del miocardio; edema polmonare; stasi e patosi pluriviscerale; arteriosclerosi grave dell'aorta e della coronaria; iperplasia della corteccia surrenale.

Esame istologico del surrene: iperplasia della corteccia.

Reperti ipofisari: mucoidi 5,26%; cianofile 7,58%; eosinofile 27,09%; beta (dati non attendibili).

Lievi note di degranulazione delle mucoidi e nelle cianofile.

TABELLA N. 4

Controlli

Oss. Num.	Sesso	Età	% Mucoidi Mc Manus	% Cianofile (Azan)	% Eosinofile (Azan)	% Beta (Ald. Fucs.)
1	F	52	7,56	7,21	27,92	7,75
2	F	42	6,93	7,48	28,76	7,02
3	F	42	8,01	8,37	32,45	—
4	M	42	8,56	9,38	27,76	7,81
5	M	53	7,31	10,93	35,28	8,23
6	M	44	9,72	11,28	37,33	8,49
			Patologia tiroidea			
Morbo di Basedow						
7	M	41	12,27	16,42	14,73	—
8	F	55	11,68	17,38	18,70	10,51
9	F	15	13,72	16,27	16,34	—
10	M	41	6,72	6,12	18,00	—
11	F	48	13,87	13,72	17,21	—
Gozzi non tireotossici						
12	F	67	4,71	6,17	25,94	4,70
13	F	69	2,97	2,07	40,77	—
14	M	62	1,97	3,51	43,66	—
15	F	47	16,76	13,99	34,72	—
16	F	17	6,16	6,36	33,00	—
17	F	68	3,15	2,10	36,25	—
18	F	18	3,90	4,28	36,00	4,05
19	F	66	4,17	6,13	32,02	—
20	M	73	10,24	9,78	13,23	—
21	M	62	2,14	1,64	26,01	2,19
22	F	35	4,06	3,28	21,00	—
23	F	60	5,42	2,39	20,55	—

(segue) TABELLA N. 4

Patologia surrenale

Oss. Num.	Sesso	Eta	% Mucoidi Mc Manus	% Cianofile (Azan)	% Eosinofile (Azan)	% Beta (Ald. Fucs.)
Morbo di Addison						
24	F	42	2,51	6,32	20,00	2,45
25	M	52	10,06	7,12	50,20	9,30
26	F	39	2,01	2,79	10,57	2,16
Altre lesioni distruttive del parenchima surrenale						
27	M	50	9,02	3,05	10,24	—
28	M	50	11,94	9,27	17,69	6,02
29	M	70	12,27	6,94	53,62	—
30	F	49	15,03	14,82	28,80	13,73
Ipercorticalismo						
31	F	59	15,58	14,48	14,73	12,15
32	M	59	12,50	11,17	35,39	12,27
33	F	57	24,83	15,66	37,47	—
34	M	47	10,14	16,11	25,07	—
35	M	83	12,33	20,32	16,64	—
36	F	51	24,13	17,79	16,79	23,57
37	M	64	9,50	10,16	31,47	9,73
38	F	38	9,07	5,50	32,20	6,53
39	F	77	10,86	9,48	32,24	—
40	F	75	4,97	6,32	45,27	—
41	M	63	2,87	5,62	31,22	2,41
42	M	64	4,72	5,26	27,34	4,68
Iperplasia semplice						
43	F	56	10,74	6,76	22,13	—
44	M	67	8,70	5,62	19,00	—
45	F	44	13,17	8,79	27,08	12,94
46	M	60	10,28	8,27	53,70	10,23
47	M	65	5,62	7,58	27,09	—

4. — DISCUSSIONE DEI REPERTI DI PATOLOGIA UMANA

Anche nella valutazione dei dati ricavati dagli studi di patologia umana valgono le premesse avanzate a proposito della discussione dei reperti sperimentali, circa le difficoltà e le possibilità di errore inerenti alle tecniche di colorazione ed ai metodi di conteggio. A render più dif-

ficile l'interpretazione dei quadri osservati interviene la complessità delle sindromi anatomo-cliniche prese in esame.

Per quanto ci siamo preoccupati di selezionare osservazioni caratterizzate dalla precipua sofferenza di un determinato organo endocrino, non è sempre facile escludere, nel singolo caso, possibili interferenze da parte di altri organi dello stesso apparato. Nonostante tutte queste difficoltà, da uno sguardo di insieme dei nostri reperti appare una certa concordanza dei dati forniti dai singoli raggruppamenti morbosi da noi raccolti. Questo fatto conferisce attendibilità ai risultati ottenuti, che appaiono quindi non privi di significato.

L'analisi che segue si propone di indagare su tale significato, valendosi anche delle acquisizioni tratte dalla patologia sperimentale.

Patologia tiroidea

Morbo di Basedow — I dati forniti dalla letteratura circa il quadro ipofisario nel morbo di Basedow sono scarsi e contradditori. I primi osservatori si sono limitati generalmente a segnalare una condizione di iperemia (Mattiesen, 1896; Haemig, 1897; Pettavel, 1912-14; Chrustalew, 1913; Rautmann, 1914; Wegelin, 1926-38), o modificazioni di volume dell'organo, aumentato secondo Mattiesen, Roessle (1914), diminuito secondo Wegelin, Pettavel, Benda (1904), Comte (1898), Kraus E. (1923). Ancora più disparati sono i reperti istologici; qualcuno parla di aumento delle cianofile (Farner, 1896; Chrustalew), altri di loro diminuzioni (Kraus E.), altri ancora di diminuzione delle cromofile (Benda). Nè manca chi ha osservato un aumento delle fondamentali (Pettavel, Rautmann, Roessle, Wegelin), o addirittura un quadro del tutto normale (Haemig, Askanazy, 1898, Mac Callum 1907, Aoyagi 1911). Con una certa concordanza vennero denunciate a carico delle basofile alterazioni regressive accuratamente descritte da Kraus E. (1923) (picnosi nucleare, aumento e rigonfiamento delle granulazioni, omogeneizzazione e colliquazione del citoplasma). Lo stesso Autore ricorda però che il fenomeno non è costante nè specifico. Un altro dato riferito con una certa frequenza è rappresentato da diminuzione del numero e delle dimensioni delle cellule eosinofile (Benda, Pettavel, Kon 1908, Roessle, Rautmann, Kraus E. 1923-27, Berblinger 1932).

Come risulta da questa breve rassegna, il quadro ipofisario nel morbo di Basedow rappresenta tuttora un capitolo aperto ad ulteriori indagini. Ci è sembrato perciò logico rivedere il problema alla luce delle recenti acquisizioni in tema di istofisiologia ipofisaria, avvalendoci dei moderni metodi di ricerca. Il nostro studio sull'argomento riguarda cinque casi di morbo di Basedow accertato sulla base dei dati clinici ed anatomo-patologici, corredati dall'esame istologico della tiroide.

Nei primi tre e nel quinto, i risultati sono stati abbastanza concordanti ed indicativi. Abbiamo infatti potuto osservare una costante diminuzione della percentuale delle eosinofile, ed un aumento grosso modo parallelo delle cianofile e delle mucoidi. Particolarmente rilevanti sono state le modificazioni riscontrate nell'osservazione n. 7, riferentesi ad un uomo di 46 anni, deceduto con un quadro di tireotossicosi acuta. In essa le cianofile (16,42%) superano addirittura le eosinofile, scese al 14,73%; le mucoidi raggiungono il valore del 12,27%. Analogamente nell'osservazione n. 8 le cianofile sono salite al 17,38%, uguagliando quasi il valore delle eosinofile (18,70%); la percentuale delle mucoidi è di 11,78%. Quest'ultimo caso riguarda una donna di 55 anni, che aveva presentato un metabolismo basale di +60%.

In questo gruppo l'aumento numerico delle cianofile e delle mucoidi si accompagna ad una serie di modificazioni morfologiche presenti in tutti i casi, sia pure con intensità diversa. Infatti, tali cellule appaiono per lo più aumentate di volume, ricche di granuli grossolani che stipano il citoplasma. I granuli danno una intensa reazione al PAS. Molte cellule presentano immagini vacuolari, spesso ampie e riunite ad un polo. In qualche elemento di dimensioni particolarmente voluminose, si nota la tendenza alla formazione di un alone chiaro perinucleare (fig. 3). Non si rilevano determinate predilezioni topografiche di queste immagini cellulari che figurano su tutti i settori di distribuzione delle cianofile. Non si notano alterazioni di rilievo a carico delle eosinofile, che al più possono presentare lieve diminuzione del volume cellulare e della colorabilità dei granuli.

Il commento di questi reperti esige qualche breve cenno di richiamo delle attuali acquisizioni sul problema patogenetico del morbo di Basedow. Precisamente le opinioni più accreditate al riguardo pongono il *primum movens* della malattia talora in una disfunzione primitivamente

tiroidea, talora in uno squilibrio neuro-vegetativo, talora, infine, in una alterazione della funzione tireotropa dell'ipofisi. Quest'ultima interpretazione si basa soprattutto su elementi tratti dalla patologia sperimentale; in particolare si sarebbe dimostrata la possibilità di riprodurre quadri simili al Basedow trattando animali con estratti preipofisari (SCHOCKAERT, 1931, LOEB e FRIEDMAN, 1932, SMELSER, 1936-37-39 *b*-43 *a*, *b*, *c*). L'origine ipofisaria del Basedow umano urterebbe contro la mancata dimostrazione di un aumento di tireotropina nel sangue e nell'orina degli ammalati. In realtà, RAWSON, GRAHAM e RIDDEL (1943) avrebbero dimostrato mediante ricerche su culture di tessuti che la tiroide dei pazienti di gozzo esoftalmico è in grado di inattivare quantità fino a due volte maggiori di tireotropina rispetto all'organo normale. Tale acquisizione potrebbe render ragione della mancata dimostrazione di tireotropina eventualmente liberata in eccesso dall'ipofisi. Pur tuttavia, il problema della origine ipofisaria del morbo di Basedow appare estremamente complesso in quanto non è sempre facile documentare un interessamento primitivo dell'ipofisi. Ciò è possibile solo in qualche caso, come quando la malattia insorge in portatori di adenomi ipofisari.

Anche prescindendo da una tale eziologia, la malattia presenta però frequentemente un sintomo che recenti acquisizioni riferiscono ad una turbata funzione dell'ipofisi anteriore, e cioè l'esoftalmo. Si è, infatti, potuto appurare che tale sintomo è legato non tanto ad una iperfunzione tiroidea, quanto ad una aumentata attività tireotropa dell'ipofisi (GALLI-MAININI, 1942). Tra l'altro si è visto che l'uso sperimentale della tiroxina, lungi dal provocare esoftalmo, causa invece enoftalmo (CORELLI, 1946; DOBYNS e HAINES, 1946); analogamente la somministrazione di tiroxina all'uomo non sembra determinare insorgenza di esoftalmo (BEHRMAN, 1946; RUSSEL BRAIN, 1946). Inoltre le cure mediche o chirurgiche del morbo di Basedow non appaiono influenzare il sintomo oculare (FRISK, 1946; PERRAULT, 1946; WILLIAMS e BISSEL, 1943). Al contrario, esso può essere indotto sperimentalmente mediante somministrazione di estratti anteipofisari (SMELSER, 1936-38; PAULSON, 1937-39; ALBERT, 1945, oltre ai già citati SCHOCKAERT, LOEB e FRIEDMAN) o mediante trattamento con gozzigeni (MARINE, BAUMANN, SPENCE e CIPRA 1932, MARINE, SPENCE e CIPRA 1932, ALLEGRANZA 1949). Secondo recenti studi di POCHIN (1952), l'esoftalmo prodotto nella cavia

da estratti ipofisari sarebbe sostenuto da un aumento di volume della ghiandola lacrimale indotto dalla tireotropina e da un ormone molto simile ad essa.

In sostanza, l'esoftalmo può comparire sia nell'iper che nell'ipotiroidismo, ma sempre quando si accompagni con una aumentata secrezione tireotropinica. Sulla base di queste premesse, l'incremento delle cianofile (e delle mucoidi) da noi osservato si presta a diverse interpretazioni. Potremmo anzitutto pensare ad una semplice espressione di esaltata attività tireotropica, tanto più che nei nostri casi era presente esoftalmo in grado più o meno pronunciato. Questa interpretazione, però, ad una attenta disamina appare troppo schematica. Essa, infatti, mentre potrebbe quadrare con l'aumento numerico degli elementi in questione, male si accorda con le loro modificazioni morfologiche. Dalla patologia sperimentale abbiamo appreso che l'aumentata eliminazione di un ormone si manifesta attraverso un impoverimento delle granulazioni specifiche, risultandone una diminuita colorabilità del citoplasma. Il quadro da noi riscontrato, invece, depone piuttosto per una condizione di accumulo ormonale, che trova le sue espressioni massimali nelle cellule da tiroidectomia ed in quelle da castrazione. Stando così le cose, si prospettano due possibilità: l'ormone immagazzinato, infatti, potrebbe essere o il tireotropo o il gonadotropo.

Potremmo cioè pensare che l'iperfunzione tiroidea, innalzando abnormemente il tasso di tiroxina in circolo, determini un blocco della eliminazione di tireotropina da parte dell'ipofisi. D'altro canto abbiamo già visto come la somministrazione sperimentale di tiroxina a dosi elevate provochi un quadro ipofisario relativamente vicino a quello da noi riscontrato nell'uomo. Come si è già detto, questo farmaco, che a piccole dosi deprime il gruppo delle cianofile, a dosi maggiori comporta un loro aumento sia di numero che di volume (SEVERINGHAUS, SMELSER e CLARK, 1934 *a*) e la comparsa di cellule del tipo da castrazione (PURVES e GRIESBACH, 1951 *a*). Il fenomeno verrebbe interpretato come espressione dell'azione lesiva svolta dalla tiroxina sulle gonadi e pertanto corrisponderebbe ad un effetto di castrazione attenuata (SEVERINGHAUS, 1937). Le ampie cianofile vacuolate e fornite di alone perinucleare da noi osservate (fig. 3), ricordano piuttosto da vicino le cellule da castrazione. Le analogie pertanto con i citati reperti sperimentali sono particolarmente

strette. Su questa base ci sembra giustificata l'ipotesi che nel determinismo delle modificazioni ipofisarie nel Basedow, un ruolo fondamentale debba essere assegnato ad un deficit della funzione gonadale. E ciò a maggior ragione quando si pensi ai ben noti segni anatomo-clinici di iposessualità che si accompagnano in genere al gozzo esoftalmico.

Nè è da escludersi che nel determinismo dei quadri da noi descritti, concorrano ambedue i fattori invocati, e cioè contemporaneo immagazzinamento di ormone tireotropo per la disfunzione tiroidea e di ormoni gonadotropi per il collaterale effetto tipo castrazione.

Se il comportamento delle cianofile stabilisce una certa analogia tra i nostri reperti e quelli sperimentali da eccesso tiroxinico, non altrettanto possiamo dire nei riguardi delle modificazioni delle eosinofile. Queste, che nell'esperimento appaiono stimolate dalla somministrazione di tiroxina, sono invece nettamente diminuite in corso di Basedow. Il fenomeno ci induce a supporre che l'ormone circolante in eccesso in tale condizione non sia paragonabile in tutti i suoi effetti alla tiroxina; in particolare esso non potrebbe venir utilizzato dalle eosinofile per la elaborazione dei loro granuli. Abbiamo infatti ricordato in precedenza come sia stato dimostrato che la tiroxina sia necessaria alla formazione di detti granuli.

D'altro canto l'interpretazione patogenetica della ipoeosinofilia ipofisaria da noi prospettata è in accordo con l'opinione comunemente accettata che nel morbo di Basedow l'iperfunzione della tiroide porti alla formazione di un ormone con caratteri anomali (tiroxina incompletamente iodata secondo Plummer).

Ci conforta in questa interpretazione il fatto che l'ipoeosinofilia ipofisaria rappresenta un reperto frequentemente osservato nei precedenti studi sulle alterazioni ipofisarie in corso di gozzo esoftalmico. Non altrettanto possiamo dire per quanto riguarda le alterazioni delle cianofile. Possiamo supporre però che le modificazioni segnalate dagli AA. più sopra citati, sotto forma di rigonfiamento delle granulazioni e vacuolizzazioni citoplasmatiche, corrispondano, almeno in qualche caso, ad aspetti da immagazzinamento ormonale del tipo da castrazione o da tiroidectomia.

Una ulteriore considerazione meritano i nostri reperti per quanto riguarda i rapporti tra cellule mucoidi e cellule cianofile. Un comportamento che abbiamo osservato con una certa frequenza è rappresentato

da lievi eccedenze di elementi a granuli cianofili su quelli a granuli glicoproteici. Dato il numero relativamente scarso delle nostre osservazioni, è prematuro prendere decisamente partito, potendosi trattare di un reperto non costante nè caratteristico. Se però questi nostri risultati corrispondono a realtà, accettando le nostre conclusioni secondo le quali le cianofile sono interessate nella elaborazione dell'ACHT, il reperto in esame potrebbe essere espressione di un'alterata funzione corticotropa dell'ipofisi in corso di morbo di Basedow. Naturalmente questa non è che un'ipotesi, la quale esigerebbe per la sua conferma ulteriori studi su più ampio materiale.

Il nostro quarto caso di morbo di Basedow merita qualche considerazione a parte. Esso, infatti, mentre si allinea con le altre osservazioni circa la ipoeosinofilia, se ne discosta per una sensibile diminuzione numerica degli elementi mucoidi e parallelamente di quelli cianofili. Nella valutazione di tale reperto ci sembra debba essere tenuto in particolare considerazione un dato fornitoci dalla storia clinica. Il paziente, infatti, durante la degenza ospedaliera era stato sottoposto ad intenso trattamento tiouracilico, in seguito al quale il metabolismo basale si era portato da un valore iniziale di +79% ad un valore finale di — 3%. I reperti ipofisari devono quindi essere valutati sulla base di questa condizione di blocco della funzione tiroidea da parte del farmaco. Evidentemente sono venute a mancare nel caso in esame quelle condizioni che nelle altre osservazioni hanno determinato un arresto nella eliminazione di tireotropina ipofisaria. Precisamente, il tasso ematico in tiroxina doveva essersi abbassato a valori normali o addirittura subnormali, come documentato dalla notevole riduzione del metabolismo basale. In tale circostanza potremmo supporre che l'ipofisi fosse stimolata ad accelerare la eliminazione di tireotropina. Tale, infatti, potrebbe essere il significato del quadro ipofisario da noi rilevato: diminuzione numerica delle mucoidi e delle cianofile e loro impoverimento in granuli specifici.

PEARSE (1952 *b*) afferma che dopo prolungato trattamento con tiouracile si osservano numerose cellule vescicolate sia negli animali che nell'uomo. Non possiamo confermare sulla base di questa nostra osservazione l'affermazione di PEARSE.

Gozzi non tireotossici — Sarebbe stato nostro obbiettivo raccogliere un gruppo di casi di ipotiroidismo da contrapporre alle osservazioni di morbo di Basedow. Sappiamo però, come le forme di ipotiroidismo conclamato, siano, almeno nella nostra zona, relativamente rare mentre i quadri lievi di ipotiroidismo spesso non richiamano l'attenzione nè esigono particolare trattamento terapeutico. Abbiamo pertanto selezionato una serie di osservazioni nelle quali i reperti macro e microscopici della tiroide potevano essere interpretati come espressione di uno stato di ipofunzione della ghiandola. Precisamente i criteri sui quali abbiamo fondato questo nostro giudizio funzionale sono stati i seguenti: macroscopicamente, modificazioni della forma, delle dimensioni e dell'aspetto dell'organo, focolai calcifici ed emorragici, zone di fibrosi; microscopicamente dilatazione dei follicoli fino a formazioni cistiche, ricchezza di colloide particolarmente densa e priva di vacuoli, appiattimento dell'epitelio follicolare monostratificato, scarsezza di nidi epiteliali interfollicolari. In un caso di gozzo si era già verificata l'insorgenza di un carcinoma, non accompagnato da segni clinici di attività funzionale.

Il criteri morfologici da noi seguiti corrispondono a quelli comunemente accettati come indice di una diminuita attività incretoria della ghiandola. Naturalmente ci siamo preoccupati di indagare nel singolo caso che la sintomatologia clinica si accordasse con i reperti anatomici.

L'esame citonumerico dell'ipofisi in questi casi ha dimostrato un comportamento relativamente concorde delle cellule mucoidi e cianofile. Esse infatti apparivano in genere diminuite, sia pure in misura varia. In alcuni casi, la diminuzione è stata di grado notevole come nella osservazione n. 14 (mucoidi 1,97%, cianofile 3,51%), ed in quella n. 19 (mucoidi 2,14%, cianofile 1,64%). Tale fenomeno si è accompagnato nella maggior parte dei casi ad una modica diminuzione del volume cellulare e ad una più netta riduzione del contenuto in granuli.

L'interpretazione di questo quadro non è facile anche perchè non ci soccorre il confronto con una analoga condizione sperimentale. Possiamo però richiamare le osservazioni riferite da GRIESBACH (1951) sulle modificazioni citologiche dell'ipofisi negli animali domestici affetti da gozzo spontaneo. Tale malattia che ricorre con notevole frequenza negli allevamenti della Nuova Zelanda sembra seguire un determinato ciclo evolutivo. In una prima fase il gozzo sarebbe di tipo iperplastico, carat-

terizzato da follicoli piccoli e numerosi, poveri di colloide, rivestiti da epitelio cilindro-cubico, talora con proliferazioni papillomatose intraalveolari. A questo primo quadro subentra dopo un lungo intervallo di tempo quello del gozzo colloide in seguito all'allargarsi degli alveoli, allo appiattirsi degli epiteli follicolari, all'accumularsi della sostanza colloide nel lume vescicolare. A queste modificazioni tiroidee corrisponderebbero parallele alterazioni della citologia ipofisaria, sia pure con qualche variazione da animale ad animale. Il gozzo iperplastico si accompagna ad un aumento di numero e di dimensioni della basofile ipofisarie, che appaiono però scarsamente dotate di granulazioni specifiche. Nel gozzo colloide, invece, le basofile sono scarse e piccole. Le nostre osservazioni del gruppo in esame comprendono casi di gozzo di tipo colloide più o meno conclamato o di altre forme funzionalmente equivalenti. La corrispondenza tra i quadri ipofisari di questi casi e quelli degli animali affetti da gozzo colloide è molto suggestiva. Con tutto ciò l'interpretazione funzionale di simili reperti non si può dire del tutto chiarita. GRIESBACH ricorda che secondo l'opinione comune i gozzi iperplastici sarebbero la espressione di una esaltata attività tireotropica dell'ipofisi mentre i gozzi colloidi si associerebbero ad una diminuzione di tale attività. In altre parole, si verificherebbe ad un certo momento un esaurimento della secrezione tireotropa dell'ipofisi e conseguentemente la formazione di un gozzo colloide. In quest'ordine di fenomeni potrebbero essere inquadrati anche i reperti da noi ottenuti; in tal caso essi sarebbero espressione di una diminuita elaborazione di tireotropina da parte dell'ipofisi.

PATOLOGIA SURRENALE

Morbo di Addison — I reperti ipofisari in tre casi di morbo di Addison da noi osservati hanno dato i seguenti risultati: in due (oss. n. 24 e n. 26) la percentuale delle mucoidi e delle cianofile, al pari di quella delle eosinofile è apparsa notevolmente ridotta mentre in uno (oss. n. 25) il numero di tali cellule è contenuto entro i limiti della norma. Va però precisato che in quest'ultimo caso il tessuto corticosurrenale era parzialmente conservato, mentre nelle altre due osservazioni l'organo appariva quasi completamente distrutto. A queste differenze anatomo-patologiche corrisponde anche un diverso quadro clinico. Infatti, nelle osservazioni n. 24 e n. 26 un complesso di dati clinici depone per un Addison con-

clamato, ed in particolare il grave scadimento delle condizioni generali, l'ipotonia muscolare, l'ipotensione e l'iperpigmentazione cutanea. Inoltre nella oss. n. 26 lo squilibrio umorale da iposurrenalismo è documentato da dati del laboratorio circa il metabolismo degli steroidi surrenali. Nella oss. n. 25, invece, i segni clinici da iposurrenalismo sono presenti in misura meno marcata.

Le modificazioni ipofisarie più significative osservate in questi casi sono in linea di massima in accordo con i reperti segnalati al proposito da precedenti AA. La più parte di questi, infatti, ha descritto una riduzione numerica delle cromofile ed in particolare delle basofile che appaiono degranulate. Così KRAUS (1923) notò una diminuzione sia delle eosinofile che delle basofile; queste ultime, assai povere di granuli, presentavano fenomeni di vacuolizzazione e limiti cellulari poco netti. Successive indagini dello stesso A. (1927) confermarono tali reperti. Queste modificazioni ipofisarie vengono interpretate da KRAUS come espressione di fenomeni tossici senza carattere di specificità. Analoghe alterazioni dell'ipofisi hanno osservato HEWER (1923), KIYONO (1926), GUIZZETTI e REGGIANI (1928), BERBI INGER (1932-1942), HAWKING (1936). Mediante conteggi col metodo di Rasmussen, CROOKE e RUSSEL (1935) hanno potuto stabilire che nel morbo di Addison le basofile ipofisarie si abbassano a 1/50-1/500 dei valori normali; le eosinofile sarebbero invece diminuite in misura lieve. Tali AA., inoltre, descrissero tre tipi di « anormali basofile di transizione », presenti in particolare misura nell'ipofisi degli addisoniani. Le cellule del primo tipo si caratterizzano per la contemporanea presenza di granuli cianofili per lo più perinucleari, e di granuli cromofobi. Nel tipo secondo e terzo, sono presenti solo granuli cianofili di diversa colorabilità. Detti tipi cellulari rappresenterebbero probabilmente il risultato di una intensa degranulazione delle basofile.

Tra gli AA. più recenti che hanno confermato la diminuzione in cromofile dell'ipofisi nel morbo di Addison, ricordiamo SELYE (1947), CAMERON (1947), MELLGREN (1945-48), il quale avrebbe anche osservato elementi basofili con evidenti note di ialinosi citoplasmatica, e LAQUEUER (1951).

Poche sono le voci discordanti dai reperti ora ricordati, tra cui BRENNER (1928), che segnala un aumento talora delle eosinofile, e talora delle basofile e MORETTI (1950), che descrive un aumento delle basofile

con note di ialinosi cellulare. Interessanti le osservazioni di MEESSEN (1935), il quale avrebbe riscontrato in un caso intensa invasione basofila del lobo posteriore, ed in un altro una scomparsa quasi totale delle basofile. L'A. interpreta il primo quadro come una primitiva proliferazione compensatoria delle basofile, le quali successivamente andrebbero incontro a processi regressivi.

D'altro canto la ipocromofilia nella insufficienza surrenale cronica ha trovato ampie documentazioni sperimentali. Mentre le prime ricerche condotte in tal senso avrebbero rivelato una riduzione delle eosinofile (IGURA, 1927; LEHMANN, 1929; MARTIN, 1932), le indagini più recenti hanno dimostrato una riduzione a carico soprattutto del settore basofilo. Così SHUMAKER e FIROR (1934), al fine di ottenere una insufficienza surrenale cronica sottoposero un cane a surrenalectomia bilaterale e a successivo trattamento con dosi insufficienti di ormone corticale; l'animale morì dopo 28 giorni dalla cessazione del trattamento. L'ipofisi presentava un'assenza completa di basofile. GROLLMANN e FIROR (1935) indussero, invece, un ipocorticalismo cronico in ratti e gatti mediante incompleto scapsulamento o legatura dei vasi surrenali. WETZSTEIN (1940), inoltre, provocò in topi maschi una amiloidosi del surrene mediante prolungata somministrazione di piccole dosi di ormone follicolare. In tutte le citate esperienze i reperti ipofisari parlavano per una diminuzione e una degranulazione delle basofile.

In conclusione l'iposurrenalismo cronico è caratterizzato da una diminuzione delle cromofile ed in particolare delle basofile. I nostri reperti si inquadrano abbastanza fedelmente in questo complesso di dati. Alla riduzione numerica da noi constatata, si accompagna inoltre una notevole degranulazione sia delle cianofile (fig. 4) che delle mucoidi. Tra queste ultime, accanto ad alcune riccamente dotate di granuli, sono presenti altre fornite di finissime granulazioni che conferiscono al citoplasma una tonalità rosea al PAS; in altre ancora i granuli mucoproteici occupano singole porzioni di citoplasma per lo più a sede perinucleare, presentando pertanto aspetti assai vicini agli elementi del primo tipo di CROOKE e RUSSEL. Quadri di questo genere sono evidenti anche nei preparati allestiti con Mallory o azan, a carico delle cellule cianofile.

L'insieme di questi rilievi depone, come abbiamo già ricordato, per una aumentata attività escretoria del settore cianofilo, riferibile ad una

accentuata eliminazione di ACTH da parte dell'ipofisi. Del resto, era già stato asservato da TAYLOR, ALBERT e SPRAGUE (1949) che negli addisoniani non trattati con corticosteroidi è possibile rintracciare una sensibile quantità di ACTH nel sangue, che è del tutto assente in quelli trattati. Se ne può quindi dedurre che l'insufficienza surrenale esalta la escrezione di corticotropina. A simili conclusioni è pervenuto per via sperimentale TUCHMANN-DUPLESSIS (1952). Egli, infatti, ha potuto dimostrare che nei ratti dopo surrenalectomia, la diminuzione numerica e la degranulazione delle cromofile si accompagnano ad una diminuzione del contenuto in ACTH della ipofisi. Se invece si somministra corticosteroidi, le basofile aumentano e si innalza il tasso in ACTH della ghiandola. I risultati dei dosaggi dell'attività corticotropa ipofisaria nei ratti surrenalectomizzati sono in accordo con quelli precedentemente ottenuti da SAYERS e CHENG (1949). Le esperienze di TUCHMANN-DUPLESSIS, mentre confermano l'origine dalle basofile delle corticotropine, dimostrano che la perdita di granuli basofili corrisponde ad una aumentata escrezione dell'ormone.

Sulla scorta di tutte queste acquisizioni ci sembra di poter interpretare i reperti da noi ottenuti come l'espressione di una accelerata eliminazione da parte dell'ipofisi di corticotropine, quale fenomeno reattivo al diminuito tasso ematico in corticosteroidi.

Tale interpretazione non si adatta all'osservazione n. 25 nella quale i reperti ipofisari rientrano nel limite della norma. Abbiamo però già ricordato che in questo caso il quadro addisoniano non era del tutto conclamato, nè dal punto di vista clinico nè da quello anatomo-patologico. Se ne deduce che porzioni anche assai ridotte di tessuto surrenale sono sufficienti a mantenere l'equilibrio delle relazioni interormonali tra ipofisi e surrene.

Altre lesioni distruttive del parenchima surrenale — Accanto alle precedenti osservazioni di morbo di Addison ci è sembrato degno di interesse esaminare il quadro ipofisario in tre casi di carcinomi metastatizzati al surrene, nei quali tale ghiandola era più o meno estesamente distrutta dalla invasione neoplastica. I risultati si distaccano sensibilmente da quelli ottenuti dallo studio dell'iposurrenalismo addisoniano, e si contraddistinguono per una riduzione degli elementi cianofili in con-

trapposizione a quelli mucoidi, che permangono in numero pressochè normale. Anche qui la più parte delle cianofile appare in preda a fenomeni di degranulazione che ne rendono talora difficile il riconoscimento.

Questi i fatti da noi rilevati. Se ci fosse permesso avanzare una interpretazione, potremmo considerare la distruzione del surrene, da parte del tumore metastatico, come un quadro di iposurrenalismo iniziale e parziale. A tale condizione l'pofisi reagirebbe mediante una pronta eliminazione del solo ormone corticotropo, mentre la secrezione degli altri ormoni, pure elaborati nelle cellule basofile, non subirebbe ancora sensibili tnrbamenti. Ne deriverebbe una riduzione limitata ai granuli cianofili, mentre quelli mucoidi (tireotropina e gonadotropina) permarrebbero immutati. Nei tre casi da noi riportati, il decesso è intervenuto prima che si instaurasse un iposurrenalismo grave e conclamato.

Anche i reperti ipofisari osservati in coincidenza con una grave emorragia monolaterale del surrene, si discostano poco dai valori normali ed appaiono poco dimostrativi. Il modico aumento delle cianofile e delle mucoidi constatato in tal caso non ci sorprende se messo in rapporto all'età del soggetto ed alla condizioni di arteriosclerosi rilevata al tavolo anatomico (oss. n. 30). Possiamo quindi affermare che i valori dei due tipi cellulari rientrano nei limiti della norma. Evidentemente la lesione surrenale non ha indotto quelle modificazioni della citologia ipofisaria già descritte in corso di apoplessia del surrene (CAVALLERO, 1946), e consistenti in degranulazione e note regressive a carico delle basofile. Le ragioni della mancata reazione ipofisaria possono essere invocate in due ordini di fatti. Da un lato, cioè la monolateralità della lesione non ha inciso sensibilmente sulla funzione globale dell'apparato surrenale. D'altro lato lo stravaso emorragico può aver rappresentato un episodio terminale, come verrebbe suffragato dal reperto anatomico. Questo parla, infatti, di una abbondante raccolta di sangue coagulato a livello del surrene destro. Sarebbe perciò mancato il tempo necessario perchè si instaurassero i segni di una ipofunzione corticale.

Ipercorticalismi — Abbiamo raggruppato sotto questo titolo una serie di osservazioni caratterizzate da segni clinici e anatomici di iperfunzione surrenale.

Questi ultimi sono rappresentati a seconda dei casi da un ispessi-

mento diffuso della corteccia surrenale, dalla presenza in seno ad essa di numerose piccole nodosità o talora di veri e propri adenomi più o meno voluminosi (fig. n. 5). È noto d'altronde come sia spesso difficile una precisa diagnostica differenziale tra iperplasia semplice e adenomatosi diffusa, potendo i due quadri avere numerosi punti di contatto in espressioni morfologiche intermedie. Per quanto riguarda il quadro clinico, questo era variabile da caso a caso. Sappiamo come l'iperfunzione del surrene si possa manifestare con sintomi diversi a seconda del settore funzionale più interessato nel singolo caso (sessuale, glicoattivo, mineraloattivo, probabile lipoattivo), ed a seconda dell'età del soggetto colpito. Pertanto sono state isolate nel gruppo degli ipercorticalismi alcune sindromi anatomo-cliniche, quali la macrogenitosomia, l'ermafroditismo esterno, il virilismo surrenale, le sindromi della menopausa, l'iperostosi frontale interna di Morgagni - Morel - Stewart, la sindrome di Achard Thiers (diabete delle donne barbute), il diabete surrenale, alcune forme di adiposità.

Nel determinismo di questi quadri, anche se la compartecipazione surrenale occupa una parte di primo piano, intervengono certamente anche squilibri funzionali a carico di altri settori del sistema endocrino, integrandosi in tal modo sindromi pluriglandolari. Anche per questi motivi si possono osservare numerose forme intermedie o incomplete, che comportano non lievi difficoltà diagnostiche sia dal punto di vista clinico che da quello anatomo-patologico. In linea di massima, le sindromi da ipercorticalismo si caratterizzano per il combinarsi in varia misura dei seguenti sintomi: ipertensione, glicosuria, talora ipoglicemia, adiposità tipo Cushing, amenorrea, impotenza, virilismo, irsutismo, ecc.

I reperti ipofisari in corso di ipercorticalismo, sono, per quanto numerosi, spesso discordanti ed anche poco chiari. Così nel virilismo surrenale sono state descritte a carico del lobo anteriore le più contrastanti modificazioni: aumento delle cromofile, diminuzione delle cromofile, aumento delle cromofobe, adenoma cromofobo, cisti ipofisarie (REDAELLI, CAVALLERO e GARBARINI, 1949); MELLGREN (1945) avrebbe descritto una modificazione delle basofile che sarebbe tipica di questa condizione morbosa, caratterizzata dalla presenza di piccole zone ialine per lo più paranucleari (cellule di MELLGREN). Altrettanto dicasi del quadro ipofisario nell'iperostosi frontale interna, in cui è stato segnalato un aumento delle

cromofile (HENSCHEN, 1949), una diminuzione delle cromofile con sclerosi marcata (STEWART, 1941), una modica eosinofilia o una semplice fibrosi (MOREL, 1930; HEMPHILL e STENGEL, 1940), una ipofisite cronica interstiziale produttiva (FATTOVICH, 1938), modificazione variabile a carico dei vari tipi cellulari (CANAVAN, 1938), o, infine, una incostante basofilia senza modificazioni tipo Crooke delle basofile (CALAME, 1951). Contrariamente a quest'ultimo, REDAELLI, CAVALLERO e GARBARINI, i quali riuniscono sotto la denominazione di « sindromi della menopausa » il morbo di Morgagni e l'abito cushingoide (termine introdotto da GELLERSTEDT 1938 e MELLGREN 1942 per indicare una sindrome da menopausa con obesità tipo bufalo e virilismo) avrebbero trovato alterazioni soprattutto qualitative delle basofile nel senso della comparsa delle cellule tipo Mellgren, accompagnate da una abbondanza di cellule cromofobe ipertrofiche.

Neppure le ricerche sperimentali sono valse a chiarire il punto in esame. Infatti l'ipercorticalismo indotto mediante somministrazione di ormone corticale avrebbe determinato talora un aumento delle eosinofile (COREY e BRITTON, 1931), accompagnato anche da diminuzione delle basofile (HEIDEN, 1936; JORES, 1938; KALHAU, 1939), talora un aumento delle cellule fondamentali (HIROYUKKI, 1933), talora una diminuzione delle eosinofile con comparsa di stadi di passaggio tra eosinofile tipiche ed eosinofile del tutto degranulate (FRANCK, 1937), talora, infine, nessuna modificazione sensibile della citologia ipofisaria (LIPPROSS, 1937). In più recenti ricerche, HALMI (1950) ha trovato che la somministrazione di DOCA determina un aumento delle cianofile, specie a carico del settore beta. Ad analoghe conclusioni hanno portato le indagini svolte da noi (CASARINI e ROSSI, 1952) e da TUCHMANN-DUPLESSIS (1952). Quest'ultimo precisa che gli steroidi corticali, mentre innalzano il numero delle basofile, non influenzano le eosinofile e provocano un aumento dell'ACTH contenuto nell'ipofisi.

La complessità dei quadri anatomo-clinici e la disparità dei relativi reperti ipofisari già segnalati, ci è sembrato giustificasse un riesame del problema, utilizzando anche l'applicazione del metodo PAS e dei conteggi differenziali.

Il materiale di studio è composto di 17 casi di iperplasia o adenomi corticosurrenali; in 12 di essi alla lesione si accompagnava un quadro

anatomo-clinico riferibile ad iperfunzione corticale. Prendendo in esame i reperti ottenuti in queste ultime osservazioni, notiamo come i valori percentuali ed i reperti morfologici rilevati siano, almeno in parte, discordanti. Nella più parte di essi e cioè in sei (oss. 31-36) si è notato un aumento talora assai marcato sia delle cianofile che delle mucoidi. L'aumento percentuale di questi tipi cellulari appare dimostrativo anche tenendo conto del loro incremento fisiologico in rapporto all'età. Accanto all'aumento numerico, abbiamo osservato in forma costante modificazioni morfologiche contraddistinte soprattutto da: normale volume citoplasmatico, particolare ricchezza in granuli specifici che addensano il citoplasma, nucleo eccentrico, piccolo a cromatina compatta, vacuoli in sede paranucleare (fig. 6-7). Accanto a questi elementi, se ne possono riscontrare con una certa frequenza altri, più spesso cromofobi, forniti di vescicole mucoidi (cellule vescicolate di PEARSE) (fig. 12). Non abbiamo notato modificazioni citologiche delle basofile tipo Mellgren o Crooke.

Il complesso dei rilievi ora riferiti depone in favore di una condizione di accumulo ormonale per rallentata eliminazione. Questo stato potrebbe far pensare ad un blocco della escrezione di corticotropina ipofisaria da parte dell'aumentato tasso di corticosteroidi in circolo. Ad avvalorare questa interpretazione starebbe anche il valore percentuale delle eosinofile, compreso entro i limiti della norma. Infatti, come già ricordato, TUCHMANN-DUPLESSIS ha dimostrato che nell'ipercorticalismo sperimentale le eosinofile rimangono invariate. Tuttavia un semplice accumulo di ACTH non giustificherebbe un altro dato assai evidente è ricavabile dai nostri reperti, vale a dire il netto prevalere delle mucoidi sulle cianofile.

Questo dato ci induce a ritenere che l'ormone immagazzinato nella ghiandola sia anche di natura mucoproteica. Tra gli ormoni di cui ci è nota tale costituzione, ci sembra logico pensare ad una gonadotropina. Tale interpretazione trova convalida anche in quell'insieme di dati anatomo-clinici che depongono per una diminuita funzionalità delle gonadi nelle varie sindromi prese in esame. In altri termini l'innalzamento delle cianofile e delle mucoidi, dovrebbe essere riferito oltre che ad un blocco della eliminazione dell'ACTH anche ad un collaterale parziale effetto da castrazione.

In contrasto con i reperti ora discussi stanno quelli ottenuti nelle altre osservazioni di sindromi anatomo-cliniche di ipercorticalismo. In tre di esse infatti (oss. n. 37-39) i valori delle cianofile e delle mucoidi sono risultati normali. Va notato che nel primo caso (oss. n. 37) l'iperfunzione surrenale era documentata da una condizione di ipertensione essenziale con obesità, mentre il secondo caso (oss. n. 38) riguardava una donna affetta da morbo di Morgagni-Stewart conclamato. Nelle ultime tre osservazioni, infine, (n. 40-42) le percentuali delle cianofile e delle mucoidi sono apparse notevolmente abbassate. Tale ipobasofilia acquista maggiore significato in quanto riferita a soggetti di età avanzata ed ipertesi.

L'osservazione n. 40 riguarda una donna di anni 75 affetta da ipertensione essenziale (Pmx 220), con iperostosi frontale interna. L'osservazione n. 41 si riferisce invece ad un uomo di anni 63 affetto da obesità, glicosuria, lieve iperglicemia, grave arteriosclerosi generalizzata; di particolare imponenza sono apparse al tavolo anatomico le lesioni surrenali caratterizzate da un notevole aumento di volume e di peso dell'organo.

I reperti ipofisari delle osservazioni n. 37-39, per la loro normalità non si prestano a particolari considerazioni e fanno presumere che in essi l'alterazione anatomo-funzionale del surrene non fosse stata tale da influenzare sensibilmente la citologia ipofisaria.

Particolare attenzione meritano invece i casi n. 40-42. In essi le cianofile, oltre che ridotte di numero, appaiono in prevalenza a citoplasma ampio con larghi vacuoli e scarse granulazioni grossolane e distinte (fig. 8); i loro nuclei sono piuttosto voluminosi e di aspetto vescicolare. Scarse le cellule vescicolate; ridotta la colloide. Immagini di questo tipo vengono normalmente riferite ad una accelerata eliminazione di ormone. Accettando tale interpretazione saremmo indotti a pensare che l'ipercorticalismo in questi casi fosse di origine primitivamente ipofisaria, conseguente cioè ad una esaltata stimolazione corticotropa. Di fronte alla riduzione numerica, si potrebbe anche pensare ad un esaurimento funzionale della secrezione corticotropa in seguito ad una prolungata inibizione da parte degli steroidi surrenali presenti in circolo in quantità eccessiva. In tale evenienza, però, ci saremmo aspettati di trovare elementi cianofili con note di atrofia. Al contrario, ripetiamo, le cellule

basofile presentavano in prevalenza le note istologiche di una piena attività funzionale.

Ad ulteriori considerazioni si presta il fatto che le mucoidi siano ridotte in misura maggiore che le cianofile. In nostre precedenti ricerche (CASARINI e ROSSI, 1952) abbiamo potuto constatare che la prevalenza delle cianofile sulle mucoidi si instaura particolarmente nelle condizioni di esaltata attività corticotropa ipofisaria. In particolare abbiamo rilevato un innalzamento notevolmente spiccato a carico quasi esclusivamente delle basofile in ratti emiadrenalectomizzati e mantenuti a bassa temperatura per 20 giorni. In tali condizioni si provoca una stimolazione dell'attività corticotropa. In base a questi dati sperimentali, saremmo indotti a considerare l'analogo reperto osservato nei tre casi ora in istudio come espressione di una accelerata eliminazione ed elaborazione di ACTH.

In definitiva il quadro ipofisario in questi ultimi casi ci ha fornito diversi elementi di giudizio che concordano nel farci prospettare la possibilità che le lesioni surrenaliche siano secondarie ad una primitiva turba ipofisaria, nel senso di una esaltata funzione corticotropa.

Riassumendo, i risultati da noi ottenuti nello studio dell'ipofisi in corso di sindromi ipercorticaliche, appaiono a prima vista discordanti. Tale rilievo si allinea con la disparità dei dati ricordati nell'esame della letteratura al riguardo. Nè ci sorprende quando si ponga mente alla variabilità ed alla complessità dei meccanismi che possono determinare l'insorgenza di un ipercorticalismo, e la molteplicità di sindromi cui tale condizione può dar luogo. Come viene generalmente ammesso per altre ghiandole endocrine, si può pensare esistano disfunzioni surrenali primitive e secondarie; è logico perciò pensare che anche lo stato anatomo-funzionale dell'ipofisi non possa di conseguenza essere sempre univoco. A ciò aggiungasi che la compartecipazione o meno di altri settori della sfera endocrina ed in particolare delle gonadi potrà svolgere una sensibile influenza sulla morfologia ipofisaria, interferendo nei rapporti ipofisi-surrene. Lo studio del quadro ipofisario, quindi, nella sua variabilità, lungi dal disorientare, potrà invece fornire utili elementi di giudizio per l'interpretazione patogenetica della disendocrinia in atto. Se non fosse azzardato trarre conclusioni di carattere generale sulla base di un numero troppo limitato di osservazione, saremmo portati a ritenere che

nella più parte delle sindromi ipercorticaliche l'ipofisi presenti una basofilia riferibile ad accumulo di ACTH e a un collaterale effetto da castrazione. In qualche caso, al contrario, si può osservare una condizione di ipobasofilia, con caratteri morfologici che autorizzano a supporre una origine primitivamente ipofisaria della turba endocrina stessa.

Iperplasia semplice della corticale — Nel corso delle autopsie capitate recentemente nel nostro settorato abbiamo avuto modo di osservare alcuni casi di iperplasia della corteccia surrenale, talora con aspetti microadenomatosi, disgiunti da altri segni anatomo-clinici di disfunzione surrenale (oss. nn. 43-47). L'esame dell'ipofisi non ha rivelato modificazioni citologiche apprezzabili. Ne abbiamo dedotto la possibile esistenza di processi iperplastici cortico-surrenali non accompagnati da apparente disfunzione della ghiandola nè da interferenze sui normali rapporti surrenali-ipofisi.

L'ALDEIDE-FUCSINA DI GOMORI NELLO STUDIO DELL'IPOFISI UMANA

Anche nello studio dell'ipofisi umana il metodo all'aldeide-fucsina di Gomori ha presentato le difficoltà che avevano incontrato trattando con tale colorante le ipofisi di ratto. Già ci siamo in precedenza soffermati sugli inconvenienti che il metodo ha presentato e non staremo qui a ripeterci. Del resto abbiamo constatato che questo parziale insuccesso non è lamentato solo da noi. Leggiamo infatti nella discussione seguita alla relazione di TUCHMANN-DUPLESSIS (1952) come anche PEARSE abbia trovato la tecnica di difficile applicazione; analogamente MARSHALL (1951) non ottenne risultati soddisfacenti nei tentativi di applicare il metodo nel corso delle sue interessantissime ricerche sull'origine dell'ormone adrenocorticotropo.

Solo in circa il 50% dei casi ci è stato possibile ottenere dei risultati soddisfacenti (fig. 9). Non siamo riusciti a comprendere i motivi per cui il metodo si sia dimostrato così capriccioso. Il successo o meno del metodo non è sembrato dipendere nè dal tipo del fissativo, nè dalla modalità del successivo trattamento, nè infine dallo spessore della sezione. Ipofisi sottoposte a contemporaneo ed uguale trattamento istologico hanno poi dimostrato un comportamento molto diverso di fronte all'aldeide-fucsina.

Sulla base di queste constatazioni saremmo tentati di pensare che

anche nel caso dell'ipofisi umana valgano le stesse considerazioni già svolte a proposito dell'incostanza del metodo applicato allo studio dell'ipofisi di ratto. Si potrebbe cioè ritenere che l'aldeide-fucsina possieda una affinità non tanto per particolari sostanze chimiche, quanto per strutture citologiche di un determinato stato chimico-fisico: e cioè essa colorerebbe solo granuli di date dimensioni e di un preciso stato di dispersione. Ne deriverebbe che il colorante si fissa unicamente sulle strutture cellulari solo in particolari momenti della loro evoluzione, in rapporto probabilmente allo stato funzionale dell'elemento. Anche nello studio dell'ipofisi umana il metodo si presenta di dubbia riuscita e quindi di ristretta applicazione. D'altronde considerazioni analoghe sono già state fatte a proposito del Kresazan di ROMEIS, che basava la distinzione delle cellule beta sulla loro affinità per la cresofucsina, equivalente, come è noto, all'aldeide-fucsina di GOMORI. Il metodo di ROMEIS non è potuto entrare nell'uso corrente date le difficoltà che presenta nella sua applicazione (BROLIN, 1945; GOLDBERG e CHAIKOFF, 1950; HERLANT, 1950 *c*). In conclusione quindi l'aldeide-fucsina di GOMORI non riesce a risolvere, almeno per nostra esperienza, le difficoltà offerte dal Kresazan.

Nei casi in cui il metodo ha dato esito positivo abbiamo potuto constatare una sorprendente concordanza tra le cellule mucoidi e quelle ad affinità per l'aldeide-fucsina, per quanto riguarda sia la percentuale, sia la distribuzione topografica, sia infine i caratteri morfologici. La corrispondenza si estende anche all'affinità per le gocciole di sostanza positiva al PAS sia intracellulare che interstiziale, nonchè per la colloide intraalveolare. Dalle ricerche di HERLANT (1952*j*) e di PEARSE (1952 *b*) sappiamo che le gocciole intracellulari sono costituite da complessi glicolipo-proteici. In sostanza quindi l'aldeide-fucsina, quando riesce, mette in evidenza (come del resto la cresofucsina) il materiale colorabile con il PAS, in misura però meno brillante di quest'ultimo. Una prima deduzione che si può ricavare da questa corrispondenza riguarda una identificazione tra le cellule mucoidi e le cellule beta di ROMEIS, il che verrebbe a dimostrare esatta la supposizione già espressa in questo senso da HERLANT (1950 *c*). Per accertare questo dato, abbiamo condotto esami comparativi su sezioni contigue dell'ipofisi che avevano fornito migliori risultati con l'aldeide-fucsina, applicando in ciascun caso sia il Kresazan secondo ROMEIS, sia una colorazione combinata con PAS, orange G blu

d'anilina. L'esame comparativo delle sezioni così allestite ha confermato l'identità delle cellule beta con le mucoidi, mettendo contemporaneamente in evidenza, nelle sezioni al Kresazan, un'aliquota di entità variabile da caso a caso, di elementi nel cui citoplasma non apparivano che granulazioni colorate in blu più o meno intenso. Questi risultati ripetono in sostanza le osservazioni di ROMEIS, circa l'esistenza di due tipi di cellule cianofile. HERLANT (1950 *c*), comentando i suoi reperti, nel confermare l'esistenza di cellule cianofile non mucoidi e corrispondenti alle delta di ROMEIS, asserisce che il loro significato funzionale permane del tutto oscuro. Poichè dal complesso delle nostre osservazioni abbiamo ricavato la supposizione che nel gruppo delle cianofile esista una aliquota non mucoide a funzione corticotropa, saremmo tentati di localizzare quest'ultima attività nelle cellule delta di ROMEIS. Alle cianofile del gruppo beta, positive al PAS ed all'aldeide-fucsina, spetterebbe pertanto la secrezione gonadotropa e quella tireotropa. Naturalmente tutte queste considerazioni comportano quelle riserve che sono connesse con gli studi interpretativi della citologia ipofisaria.

5. — CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

Uno sguardo di insieme ai reperti della patologia umana ci permette di rilevare come il quadro ipofisario si modifichi nel corso di endocrinopatie tiroidee e surrenali in forma quasi costante ed in misura talora sensibile. Tuttavia se in determinate sindromi le modificazioni ipofisarie sembrano relativamente costanti, numerosi sono i fattori che possono interferire nell'influenzare il quadro ipofisario, e dei quali quindi si deve tener conto nella interpretazione dei vari reperti.

Così il morbo di Basedow si accompagna in genere ad un innalzamento delle mucoidi e delle cianofile, che presentano aspetti da accumulo ormonale. Se però la sindrome tireotossica è stata in precedenza trattata con tireo-inibitori, il quadro ipofisario può all'opposto modificarsi nel senso di una diminuzione dei suddetti tipi cellulari, che presenteranno inoltre caratteri morfologici da aumentata eliminazione.

Un altro fattore che interferisce sicuramente sulla entità della risposta ipofisaria è rappresentato dalla gravità della lesione e quindi della disfunzione della ghiandola periferica. Infatti mentre in due osserva-

zioni di morbo di Addison con estesa distruzione del parenchima surrenale le mucoidi e le cianofile sono notevolmeute ridotte, in una terza osservazione in cui una relativa porzione di surrene permaneva integra, i due tipi cellulari non sembrano aver subito modificazioni sensibili.

Particolarmente polimorfa è apparsa la citologia ipofisaria in corso di ipercorticalismi, anche se più spesso si sono osservati aspetti da accumulo ormonale a carico delle cellule mucoidi e delle cianofile. Evidentemente tale variabilità deve essere riferita alla complessità dei meccanismi patogenetici e dei quadri sintomatologici che integrano il capitolo degli ipercorticalismi.

CONCLUSIONI GENERALI

Dal complesso delle nostre ricerche, valendoci anche dei dati della letteratura, abbiamo potuto trarre alcune conclusioni.

Abbiamo anzitutto osservato che se le cellule mucoidi corrispondono in linea di massima alle cianofile, tale corrispondenza non è nè assoluta nè costante. Infatti le nostre ricerche preliminari allo scopo compiute, hanno dimostrato che esiste un'aliquota di cellule mucoidi non cianofile e, reciprocamente, un'aliquota, per quanto più ridotta e variabile da caso a caso, di cellule cianofile nelle quali non si potevano evidenziare granuli colorati con il PAS. Inoltre abbiamo potuto osservare che la cianofilia non procede di pari passo con la positività al PAS. In condizioni normali si osserva per lo più una lieve prevalenza degli elementi mucoidi sui cianofili. Questo fatto potrebbe essere imputato alla maggiore elettività del metodo PAS che per il suo meccanismo d'azione e per la sua facile evidenziazione, è probabilmente in grado di dimostrare granuli cellulari non ancora colorabili con il blu di anilina. Con PEARSE (1948) si potrebbe pensare che le cellule mucoidi e non cianofile corrispondano agli stati precromofili prospetatti da SEVERINGHAUS (1938). Anche PEARSE (1952 *c*) avrebbe osservato che i valori percentuali delle mucoidi dell'ipofisi umana sono superiori a quelli delle cianofile. Le cifre riportate da questo A. sono però molto più alte di quelle da noi ottenute; le ragioni di questa discordanza al momento ci sfuggono.

In varie condizioni di patologia sperimentale ed umana abbiamo constatato che i normali rapporti mucoidi e cianofile si modificano sia nel senso di un più netto prevalere delle mucoidi, sia, al contrario, di una preponderanza numerica delle cianofile.

Lo studio dei reperti ipofisari di ratti sottoposti a varie condizioni

sperimentali atte ad influenzare in diverso senso la secrezione gonadotropa, quella corticotropa e quella tireotropa rispettivamente, ci hanno permesso di trarre alcune deduzioni circa la sorgente degli ormoni in esame. Mentre abbiamo potuto confermare l'origine dalle cellule mucoidi dell'ormone gonadotropo e tireotropo, abbiamo prospettato l'eventualità che le cianofile siano cointeressate nella secrezione della corticotropina.

Con PURVES e GRIESBACH (1951 *a*) si potrebbe anche riconoscere nel novero delle mucoidi un gruppo a funzione gonadotropa ed uno a funzione tireotropa, sulla base dei caratteri morfologici e topografici oltre che funzionali. Questa specificità però va intesa in senso relativo, in quanto condizioni che escano dalla normalità possono ripercuotersi sulla totalità delle cellule mucoidi.

Questo fenomeno si è verificato con particolare evidenza dopo somministrazione massiva di estrogeni e dopo trattamento prolungato con piccole dosi di tiroxina. Da notarsi che in quest'ultima condizione alla scomparsa subtotale delle mucoidi si associava quella delle cianofile. Se ne può dedurre che l'azione protratta della tiroxina sia in grado di inibire tutte le funzioni delle cianofile compresa quindi anche quella corticotropa. Evidentemente in condizioni patologiche tutte le cellule della categoria potrebbero intervenire nell'elaborazione di un unico ormone e, di converso, ogni ormone, in dosi abnormi, farebbe risentire la sua influenza su tutta la categoria cellulare.

L'applicazione dello stesso ordine di ricerche al materiale umano, sulla scorta anche delle acquisizioni ricavate dall'indagine sperimentale, ci ha fornito alcuni rilievi interessanti circa il comportamento delle cianofile e delle mucoidi in alcune disendocrinie tiroidee e surrenali.

Particolarmente dimostrativi sono stati i reperti ipofisari nel morbo di Basedow. Essi sono caratterizzati da una marcata diminuzione delle eosinofile e da un sensibile contemporaneo aumento sia delle mucoidi che delle cianofile. In tali categorie di cellule si osserva inoltre una modificazione morfologica degli elementi, in quanto il citoplasma si arricchisce di granuli specifici e in qualche caso attorno al nucleo compare un alone pallido. Queste immagini possono essere interpretate come espressione di accumulo di tireotropina e come conseguenza di un collaterale effetto sulle gonadi tipo castrazioni, svolto dalla tireotossicosi. La

diminuzione delle acidofile potrebbe essere spiegata dalle modificazioni presentate in questa malattia dall'ormone tiroideo, che per tanto non potrebbe più essere utilizzato nell'elaborazione dei granuli acidofili.

In un caso di morbo di Basedow venuto a morte dopo intenso e prolungato trattamento tiouracilico, il quadro ipofisario al contrario è caratterizzato da una riduzione sensibile delle mucoidi e delle cianofile. Il reperto viene interpretato come espressione di una aumentata eliminazione di tireotropina in seguito alla energica inibizione della funzione tiroidea, come documentato dalla discesa del metabolismo basale a valori molto bassi (da + 70% a — 3%).

Nei soggetti portatori di gozzo non tireotossico l'ipofisi ha rivelato modificazioni nettamente opposte a quelle osservate nel Basedow, per quanto si riferisce ai gruppi mucoidi e cianofile, che appaiono sensibilmente ridotti. Gli elementi residui si presentano di dimensioni medie e piccole e sempre povere in granuli. Questo reperto viene spiegato come espressione di un esaurimento della funzione tireotropa ipofisaria, cui si potrebbe imputare l'insorgenza del gozzo colloideo.

Anche nel morbo di Addison i tipi cellulari in esame sono apparsi numericamente diminuiti. Tuttavia ben diversi si sono presentati i loro caratteri morfologici. Accanto ad elementi riccamente dotati di granuli, ne figurano altri forniti di finissime granulazioni, che conferiscono al citoplasma una tonalità rosa al PAS. Talora i granuli mucoproteici si raccolgono in singole aree del citoplasma cellulare per lo più a sede perinucleare, determinando aspetti simili a quelli delle cellule del primo tipo di CROOKE-RUSSEL. Tale quadro viene riferito ad una esaltata eliminazione di corticotropina, quale fenomeno reattivo al diminuito tasso ematico in corticosteroidi.

Lo studio dell'ipofisi in casi di lesioni distruttive del parenchima surrenale da metastasi tumorali e da emorragia monolaterale, non ha rivelato elementi degni di nota.

Più interessanti sono stati invece i risultati dello studio in varie condizioni anatomo-cliniche di ipercorticalismo. Essi si possono così riassumere. Dei 12 casi esaminati, sei presentavano aumento più o meno notevole delle cianofile e soprattutto delle mucoidi, tre non presentavano particolari modificazioni e tre infine rivelavano una riduzione delle cellule di questi gruppi, più accentnata a carico delle cianofile. I caratteri mor-

fologici nei primi sei casi depongono per uno stato di accumulo di ormone corticotropo e probabilmente di gonadotropina in rapporto alle note di iposessualità connessa con l'ipercorticalismo. Nei successivi tre casi evidentemente l'iperfunzione corticale non è in grado di influire sulla citologia ipofisaria, mentre nelle ultime tre osservazioni i rilievi citologici parlano per una esaltata eliminazione di ormoni da parte delle cellule mucoidi e soprattutto delle cianofile. In questi tre casi pertanto è logico supporre che la disendocrinia sia di origine primitivamente ipofisaria, in rapporto ad una esaltata eliminazione di ACTH.

Abbiamo infine potuto constatare l'esistenza di forme di iperplasia surrenale, disgiunta da segni anatomo-clinici di disfunzione della ghiandola. In tali casi il quadro ipofisario era contenuto entro i limiti della norma.

L'applicazione del metodo all'aldeide-fucsina di GOMORI allo studio del nostro materiale, ci ha fornito risultati incostanti. Per tali motivi il metodo non ci sembra di grande utilità nè di facile impiego nell'uso corrente del laboratorio.

Per quanto ci è dato ricavare dai casi più favorevoli, esso sembra evidenziare strutture diverse nell'ipofisi di ratto rispetto a quella umana. Nella prima il colorante appare elettivo per i granuli di tireotropina in condizioni di normalità. Nella seconda invece essa dimostra affinità per per le medesime strutture colorabili con il PAS. Questa constatazione crea un punto di contatto tra i nostri risultati e quelli di ROMEIS il quale aveva differenziato cellula beta ad affinità per la cresofucsina (equivalente all'aldeide-fucsina) e per il blu di anilina, e cellule delta unicamente cianofile. Dato che, come abbiamo potuto constatare, l'aldeide-fucsina colora le stesse strutture evidenziabili con il PAS, l'aliquota di cianofile non mucoidi da noi dimostrata corrisponderebbe al gruppo delle cellule delta di ROMEIS. Saremmo pertanto tentati di pensare che a questo tipo di cianofile sia da attribuire la secrezione di corticotropina.

A lavoro ultimato gli Autori vogliono porgere il più sentito ringraziamento al Maestro, Prof. ALFONSO GIORDANO, *la cui illuminata, affettuosa, paziente guida ha reso possibile questa loro fatica.*

BIBLIOGRAFIA

1. ADAMS A. E.: *Variations in potency of thyrotrophic hormone of pituitary in animals.* « Quart. Rev. Biol. », *21*: 1-32, 1946.

2. ALBERT A.: *Experimental production of esophthalmos in Fundulus by means of anterior pituitary extracts.* « Endocrinology », *37*: 389-406, 1945.

3. — (1949) cit. da Griesbach 1951.

4. ALLARA E.: *Modificazioni indotte dalla bassa temperatura sulla struttura dell'ipofisi di « Mus rattus albinus ».* « Boll. S.I.B.S. », *28*: 1989-1991, 1952.

5. ALLEGRANZA A.: *Comparsa di esoftalmo in cavie trattate con metilticuracile ed iodio.* « Atti Soc. Ital. Pat. », *1*: 413-416, 1949.

6. AOYAGI T.: *Studien über die Veränderungen des sympatischen Nervensystem, insbesondere der Neurofibrillen bei Morbus Basedowi* « Dtsch. Ztschr. Nervenh. », *42*: 177-195, 1911.

7. ASCHNER B.: *Demonstration von Hunden nach Extirpation der Hypophyse.* « Wien. klin. Wchnschr. », *22*: 1730-1732, 1909.

8. — *Ueber die Funktion der Hypophyse.* « Arch. f. d. ges. Physiol. », *146*: 1-146, 1912-a.

9. — *Ueber die Beziehungen zwischen Hypophysis und Genitale.* « Arch. Gynäk. », *97*: 200-228, 1912-b.

10. ASKANAZY M.: *Pathologisch-anatomisch Beiträge zur Kenntnis des Morbus Basedowii, inbesondere über die dabei auftretende Muskelerkrankung.* « Arch. f. klin. Med. », *61*: 118, 1898 (Rec. in « Zbl. Path. », *11*: 158, 1900).

11. ASTWOOD E. B. e FEVOLD H. L.: *Action of progesterone on the gonadotropic activity of the pituitary.* « Am. J. Physiol. », *127*: 192-198, 1939.

12. ATWELL W. J.: *Characteristics of the Golgi Apparatus in the different types of cells in the anterior lobe of the cat hypophysis.* « Anat. Rec. », *42*: 44, 1929.

13. — *Characteristics of the Golgi apparatus in the different types of cells of the anterior hypophysis.* « Anat. Rec. », *55*: 11-22, 1933.

14. BAER F.: *Beobachtungen über morphologische und physiologische Veränderung im histologischen Bild der Hypophyse (Vorder- und Zwischenlappen) der weissen Maus.* « Acta Neerland. Morphol. Norm. et Path », *4*: 233-259, 1942.

15. BAILEY P. e DAVIDOFF L. M.: *Concerning the microscopic structure of the hypophysis cerebri in acromegaly.* « Am. J. Path. », *1*: 185-207, 1925.

16. BEHRMAN S.: *Exophthalmos following abrupt discontinuation of thyroid medication for obesity.* « Am. J. Ophthalm. », *29*: 1028, 1946.

17. BELL W. BLAIR: *The Pituitary.* William Wood e Co., Londra. 1919.

18. BÉNARD H., RAMPERT P. e TEISSIER M.: *Maladie de Cushing et lésions hypophysaires.* « Semaine d. hóp. », *23*: 1326-1330, 1947.

19. BENDA C.: *Ueber den normalen Bau und einigen pathologischen Veränderungen der menschlichen Hypophysis cerebri.* « Arch. f. (Anat. u.) Physiol. », 373-380, 1900.

20. — *Pathologische Anatomie der Hypophysis.* « Handb. path. Anat. Nervensys », diretto da Flatau, Jakobson e Minor. Karger. Berlino, 1904.

21. — *Beiträge zur normalen und pathologischen Morphologie der Hypophyse.* « Verhdl. dtsch. path. Ges. », *22*: 185-190, 1927.

22. — *Hypophysis cerebri.* In « Handb. d. inn. Seicret. », diretto da M. Hirsch, Kabitzsch, Lipsia, 1932.

23. BERBLINGER W.: *Die genitale Dystrophie in ihrer Beziehung zu Störungen der Hypophysenfunktion.* « Virch. Arch. », *228*: 151-186, 1920.

24. — *Ueber die Hypophyse.* « Med. Ges. », Jena, 10 dic. 1930; « Klin. Wchnschr. », *10*: 525-526-a.

25. — *Hypophysenbefund nach Bestrahlung der Ovarien.* « Klin. Vchnschr. », *10*: 1445-1446, 1931-b.

26. — *Pathologie und Pathologische Morphologie der Hypophyse des Menschen.* « Handb. inn. Sekret. », diretto da M. Hirsch, Kabitzsch, Lipsia, 1932.

27. — *Die Adenoypophyse bei chronischer Nebenniereninsuffizienz.* « Virch. Arch. », *309*: 302-332, 1942.

28. — *Der Morbus Cushing, eine Hyperpituitosis.* « Schweiz. med. Wchnschr. », *73*: 1159-1160, 1943.

29. BERBLINGER W. e BURGDORF A.: *Neue Färbemethode zur Darstellung der Gewebebestandteile der Hypophyse des Menschen.* « Endokrinologie », *15*: 318-388, 1935.

30. BERGSTRAND H.: *Luteinisierung der Ovarien bei einem Fall von basophilem Hypophysenadenom mit Cushing's Symptomenkomplex.* « Virch. Arch. », *293*: 413-428, 1934.

31. BETHE (1905), cit. da Romeis, 1940.

32. BIANCALANA D. e CALTABIANO S.: *Ricerche sperimentali su l'azione del paraossipropiofenone sull'ipofisi e su la tiroide.* « Folia Endocrin. », *4*: 769-780, 1951.

33. BIEDERMANN H.: *Ueber das färberische Verhalten der Epithelien der menschlichen Hypophyse.* « Vrich. Arch. », *264*: 217-223, 1927.

34. BIENWALD F.: *Zur Histochemie des Hirnanhangs.* « Virch. Arch. », *303*: 576-587, 1939.

35. BIONDI G.: *Eine neue Zellart im Vorderlappen der Hypophyse?* « Arch. f. Psychiatr. », *104*: 431-434, 1936.

36. BRENNER O.: *Addison's disease with atrophy of cortex of suprarenals.* « Quart. J. Med. », *22*: 121-144, 1928.

37. BROLIN S. E.: *A study of the structural and hormonal reactions of the pituitary body of rats exposed to cold.* « Acta Anat. », Suppl. III, 1-165, 1945.

38. BRYANT A. R.: *The effect of total thyroidectomy on the structure of the pituitary gland in the rabbit.* « Anat. Rec. », *47*: 131-145, 1930.

39. VAN BUCHEM F. S. P.: *Die Cushingsche Krankheit.* « Acta med. Scand. », *108*: 544-560, 1941.

40. BUCY P. C.: *The hypophysis cerebri.* « Cytology and cellular pathology of the nervous system », diretto da W. Penfield, vol. 2, pp. 705-738. Hoeber, New York, 1932.

41. BUECHLER H.: *Zur Endocrinologie der Nebennierenrinde-Tumoren.* « Schwz. med Wchnschr. », *76*: 477-483, 1946.

42. CACHERA R., RUBENS-DUVAL A. e SCHERRER J.: *Syndrome de Cushing avec basophilie hypophysaire, transformation hyaline de Crooke et hyperplasie maligne de la médullo-surrénale.* « Sem. d. Hôp. », *21*: 1450-1462, 1945.

43. CALAME A.: *La syndrome de Morgagni-Morel.* Masson, Parigi, 1951.

44. CAMERON A. T.: *Recent advances in endocrinology.* Churchill, Londra, 1947.

45. CAMPBELL M., WOLFE J. M. e PHELPS D.: *Effect of feeding thyroid on anterior hypophysis of the female albino rat.* « Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med. », *32*: 205-208, 1934.

46. CANAVAN M. M.: *Enostoses of the calvarium.* « Arch. Neur. a. Psychiatr. », *39*: 41-53, 1938.

47. CASARINI A. e ROSSI N.: *Cytologische Untersuchungen über den gonadotropen und den corticotropen Anteil des Hyphophysenvorderlappens.* « Verhdl. dtschr. pathol. Gesell. », *36*: 192-202, 1952.

48. CATCHPOLE H. R.: *Ceilular distribution of glycoprotein in the anterior lobe of the pituitary gland.* « Federation Proc. », *6*: 88, 1947.

49. — *Distribution of glycoprotein hormones in the anterior pituitary of the rat.* « J. Endocrinol. », *6*: 218-225, 1949.

50. CAVALLERO C.: *Le modificazioni ipofisarie in corso di iposurrenalismo acuto.* « Ann. Biol. Norm. Patol. », *1/2*: 45-49, 1946.

51. CHADWICK C. S.: *Cyclic morphologic variations in the anterior hypophysis of the guinea pig.* « Am. J. Anat. », *60*: 129-147, 1936.

52. CHARIPPER H. A. e HATERTUS H. O.: *The histology of the anterior pituitary of albino rats in relation to the oestrous cycle.* « Anat. Rec. », *54*: 15-28, 1932.

53. CHOW B. F. (1944). Citato da Pearse, 1948.

54. CHRUSTALEW A.: *Ueber die pathologisch-anatomischen Veränderungen in einigen inneren Organen beim Morbus Basedowii.* « Russki Wratsch. », 1913. Recensito in « Münch. med. Wchnschr. », *60*: 1621, 1913.

55. CLARA M.: *Untersuchungen über den färberischen Nachweis der Schleimes in den Drüsenzellen beim Menschen.* « Z. f. mikrosk. anat. Forsch. », *47*: 183-246, 1940.

56. CLEVELAND R. e WOLFE J. M.: *Cyclic histological variations in the anterior hypophysis of the sow (sus scrofa).* « Am. J. Anat. », *53*: 191-220, 1933.

57. COHEN R.: *Effect of experimental produced hyperthyroidism on the reproductive and associated organs of the male rat.* « Am. J Anat. », *56*: 143-160, 1935.

58. COLLIN R.: *Action d'un mélange colorant sur un hydrogel.* « C. R. Soc. Biol. », *91*: 793-794, 1924.

59. — *L'Hypophyse*: *Travaux originaux et études.* 2ème Sér. Thomas, Nancy, 1937.

60. COLLIN R., DROUET P. L., WATRIN J. e FLORENTIN P.: *L'action histophysiologique de l'hypoglycémie insulinique sur les glandes endocrines et le problème de l'antagonisme entre l'hypophyse et le pancreas.* « Rev. Franç. Endocrin. », *10*: 271-306, 1932.

61. COLOMBO E. (1946). Citato da Tuchmann-Duplessis, 1952.

62. COMTE L.: *Contribution à l'étude de l'hypophyse humaine et des ses relation avec le corps thyroide.* « Thèse de Lausanne », 1898 e « Beitr. path. Anat. », *23*: 90-100, 1898.

63. CONNOR C. L.: *Anatomic changes produced by thyroid feeding and by injections of 3,5 dijodotyrosin.* « Arch. Path », *24*: 315-324, 1937.

64. COOPER E.: *The histology of the more important human endocrine organs at various ages.* Oxford University Press, Londra, 1925.

65. CORELLI D.: *Ipertiroidismo sperimentale da tiroxina sulla sporgenza oculare.* « Rass. di Neurol. », *5*: 30-37, 1946.

66. COREY E. L. e BRITTON S. W.: *The induction of precocious sexual maturity by cortical extract.* « Am. J. Physiol. », *99*: 33-43, 1931.

67. COSTE F., TEISSIER M. e TOURNEUR R.: *Syndrome de Cushing avec volumineuse tumeur hypophysaire latente.* « Sem. d. hôp. », *23*: 1331-1334. 1947.

68. CREUTZFELDT H. G.: *Ein Beitrag zur normalen und pathologischen Anatomie der Hypophysis cerebri des Menschen.* « Jahrb. d. Hamburger Staatskrankenanstalten », *13/2*: 273-294, 1908.

69. CROOKE A. C.: *A change in the basophil cells of the pituitary gland common to conditions which exhibit the syndrome attributed to basophil adenoma.* « J. Path. Bact. », *41*: 399-439, 1935.

70. — *Basophilism treated unsuccessfully with massive doses of oestrogens and deep X ray therapy, but cured by radon seeds inserted into sella turcica.* « Proc. Royal Soc. Med. », *40*: 153, 1947.

71. CROOKE A. C. e RUSSEL D. S.: *The pituitary gland in Addison's disease.* « J. Path. Bact. », *40*: 255-283, 1935.

72. CROWE S. J., CUSHING H. e HOMANS J.: *Effects of hypophyseal transplantation following total hypophysectomy in the canine.* « Quart. J. exp. Physiol. », *2*: 389-400, 1909.

73. — *Esperimental hypophysectomy.* « Bull. Johns Hopk. Hosp. », *21*: 127-169, 1910.

74. CUSHING H.: *The hypophysis cerebri.* « J.A.M.A. », *53*: 249-253, 1909.

75. — *Basophil adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations (pituitary basophilism).* « Bull. Johns Hopk. Hosp. », *50*: 137-196, 1932-a.

76. — *Further notes on pituitary basophilism.* « J.A.M.A. », *99*: 281-284, 1932-b.

77. — « *Dispituitarism* » *twenty years later, with special consideration of pituitary adenomas.* « Arch. Int. Med. », *51*: 487-557, 1933.

78. D'ANGELO S. A., GORDON A. S. e CHARIPPER H. A.: *The effect of inanition on the anterior pituitary-adrenocortical interrelationship in the guinea pig.* « Endocrinology », *42*: 399-411, 1948.

79. DE MONTMOLIN B. (1945). Citato da Redaelli e coll., 1949.

80. DEMPSEY E. W. e SINGER M.: *Observations on chemical cytology of thyroid gland at different functional stages.* « Endocrinology », *38*: 270-295, 1946.

81. DESCLAUX P.: *Recherches sur l'hypophyse.* « Arch. d'anat. microscop. », *36*: 91-120, 1947.

82. DESCLIN L.: *Détenction de substances pentosonucléiques dans les cellules du lobe antérieur de l'hypophyse.* « C. R. Soc. Biol. », *123*: 457-459, 1940.

83. — *The physiological meaning of the histological picture of the anterior hypophysis characteristic of castration, pregnancy and thyroidectomy.* « CIBA Foundation Colloquia on Endocrinology ». Vol. 4, p. 21-32. Churchill, Londra, 1952.

84. DESSY G. e SEVERI L.: *Malattia di Simmonds. Quadro clinico e base anatomica.* Cappelli, Bologna, 1935.

85. DOBYNS B. M. e HAINES S. F.: *Changes in prominence of eyes in various thyroid states.* « J. Clin. Endocr. », *6*: 633-642, 1946.

86. DOSTOJEWSKI A.: *Ueber den Bau des Vorderlappens des Hirnanhanges.* « Arch. f. mikr. Anat. », *26*: 592-598, 1886.

87. DREYFUS G. e ZARA M.: *La cellule de Crooke: cellule réactionelle au cours de l'hypercorticisme.* « Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris », *67*: 660-663, 1951.

88. ENGLE E. T.: *Effect of daily transplants of anterior lobe from gonadectomised rats in immature test animals.* « Am. J. Physiol. », *88*: 101-106, 1929.

89. ERDHEIM J.: *Zur normal. u. pathol. Histologie der Glandula thyreoidea, parathyreoidea u. Hypophyse.* « Beitr. path. Anat. », *33*: 158-236, 1903.

90. — *Pathologie der Hypophysengeschwülste.* « Erg Path. », *21*: 482-561, 1926.

91. ERDHEIM J. e STUMME E.: *Ueber die Schwangerschaftveränderungen bei der Hypophyse.* « Beitr. path. Anat. », *46*: 1-132, 1909.

92. EVANS H. M., FRAENKEL-CONRAT H. L., SIMPSON M. E. e LI C. H.: *Characterisation of gonadotropic hormones of hypophysis by their sugar and glucosamine content.* « Science », *89*: 249-250, 1939.

93. EVANS H. M., KORPI K., SIMPSON M. E., PENCHARZ R. I. e WONDER D. W.: *On the separation of the interstitial cell stimulating, luteinising and follicle stimulating fractions in the anterior pituitary gonadotropic complex.* « Univers. California Publ. Anat. », *1*: 255-274, 1936.

94. EVANS H. M. e SIMPSON M. E.: *Antagonism of growth and sex hormones of the hormones of the anterior hypophysis.* « J.A.M.A. », *91*: 1337-1338, 1928.

95. — *A comparison of anterior hypopyseal implants from normal and gonadectomised animals with reference to their capacity to stimulate immature ovary.* « Am. J. Physiol. », *89*: 371-374, 1929.

96. — *Some effects on the hypophysis of hyper- and hypothyroidism.* « Anat. Rec. », *45*: 215, 1930.

97. EVANS H. M., SIMPSON M. E., LYONS R. e TURPEINEN K.: *Anterior pituitary hormones wich favor production of traumatic uterine placentomata.* « Endocrinology », *28*: 933-945, 1941.

98. EWING J.: *Neoplastic Diseases.* Edit. 3. Saunders Co., Filadelfia e Londra, 1928.

99. FARKAS M.: *Ueber den Sekretionsmechanismus der Hypophyse.* « Zbl. Path. », *74*: 389-390, 1940-a.

100. — *Cytologische Beiträge zur Mobilisation und zu den Transportwegen der Sekretionsprodukte der Hypophyse.* « Virch. Arch. », *305*: 609-626, 1940-b.

101. FARNER E.: *Beiträge zu pathologischen Anatomie des Morbus Basedowii mit besonderer Berücksichtigung der Struma.* « Virch. Arch. », *143*: 509-574, 1896.

102. FATTOVICH G.: *Contributo allo studio delle iperostosi endocraniche.* « Riv. Neurol. », *11*: 444-465, 1938.

103. FELS E.: *Hypophysentumor und Hormonausscheidung. Ein Beitrag zur Frage nach der Productionstätte der gonadotropen Hormone in der Hypophyse.* « Klin. Wchnschr. », *12*: 504-506, 1933.

104. FEVOLD H. L., HISAW F. L., HELLBAUM A. e HERTZ R.: *Sex hormones of the anterior lobe of hypophysis.* « Am. J. Physiol. », *104*: 710-723, 1933.

105. FEYRTER F.: *Ueber ein sehr einfacher Verfassen der Markscheidenfarbungen zugleich eine neue Art der Farberei.* « Virch Arch. », *296*: 645-654, 1936.

106. FINERTY J. C. e BRISENO-CASTREJON B.: *Quantitative studies of cell types in the rat hypophysis following unilateral adrenalectomy.* « Endocrinology », *44*: 293-300, 1949.

107. FLESCH M.: *Ueber die Hypophysis cerebri einiger Säuger.* « Tagebl. Verslg. dtsch. Naturforsch. u. Aerzte », *57*: 195-196, 1884.

108. FLODERUS S.: *Untersuchungen über den Bau der menschlichen Hypophyse mitbesonderer Berücksichtigung der quantitativen mikromorphologischen Verhältnisse.* « Acta Path. Microbiol. Scand. », Suppl. *53*: 1-276, 1944.

109. FORBES W.: *Carcinoma of pituitary gland with metastases to liver in case of Cushing's syndrome.* « J. Path. Bact. », *59*: 137-144, 1947.

110. FRAENKEL-CONRAT J., FRAENKEL-CONRAT H. L., SIMPSON M. E. e EVANS H. M.: *Purification of thyrotropic hormone of anterior pituitary.* « J. Biol. Chem. », *135*: 199-212, 1940.

111. FRANCK S.: *Studies on pituitary gland. VII. - Histophysiology and endocrine interrelationship of the anterior pituitary.* « Acta Path. Scand. », *14*: 339-382, 1937.

112. FRIEDGOOD H. B.: *Endocrine functions of the hypophysis.* « Oxford Univ. Press », Londra, 1946.

113. FRIEDGOOD H. B. e DAWSON A. B.: *Cytological evidences of the gonadotropic activity of the rabbit's anterior hypophysis.* « Endocrinology », *22*: 674-686, 1938.

114. — *Physiological significance and morphology of carmine cell in cat's anterior pituitary.* « Endocrinology », *26*: 1022-1031, 1940.

115. — *Inhibition of carmine-cell reaction in pituitaries of cats wich mate but do not ovulate.* « Endocrinology », *30*: 252-257, 1942.

116. FRISK A. R.: *Methylthiouracil in treatment of hyperthyroidism.* « Nord. Med. », *31*: 1575-1582, 1946.

117. GALLI-MAININI C.: *Exophthalmometric measurements in patients with thyroid diseases with some discussion of their significance.* « Ann. Intern. Med. », *16*: 415-426, 1942.

118. GALLONE L., GALLUZZI W. e NAVA G.: *I cilogrammi ipofisari dell'attività gonadotropica e tireotropica.* « Chirurgia », *6*: 1-20, 1951.

119. GATZ A. J.: *The relationship of the Golgi material to secretion in the basophilic cells of the hypophysis in the albino rat.* « Anat. Rec. », *67*: suppl. 1, 115, 1937.

120. GELLERSTEDT N.: *Endokrin wirksame Hypophysentumoren.* « Acta Path. Microbiol. Scand. », Suppl. *38*: 63-80, 1938.

121. GELLERSTEDT N. e LUNDQUIST R.: *Zur Frage des Morbus Cushing ohne basophiles Adenom. Die Bedeutung der sog. hyalinen Veränderung der basophilen Zellen.* Upsala läkaref förh. », *45*: 233-260, 1939.

122. GEMELLI A.: *Les processus de la sécrétion de l'hypophyse des mammifères.* « Arch. Ital. Biol. », *47*: 185-204, 1907.

123. GIORDANO A.: *Affinità tintoriali e caratteri fisico-chimici delle cellule ghiandolari della preipofisi.* « Riv. Biol. », *32*: 165-210, 1941.

124. — *Per la valutazione quantitativa degli epiteli dell'adenoipofisi nell'uomo.* Soc. Ital. Biol. Sper., Sez. Pavia, 10-11: 1944. « Boll. S.I.B.S. », *21*: 268-269, 1946.

125. GIROUD A. e DESCLAUX P.: *Topographie cellulaire dans le lobe antérieur de l'hypophyse.* « Bull. Hist. appl. », *4*: 73-80, 1947-a.

126. — *Bases histologiques des localisations functionelles dans le lobe antérieur de l'hypophyse.* « Ann. Endocrinol. », *8*: 276-280, 1947-b.

127. GIROUD A. e MARTINET M.: *Sur l'origine de l'hormone corticotrope et de l'hormone gonadotrope.* « C. R. Soc. Biol. », *142*: 734-735, 1948.

128. GOLDBERG R. C. e CHAIKOFF I. L.: *A simplified procedure for thyroidectomy of the new born rat without concomitant parathyroidectomy.* « Endocrinology », *45*: 64-70, 1949.

129. — *The cytological changes that occur in the anterior pituitary gland of rats injected with various doses of I131 and their significance in the estimation of thyroid function.* « Endocrinology », *46*: 91-104, 1950.

130. GOLDEN A., BONDY P., SHELDON W. H. e BEESON P. B.: *Pituitary basophile hyperplasia and Crooke's hyaline changes in man after ACTH therapy.* « Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. », *74*: 455-458, 1950.

131. GOMORI G.: *Aldehyde-Fuchsin, a new stain for elastic tissue.* « Am. J. Clin. Path. », *20*: 665-666, 1950.

132. GORDON A. S., GOLDSMITH E. D. e CHARIPPER H. A.: *Thyrotropic hormone content of the blood sera and pituitary glands of thioureasulfadiazine-treated and thyroidectomized rats.* « Endocrinology », *36*: 53-61, 1945.

133. GRAEF I., BUNIM J. J. e ROTTINO A.: *Hirsutism, hypertension and obesity associated with carcinoma of adrenal cortex; indeterminate pituitary adenoma and selective changes in beta cells (basophils) of hypophysis.* « Arch. Int. Med. », *57*: 1085-1103, 1936.

134. GRIESBACH W. E.: *Relationship of the basophil pituitary cells and thyrotrophic hormone production.* « Gaz. Méd. Portug. », *4*: 275-281, 1951.

135. GRIESBACH W. E., KENNEDY T. H. e PURVES H. D.: *The physiological activities of stereoisomers of thyroxin.* « Endocrinology », *44*: 445-448, 1949.

136. GRIESBACH W. E. e PURVES H. D.: *Studies on experimental goitre.* V: *Pituitary function in relation to goitrogenesis and thyroidectomy.* « Br. J. exp. Path. », *24*: 174-184, 1943.

137. — *The significance of the basophil changes in the pituitary accompanying various forms of thyroxine deficiency.* « Br. J. exp. Path », *26*: 13-17, 1945.

138. GROLLMANN A. e FIROR W. M.: *The role of the hypophysis in experimental chronic adrenal insufficiency.* « Am. J. Physiol. », *112*: 310-319, 1935.

139. GUIZZETTI P.: *Sulle cellule basofile dell'hypophysis cerebri dell'uomo.* « Pathologia », *25*: 1-10, 1933.

140. GUIZZETTI P. e REGGIANI G.: *Per la conoscenza delle relazioni tra surrenale e ipofisi nel morbo di Addison.* « End. e Pat. Cost. », *3*: 397-422, 1928.

141. GUY M. F. e CLAUS P. E.: *Vacuolation of the anterior pituitary gland following castration, implantation of cancer tissue and thyroidectomy.* « Anat. Rec. », *67*: 145-156, 1937.

142. HAEMIG : *Anatomische Untersuchungen über Morbus Basedowii.* « Arch. f. clin. Chirurg. », *55*: 1-68, 1897.

143. HAGGUIST C. W.: *Cellular changes in the anterior hypophysis during the reproductive cycle in the female guinea pig.* « Anat. Rec. », *72*: 211-229, 1938.

144. HALMI N. S.: *Two types of basophils in the anterior pituitary of the rat and their respective cytophysiological significance.* « Endocrinology », *47*: 289-299, 1950.

145. — *Differentiation of two types of basophils in the adenohypophysis of the rat and mouse.* « Stain Techn. », *27*: 61-64, 1952-a.

146. — *The effect of graded doses of thyroxin on the anterior pituitary of hypothyroid male albino rats.* « Anat. Rec. », *112*: 17-36, 1952-b.

147. — *Two types of basophils in the rat pituitary*: « *Thyrotrophs* » *and* « *Gonadotrophs* ». *Vs. beta and delta cells.* « Endocrinology », *50*: 140-142, 1952-c.

148. HALMI N. S. e BOGDANOVE E. M.: *Effect of thyroidectomy on ACTH content of rat adenohypophysis.* « Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. », *77*: 518-520, 1951-a.

149. — *Effect of estrogen-treatment and castration on ACTH content of rat adenohypophysis.* « Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. », *78*: 95-97, 1951-b.

150. HALPERN S. R.: *Quantitative cytological studies of the anterior lobe of the hypophysis of fetuses and children, correlated with sexual and skeletal development.* « Endocrinology », *22*: 173-180, 1938.

151. HAMPERL (1939) cit. da Redaelli e coll., 1949.

152. HAWKING F.: *Differential cell count of the pituitary gland in hypertension and endocrine disturbance.* « J. Path. Bact. », *42*: 689-702, 1936.

153. HEIDEN R. A.: *Ueber die histologischen Aenderungen der Hypophyse nach Injektion von Adrenalin und Cortidyn.* « Diss. Rostock », 1936.

154. HEINBECKER P. e PFEIFFENBERGER J. M.: *Further clinical and experimental studies on the pathogenesis of Cushing's syndrome.* « Am. J. Med. », *9*: 3-23, 1950.

155. HEINBECKER P. e ROLF D.: *Hypophysial eosinophyl cells and insulin sensitivy.* « Am. J. Physiol. », *141*: 566-570, 1944.

156. HEMPHILL R. E. e STENGEL E.: *Morgagni's syndrom: a clinical and pathological study*. « J. Ment. Sc. », *86*: 341-365, 1940.

157. HENEGAR G. C. e HIGGINS G. M.: *Pituitary gland of rats with experimental goitre*. « Am. J. Med. Sc. », *218*: 215-259, 1949.

158. HENSCHEN F.: *Morgagni's syndrome*. Oliver e Boyd, Edinburgo e Londra, 1949.

159. HERLANT M.: *Influence de l'hypertension intracranienne expérimentale sur l'hypophyse du rat*. « C. R. Soc. Biol. », *126*: 86-87, 1937.

160. — *Determinisme de la basophilie des cellules cyanophiles du lobe antérieur de l'hypophyse*. « Bull. Acc. Roy. Sc. Belg. », *28*: 588-593, 1942.

161. — *Recherches sur la localisation histologique des hormones gonadotropes femelles*. « Arch. Biol. », *54*: 225-357, 1943.

162. — *Study of the pituitary body with the periodic acid-Schiff reaction*. « Nature », *164*: 703, 1949.

163. — *Application de la réaction de Mac Manus à l'étude histophysiologique du lobe antérieur de l'hypophyse*. « Rev. Canad. Biol. », *9*: 113-117, 1950-a.

164. — *Méthodes nouvelles applicables à l'étude histologique du lobe antérieur de l'hypophyse*. « Ann. Endocr. », *2*: 644-647, 1950-b

165. — *Concetti nuovi sulla struttura istologica del lobo anteriore dell'ipofisi*. « Arch. De Vecchi », *15*: 849-878, 1950-c.

166. — *Nouvelles recherches histochimiques sur le lobe antérieur de l'hypophyse*. « C. R. Soc. Anat. », *38*: 589-595, 1952.

167. HERRICK E. H. e FINERTY J. C.: *Effect of adrenalectomy on anterior pituitaries of fowls*. « Endocrinology », *27*: 279-282, 1940.

168. HEWER E.: *Histological conditions in a case of Addison disease*. « Brit. Med. J. », *1*: 235-236, 1923.

169. HIROYUKKI (1933) Cit. da Lippross, 1937.

170. HOLWEG W. e JUNKMANN K.: *Ueber die Beziehungen zwischen Hypophysenvorderlappen und Schilddrüse*. « Arch. f. d. ges. Physiol. », *232*: 148-158, 1932.

171. HOTCHKISS R. D.: *A microchemical reacion resulting in the staining of polysaccharide structures in fixed tissue preparations*. « Arch. Bioch. », *16*: 131-141, 1948.

172. HOUSSAY B. A., NOVELLI A. e SAMMARTINO R.: *Hypophyse et thyroide. Action excitothyreodienne de l'hypophyse des animaux thyroprives*. « C. R. Soc. Biol. », *111*: 830-832, 1932.

173. IGURA S.: *Experimentelle Untersuchungen über die Veränderungen der innersekretorischen Organe nach Nebennierenextirpation*. « Fol. Endocrin. Jap. », *3*: 611-629, 1927-a. (Rec. in « Zbl. inn. Med. », *49*: 645, 1928).

174. — *Ueber die Histologischen Veränderungen der Schilddrüse, Bauchspeicheldrüse und der Hypophysis nach Insulininjektionen*. « Folia Endocrin. Jap. », *3*: 1243-1270, 1927-b.

175. JORES A.: *Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung der Nebennieren auf die Hypophyse. 3. Mitt. Ueber die histologischen Aenderungen des Hypophysenvorderlappens nach Zufuhr von Adrenalin und Cortidyn*. « Z. exper. Med. », *102*: 289-291, 1938.

176. KALHAU G.: *Der morphologische Nachweis des Funktionszustandes der Hypophysenzellen*. « Frank. Z. Path. », *53*: 563-601, 1939.

177. KELLEY E. G.: *Reaction of dyes with cell substances. V. Differential basic dye combination of tissue nuclei with special reference to resting and mitotic cells of tumor tissue*. « J. Biol. Chem. », *127*: 55-73, 1939.

178. KIRKMANN H.: *A cytological study of the anterior hypophysis of the guinea pig and a statistical analysis of its cell types*. « Am. J. Anat. », *61*: 233-283, 1937.

179. KIVYNO H.: *Die Histopathologie der Hypophyse*. « Virch. Arch. », *259*: 388-465, 1926-a.

180. — *Nachtrag zu der Arbeit*: *Die Histopathologie der Hypophyse*. « Virch. Arch. », *262*: 149-163, 1926-b.

181. KOJIMA M.: *Studies on the endocrine glands. II. The relation of the pituitary body with the thyroid and parathyroid and certain other endocrine organs in the rat*. « Quart. J. Exper. Physiol. », *11*: 319-338, 1917.

182. KON J.: *Ueber das Verhalten der Hypophyse nach Kastration*. « Beitr. path. Anat. », *44*: 266-274, 1908.

183. KONEFF A. A.: *Effect of adrenocorticotropic hormone* ʃ*ACTH*ı *on anterior pituitary of adrenalectomized young male rat*. « Anat. Rev. », *89*: 163-173, 1944-a.

184. — *Effect of adrenocorticotropic hormone on anterior pituitary of normal young male rat*. « Endocrinology », *34*: 77-82, 1944-b.

185. KRAUS E. J.: *Zur Kenntnis der Uebergangszellen des menschlichen Gehirnanhangs mit besonderer Berücksichtigung der Befunde bei der progressive Paralyse*. « Beitr. path. Anat. », *62*: 285-301, 1916.

186. — *Zur Pathologie der basophilen Zellen der Hypophyse. Zugleich ein Beitrag zur Pathologie des Morbus Basedowi und Addisoni*. « Virch. Arch. », *247*: 421-447, 1923.

187. — *Die Hypophyse*. « Handb. spez. path. Anat. u. Histol. ». Vol. 8⁰, pagg. 810-950. Springer, Berlino, 1926.

188. — *Zur Pathologie des Morbus Addisoni* (*Befunde in Hypophyse und Nebennieren*). « Beitr. path. Anat. », *78*: 283-296, 1927.

189. — *Welche Zellen der menschlichen Hypophyse bilden ausserhalb der Schwangerschaft das Vorderlappengeschlechtshormon?* « Klin. Wchnschr. », *11*: 1020-1021, 1932.

190. KRAUS E. J. e TRAUBE O.: *Ueber die Bedeutung der basophilen Zellen der menschlichen Hypophyse*. « Virch. Arch. », *268*: 315-345, 1928.

191. KUSCHINSKY G.: *Ueber die Bedingungen der Sekretion des thyreotropen Hormons der Hypophyse*. « Arch. f. exp. Path. », *170*: 510-533, 1933.

192. LANGERON L., GIARD P. e NOLF V.: *Maladie de Cushing*. (*Observation anatomo-clinique*). « Ann. Endocr. », *8*: 1-11, 1947.

193. LAQUEUR G. L.: *Cytological changes in human hypophysis after cortisone and ACTH treatment*. « Science », *112*: 429-430, 1950.

194. — *The human hypophysis in diseases of the adrenal cortex*. « Stanford med. bull. », *9*: 75-87, 1951.

195. LARIZZA P.: *Gli ormoni sessuali in medicina interna*. Garzanti, Milano, 1947.

196. LAUNOIS F.: *Recherches sur la glande hypophysaire de l'homme*. Thèse de Paris, 1904.

197. LAUNOIS P. E. e MULON P.: *Les celluies cyanophiles de l'hypophyse chez la femme enceinte*. « C. R. Soc. Biol. », *55*: 450-452, 1903.

198. — *Etude sur l'hypophyse humaine à la fine de la gestation*. « Ann. Gynéc. Obst. », 2ème Série, *1*: 2-13, 1904.

199. LEBEDEWA K. S.: *Der histophysiologische Effekt der Thyroidektomie im Hypophysenvorderlappen der Ratte*. « Arch. f exper. Path. », *183*: 15-29, 1936.

200. LEBLOND C. P., ALBERT S. e SELYE H.: *Action of various steroids on hypophysis of thyroidectomized rat*. « Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med. », *51*: 159-161, 1942.

201. LEHMANN J.: *Ueber das Strukturbild der Hypophyse kastrierter und nicht kastrierter Ratten unter dem Einfluss parenteral und enteral zugeführter Plazentarsubstanzen*. « Virch. Arch. », *268*: 346-373, 1928.

202. — *Die Strukture des Hirnanhanges nebennierenloser Ratten*. « Z. exper. Biol. », *65*: 129-140, 1929.

203. LIPPROSS O.: *Untersuchungen über den Einfluss von Cortin-Degewop und von Suprareninchlorid auf die Struktiure der Hypophyse, der Keimdrüsen und Nebennieren von Ratten*. « Endokrinol. », *18*: 18-26, 1937.

204. LOEB L. e FRIEDMAN H.: *Exophthalmos produced by injections of acid extract of anterior pituitary gland of cattle.* « Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. », *29*: 648-650, 1932.

205. LOTHRINGER S.: *Untersuchungen an der Hypophysis einiger Säugetiere und des Menschen.* « Arch. f. mikr. Anat. », *28*: 257-292, 1886.

206. LUDWIG (1936) cit. da Cavallero, 1946.

207. LUFT R.: *A study on hirsutism, Cushing syndrome and precocious puberty.* Stoccolma, 1944.

208. LUSCHKA H.: *Der Hirnhang und die Steissdrüse des Menschen.* Berlino, 1860.

209. MAC CALLUM W. G.: *The pathology of exophthalmic goitre.* « J.A.M.A. », *49*: 1158-1162, 1907.

210. MAC CALLUM W. G. e FABYAN M.: *On the anatomy a myxedematous idiot.* « Bull. Johns Hopk. Hosp. », *18*: 341-345, 1907.

211. MC CARTNEY cit. da Romeis, 1940.

212. MC LETCHIE N. G. B.: *On staining of the basophil cells of the human hypophysis with special reference to the abnormal basophil cells of Cushing syndrome.* « J. Endocrinol. », *3*: 323-331, 1944.

213. MC MANUS J. F. A.: *Histological demonstration of mucin after periodic acid.* « Nature », *158*: 202, 1946.

214. — *Histological and histochemical uses of periodic acid.* « Stain Tech. », *23*: 99-108, 1948.

215. MC QUEEN-WILLIAMS: *Decreased mammotropin in pituitaries of thyroidectomized (maternalized) male rats.* « Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. », *33*: 406-407, 1935.

216. MC SHAN W. H. e MEYER R. K.: *The preparation and propreties of pituitary follicle stimulating fractions made by tripsin digestion.* « J. Biol. Chem. », *135*: 473-482, 1938.

217. MALAGUZZI-VALERI C.: *Ueber den Cushingschen Symptomenkomplex.* « Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderrhn », *58*: 29-72, 1940.

218. MAGGI L., MARINO C. e NOCENTINO P.: *Citologia e biometria ipofisarie nelle leptomeningiti tubercolari croniche comparativamente ai reperti delle forme acute e subacute. (Con una nuova metodica di conteggio dei citotipi ipofisari).* « Arch. De Vecchi », *13*: 881-900, 1949.

219. MARINE D., BAUMANN E. J., SPENCE A. W. e CIPRA A.: *Further studies on etiology of goitre with particular reference to the action of cyanide.* « Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. », *29*: 772-775, 1932.

220. MARINE D. V., ROSEN S. H. e SPARK C.: *Effect of iodine and essiccated thyroid on anterior pituitary of goitrous and thyroidectomised rabbits.* « Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. », *32*: 803-810, 1935.

221. MARINE D., SPENCE A. W. e CIPRA A.: *Production of goiter and exophthalmos in rabbits by administration of cyanide.* « Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. », *29*: 822-823, 1932.

222. MARTIN S. J.: *The effect of complete suprarenalectomy on the oestrual cycle of the white rat with reference to suprarenal-pituitary relationship.* « Am. J. Physiol. », *100*: 180-191, 1932.

223. MARSHAL J. M.: *Localization of adrenocorticotropic hormone by histochemical and immunochemical methods.* « J. Exp. Med. », *94*: 31-29, 1951.

224. MATTIESEN: *Ein Beitrag zur Pathologie, pathologischen Anatomie und chirurgischen Behandlung des Morbus Basedowii.* « Inaug. Diss. », Erlangen, 1896.

225. MEESSEN H.: *Zur Pathologie der Hypophyse.* « Beitr. path. Anat. », *95*: 39-59, 1935

226. MELLGREN J.: *Beitrag zur Pathologie der Hypophyse bei Interenalismus.* « Beitr. path. Anat. », *106*: 482-520, 1942.

227. — *The anterior pituitary in hyperfunction of the adrenal cortex.* « Acta path. micr. Scand. », Suppl., *60*: 1-177, 1945.

228. — *Experimental investigation into the genesis of adrenogenital syndromes by analysis of morphology of the pituitary in hyper- and hypofunction of the adrenal cortex in rats.* « Acta path. micr. Scand. », *25*: 284-307, 1948.

229. METZGER e coll. (1948) cit. da Readelli e coll., 1949.

230. MEYER K. (1938) cit. da Pearse e Rinaldini, 1950.

231. MOMOSE M.: *Ueber die histologischen Veränderungen der Hypophyse bei experimentellem Hyperthyreoidismus der weissen Ratten.* « Fol. Endocr. Jap. », *9*: 96-97, 1933.

232. MORATO M. J. X.: *Quelques risultates de l'application de l'imprégnation argentique à l'étude de l'hypophyse.* « C. R. Soc. Biol. », *105*: 156-158, 1930.

233. MOROZUMI N.: *Studien über den Hypophysenvorderlappen.* « Trans. Soc. path. Jap. », *23*: 139-142, 1933.

234. MOREL F.: *L'hiperostose frontale interne.* Doin, Parigi, 1930.

235. — *L'hyperostose frontale interne; ses signes cliniques et les symptômes associés.* « Schw. med. Wchnschr. », *67*: 1235-1237, 1937.

236. MORETTI I.: *Contributo allo studio del reperto ipofisario nel morbo di Addison.* « Arch. De Vecchi », *14*: 831-838, 1950.

237. MOTT F. W. e ROBERTSON I.: *Histological examination of the pituitary* 110 *asylum and hospital cases.* « J. Ment. Sc. » *69*: 296-314, 1923.

238. NELSON W. O.: *Studies on the anterior hypophysis.* I. *The development of the hypophysis in the pig.* II. *The cytological differentiation in the anterior hypophysis of the foetal pig.* « Am. J. Anat. », *52*: 307-332, 1933.

239. — *The hypophysis of the « ground squirrel »* (« *citellus tridecembricatus* ») *under normal and experimental conditions.* « Anat. Rec. », *64*: Suppl. 3, 34, 1936.

240. NELSON W. O. e HICKMAN J.: *Effect of oestrous on hypophysis and reproductive organs of thyroidectomized rat.* « Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. », *36*: 828-830, 1937.

241. NELSON R. S. e WARKANY J.: *Changes in the anterior pituitary gland of rats with experimental goitre.* « Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. », *39*: 66-71, 1938-39.

242. NEUHAUS A.: *Ueber die Wirkungen des Thyroxins auf die Hypophyse der Ratte.* « Endokrinol. », *22*: 90-112, 1939.

243. NEUMANN H. O.: *Klinische und pathologisch-anatomische Studien zum Problem der Neugeboren-Schilddrüse.* « Arch. Gynäk. », *163*: 368-405, 1936.

244. NEUMAYER L.: *Zur Histologie der menschlichen Hypophysis.* « Sitzgsber. Ges. Morph. u. Physiol., München », *16*: 95-96, 1900.

245. NICHOLSON W. M.: *Observations on the pathological changes in suprarenalectomized dogs with particular reference to the anterior lobe of the hypophysis.* « Bull. Johns Hopk. Hosp. », *58*: 405-417, 1936.

246. NUKARIYA S.: *Keimdrüse und Hypophyse.* « Klin. Wchnschr. », *4*: 1307-1308, 1905.

247. PAULSON D. L.: *Experimental exophthalmos in guinea pig.* « Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. », *36*: 604-605, 1937.

248. — *Experimental exophthalmos and muscle degeneration induced by thyrotropic hormone.* « Proc. Staff. Meet. Mayo Clin. », *14*: 828-832, 1939.

249. PAWLOWA J.: *Die strukturellen Veränderungen der Hypophysenzellzen während der Sexualzyklen.* « Bull. Biol. et Méd. expé. URSS », *3*: 275-278, 1937.

250. PEARSE A. G. E.: *Cytochemistry of the gonadotropic hormones.* « Nature », *162*: 651, 1948.

251. — *The cytochemical demonstration of gonadotropic hormone in the human anterior hypophysis.* « J. Path. Bact. », *61*: 195-202, 1949.

252. — *Differential stain for the human and animal anterior hypophysis.* « Stain Techn. », *25*: 95-102, 1950.

253. — *The application of cytochemistry to the localization of gonadotrophin in the pituitary.* « J. Endocrinol. », *7*: 48-50, 1951.

254. — *Cytochemical localization of the protein hormones of the anterior hypophysis.* « CIBA Foundation Colloquia on Endocrinology », vol. 4°, pgg. 1-20, Churchill, Londra, 1952-a.

255. — *Observations on the localisation, nature and chemical constitution of some component of the anterior hypophysis.* « J. Path. Bact. », *64*: 791-809, 1952-b.

256. — *The cytochemistry and cytology of the normal anterior hypophysis investigated by the trichrome-periodic acid-Schiff method.* « J. Path. Bact. », *64*: 811-826, 1952-c.

257. PEARSE A. G. E. e RINALDINI L. M.: *Histochemical determination of gonadotrophin in the rat hypophysis.* « Br. J. exp. Path. », *31*: 540-544, 1950.

258. PEREMESCHKO: *Ueber den Bau des Hirnanhangs.* « Virch. Arch. », *38*: 329-342, 1867.

259. PERRAULT M.: *L'aminothiazol* (2921 *RP*) *dans le traitment de la maladie de Basedow.* « Paris Méd. », *2*: 401-410, 1940.

260. PETTAVEL C. A.: *Beitrag zur pathologischen Anatomie des Morbus Basedowii.* « Dtsch. Z. f. Chir. », *116*: 488-543, 1912.

261. — *Weiterer Beitrag zur Pathologischen Anatomie des Morbus Basedowii.* « Mitt. Grenzgeb. Med. Chir. », *27*: 694-749, 1914.

262. PHILIPP E.: *Ueber den Zusammenhang von Histologie und innersekretorischer Wirkung des Hypophysenvorderlappens.* « Zbl. Gynäk. », *54*: 3076-3096, 1930.

263. POCHIN E. E.: *The mechanism of experimental exophthalmos caused by pituitary extracts.* « CIBA Foundation Colloquia on Endocrinology ». Vol. 4°, pgg. 316-326. Churchill, Londra, 1952.

264. PROSPERI P.: *Proposta di un nuovo metodo per la valutazione numerica percentuale dei vari tipi cellari dell'ipofisi anteriore e controllo del metodo stesso mediante conteggi su sezioni seriate.* « Arch. De Vecchi », *6*: 603-614, 1944.

265. PROSPERI P. e CORTESI C.: *Caratteristiche istologiche e citonumeriche dell'ipofisi in rapporto ai periodi di sviluppo del feto e del bambino con ricerche comparative su alcuni animali.* « Arch. De Vecchi ». *8*: 467-576, 1946.

266. PROSPERI P. e MUSMECI L.: *I rapporti tra pH della soluzione colorante e indagine citopercentuale ipofisaria nella valutazione dell'attività funzionale dell'anteipofisi.* « Arch. De Vecchi », *16*: 1093-1111, 1951.

267. PURVES H. D. e GRIESBACH W. E.: *Observations on acidophil cell changes in pituitary in thyroxine deficiency states; acidophil degranulation in relation to goitrogenic agents and extrathyroidal thyroxine synthesis.* « Br. J. exp. Path. », *27*: 170-179, 1946-a.

268. — *Effect of thyroid administration on thyrotropic activity of rat pituitary.* « Endocrinology », *39*: 274-277, 1946-b.

269. — *The site of thyrotrophin and gonadotrophin production in the rat pituitary studied by Mc Manus-Hotchkiss staining for glycoprotein.* « Endocrinology », *49*: 244-264, 1951-a.

270. — *Specific staining of the thyrotrophic cells of the rat pituitary by Gomori stain.* « Endocrinology », *49*: 427, 1951-b.

271. — *The significance of the Gomori Staining of the basophils of the rat pituitary.* « Endocrinology », *49*: 652-662, 1951-c.

272. RASMUSSEN A. T.: *The percentage of the different types of cells in the male adult human hypophysis.* « Am. J. Path. », *5*: 263-274, 1929.

273. — *The percentage of the different types of cells in the anterior lobe of the hypophysis in the adult human female.* « Am. J. Path. », *9*: 459-471, 1933.

274. — *Changes in proportion of cell types in anterior lobe of human hypophysis during first nineteen years of live.* « Am. J. Anat. », *86*: 75-79, 1950.

275. RASMUSSEN A. T. e HERRICK R.: *A method for volumetric study of the human hypophysis cerebri with illustrative results.* « Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. », *19*: 416-423, 1922.

276. RAUTMANN H.: *Pathologisch-anatomische Untersuchungen über die Basedowsche Krankheit.* « Mitt. Grenzg. Med. Chir. », *28*: 489-618, 1915.

277. RAWSON R. W. (1952): *Discussione alla relazione di Desclin* (1952).

278. RAWSON R. W., GRAHAM R. M. e RIDDEL C. B.: *Physiological reactions of thyroid stimulating hormone of the pituitary; effect of normal and pathological human thyroid tissue on the activity of the thyroid stimulating hormone.* « Ann. Int. Med. », *19*: 405-414, 1943.

279. REDAELLI P., CAVALLERO C. e GARBARINI S.: *Gli ipercorticalismi della menopausa.* « Atti Soc. Ital. Patol. », *1*: 1-56, 1949

280. REESE J. D.: *Anterior hypophysis of the rat during the oestrous cycle.* « Anat. Rec. », *52*: 74, 1932.

281. REESE J. D., KONEFF A. A. e AKIMOTO M. B.: *Anterior pituitary changes following adrenalectomy in rat.* « Anat. Rec. », *75*: 373-403, 1939.

282. REESE J. D., KONEFF A. A. e WAINMAN P.· *Cytological differences between castration and thyroidectomy basophils in the rat hypophysis.* « Essays in biology. », pgg. 471-485. University of California Press. Berkeley e Los Angeles, 1943.

283. REESE J. D. e MC QUEEN-WILLIAMS M.: *Prevention of « castration cells » in the anterior pituitary of the male rat by administration of the male sex hormone.* « Am. J. Physiol. », *101*: 239-245, 1932.

284. RINALDINI L. M.: *Effect of chronic inanition on the gonadotrophic content of the pituitary gland.* « J. Endocrinol. », *6*: 54-62, 1949.

285. RODRIGUEZ H.: *Systematische Untersuchungen am Hirnanhang einiger Saügetiere über die Brauchbarkeit der Färbung nach Berblinger-Burgdorf zur Darstellung der Epithelien der Adenohypophyse.* « Endokrinol. », *19*: 151-160, 1937.

286. ROESSLE R.: *Ueber gleichzeitige Addisonsche und Basedowsche Erkrankung.* « Verhandl. dtsch. pathol. Gesell. », *17*: 220-224, 1914.

287. — *Das Verhalten der menschlichen Hypophyse nach Kastration.* « Virch. Arch. », *216*: 248-264, 1914.

288. — *Ueber Myxödem bei totaler Thyreoplasie.* « Korresp. bl. allg. ärztl. Ver. Thüringen », *49*: 21-24, 1920.

289. ROGOWITSCH N.: *Die Veränderungen der Hypophyse nach Entfernung der Schilddrüse.* « Beitr. path. Anat. », *4*: 455-469, 1889.

290. ROMEIS B.: *Ueber die Veränderungen der Hypophyse bei Erkrankung der Schilddrüse (nach Untersuchungen bei Struma adenomatosa des Hundes).* « Virch. Arch. », *251*: 237-252, 1924.

291. — *Hypophyse.* « Handb. mikr. Anat. d. Menschen », diretto da von Möllendorf W., vol. 6°, parte 3ª, Springer, Berlino, 1940.

292. RUSSEL-BRAIN W.: *Exophthalmos and endocrine disturbance.* « Am. J. Ophthalm. », *29*: 1029-1030, 1946.

293. SALMON T. N.: *Effect of pituitary growth substance on development of rats thyroidectomized at birth.* « Endocrinology », *29*: 291-296, 1941.

294. SALTER W. T.: *The Hormones.* Diretto da G. Pinkus e K. W. Thimann. Vol. 2°, pag. 325. Acad. Press. Inc. New York, 1950.

295. SATWORNITZKAJA S. A.: *Beiträge zur Morphologie der Drüsenelementen des Hirnanhangs.* I. *Ueber die morphologische Bedeutung der sogennanten « Thyreoidektomie bzw Strumazellen » der Hypophysis cerebri.* « Z. mikr.-anat. Forsch. », *6*: 443-466, 1926.

296. — Id. II. *Ueber die morphologische Bedeutung der sog. « Kastrationszellen » der Hypophyse.* « Z. mikr.-anat. Forsch. », *8*: 384-407, 1927.

297. SAYERS G. e CHENG C. P.: *Adrenalectomy and pituitary adrenocorticotrophic hormone content.* « Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. », *70*: 61-64, 1949.

298. SCAFFIDI V.: *Ueber den feineren Bau und die Funktion der Hypophysis cerebri des Menschen.* « Arch. mikr. Anat. », *64*: 235-257, 1904.

299. SCHENCK F.: *Ueber die Veränderungen der Rattenhypophyse nach operativer und Röntgenkastration.* « Z. Geburtsh. », *91*: 483-498, 1927.

300. SCIAKY J.: *Hyperthyroidisme expérimentale chez différentes espèces animales.* « Ann. d'Anat. pathol. », *15*: 165-199, 1938.

300-b. SCHOCKAERT A. J.: *Hyperplasia of thyroid and exophthalmos from treatment with anterior pituitary in young duck.* « Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. », *29*: 306-308, 1931.

301. SCHOENEMANN A.: *Hypophysis und Thryreoidea.* « Virch. Arch. », *129*: 310-336, 1892.

302. SCHOOLEY J. P.: *Pituitary cytology in Pigeons.* « Cold Spr. Harb. Symp. quant. Biol. », *5*: 165-179, 1937.

303. SCHOOLEY J. P. e RIDDLE O.: *Cytological evidence of cyclic changes in the anterior pituitary of dover and pigeons.* « Anat. Rec. », *64* Suppl. n. 3: 42, 1936

304 — *The morphological basis of pituitary function in pigeons.* « Am. J. Anat. », *62*: 313-350, 1938.

305. SELYE H. (1945) cit. da Redaelli e coll., 1949.

306. — *Textbook of Endocrinology.* « Acta Endocrinologica Inc. », Montreal, 1947.

307. SEVERINGHAUS A. E.: *Cytological responses of the anterior pituitary to physiological changes in the body.* « Sex and internal secretion », diretto da Edgar Allen, pagg. 805-812. Williams e Williams, Baltimora, 1932-a.

308. — *A cytological technique for the study of the anterior lobe of the hypophysis.* « Anat. Rec. », *53*: 1-5, 1932-b.

309. — *A cytological study of the anterior pituitary of the rat with special reference to the Golgi apparatus and to cell relationship.* « Anat. Rec. », *57*: 149-175, 1933.

310. — *Structural changes in adult pituitary after injecting extracts of castrate or menopause urine.* « Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. », *131*: 1178-1179, 1934.

311. — *Cytological studies on the rat pituitary after injections of pregnancy urine extract and pregnancy blood serum.* « Anat. Rec. », *60*: 43-68, 1934.

312. — *A suggestive correlation of cytological changes with secretory activity in the cells of the normal human anterior hypophysis.* « Anat. Rec. », *61*, Suppl.: 61, 1935.

313. — *Cellular changes in the anterior hypophysis with special reference to its secretory activities.* « Physiol. Rev. », *17*: 556-588, 1937.

314. — *The cytology of the pituitary gland.* « Proc. Ass. Res. Nerv. Ment. Dis. », *17*: 69-117, 1938-a.

315. — *Cytology of the pituitary gland.* Williams e Williams, Baltimora, 1938-b.

316. — *Anterior hypophyseal cytology in relation to the reproductive hormones.* « Sex and internal secretion », diretto da Edgar Allen, 2ª ed., cap. 19, pgg. 1045-1087. Williams e Williams, Baltimora, 1939.

317. — *Relation of gonadotropic and thyrotropic hormones to development.* « Cold Spr. Harb. Symp. quant. Biol. », *10*: 104-110. 1942.

318. SEVERINGHAUS A. E., SMELSER G. K. e CLARK H. M.: *Anterior pituitary changes in adult male rats following thyroxin injections or thyroid feeding.* « Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. », *31*: 1125-1127, 1934-a.

319. — *Anterior pituitary changes in the adult male rats following thyroidectomy.* « Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. », *31*: 1127-1129, 1934-b.

320. SHUMAKER H. B. e FIROR W. M.: *The interrelationship of the adrenal cortex and the anterior lobe of the hypophysis.* « Endocrinology », *18*: 676-692, 1934.

321. SIRTORI C.: *La Malattia di Cushing nel quadro delle disendocrinie ipofisarie e surrenaliche.* Cappelli, Bologna, 1941.

322. SIRTORI C. e DISCONZI A.: *Studio istopatologico dell'ipofisi e della corteccia surrenale negli stati ipertensivi con particolare riferimento al comportamento delle cellule basofile.* « Arch. Ital. Anat. Istol. Patol. », *15*: 83-107, 1942.

323. SMELSER G. K.: *Effect of thyroidectomy on testicular function.* « Anat. Rec. », *60* Suppl.: 53, 1934.

324. — *Experimental production of exophthalmos resembling that found in Graves' disease.* « Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. », *35*: 128-130, 1936.

325. — *Comparative study of experimental and clinical exophthalmos.* « Am. J. Ophth. », *20*: 1189-1203, 1937.

326. — *Treatment of experimentally produced exophthalmos with thyroxin and other iodine compounds.* « Am. J. Ophth. », *21*: 1208-1218, 1938.

327. — *The effect of thyroidectomy on the reproductive system and hypophysis of adult male rat.* « Anat. Rec. », *74*: 7-16, 1939-a.

328. — *Rôle of cervical sympathetic ganglia and Müller's orbital muscle in esperimental exophthalmos.* « Am. J. Ophth. », *22*: 1201-1209, 1939-b.

329. — *Study of retrobulbar tissue in experimental exophthalmos in guinea pig with reference to primary and secondary modifications.* « Am. J. Anat. », *72*: 149-169, 1943-a.

330. — *Reaction of orbital tissue in experimental exophthalmos following removal of Harder's gland.* « Anat. Rec. », *85*: 245-259, 1943-b.

331. — *Water and fat content of orbital tissue of guinea pigs with experimental exophthalmos produced by extracts of anterior pituitary gland.* « Am. J. Physiol. », *140*: 308-315, 1943-c.

332. — *Differential concentration of hormones in central and peripheral zone of bovine anterior pituitary gland.* « Endocrinology », *34*: 39-43, 1944.

333. — SMITH P. E.: *Hastening development of female genital system by daily homoplastic pituitary transplants.* « Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. », *24*: 131, 1926.

334. SMITH P. E. e ENGLE E. T.: *Experimental evidence regarding the rôle of the anterior pituitary in the development and regulation of the genital system.* « Am. J. Anat. », *40*: 159-217, 1927.

335. SMITH P. E. e SMITH I. P.: *The topographical separation in the bovine anterior hypophysis of the principle reacting with the endocrine system from the controlling general body growth with suggestion as to cell types elaborating these secretions.* « Anat. Rec. », *25*: 150-151, 1923.

336. VON SOÒS J.: *Vergleichende histologische Untersuchungen über die Topographie und die Bedeutung der basophilen Zellen der Hypophyse.* « Frankf. Z. Path. », *47*: 82-96, 1934.

337. VON SOÒS J. e CZISEK H.: *Die elektive Färbung der basophilen Granulen des Hirnanhanges.* « Endokrinol. », *10*: 410-412, 1932.

338. SOYERS C.: *Études sur l'hypophyse.* « Arch. Anat. Microsc. », *14*: 145-308, 1912.

339. STEWART R. M.: *Hyperostosis frontalis interna: its relationship to cerebral atrophy.* « J. Ment. Sc. », *87*: 600-607, 1941.

340. STIEDA H.: *Die Hypophyse des Kaninchens nach Entfernung der Schilddrüse.* « Beitr. path. inat. », *7*: 537-551, 1890.

341. STIGLIANI R.: *Critica della istopatologia ipofisaria sullo spunto della patogenesi del morbo di Cushing. Forme fruste e forme tipiche del m. di Cushing.* « Arch. De Vecchi » *6*: 705-764, 1944.

342. STIGLIANI R. e BINAZZI F.: *La citologia dell'ipofisi in corso di cirrosi epatica con un nuovo metodo di colorazione e di conteggio dei vari tipi cellulari.* « Arch. De Vecchi », *6*: 107-214, 1943.

343. STIGLIANI R. e NOCENTINI P.: *Ricerche istochimiche sulla frequenza e sulla localizzazione delle gonadotropine nella ipofisi umana senile.* « Arch. De Vecchi », *17*: 691-710, 1951-52.

344. TAYLOR A. B., ALBERT A. e SPRAGUE R. G.: *Adrenotrophic activity of human blood.* « Endocrinology », *45*: 335-343, 1949.

345. TEEL H. M. e CUSHING H.: *The separate growth-promoting and gonad - stimulating hormones of the anterior hypophysis. A historical review.* « Endocrinology », *6*: 401-420, 1930.

346. TESSERAUX H.: *Zur Kasuistik und Pathologie der Cushingsche Krankheit.* « Endokrinol. », *18*: 379-394, 1937.

347. THOM W.: *Untersuchungen über die normale und pathologische Hypophysis cerebri.* « Arch. mikr. Anat. », *57*: 632-652, 1901.

348. THOMPSON K. W. e CUSHING H.: *Experimental pituitary basophilism.* « Proc. Roy. Soc. », *115*: 88-100, 1934.

349. THOMPSON K. W. e EISENHARDT L.: *Further consideration on Cushing syndrome.* « J. Clin. Endocrin. », *3*: 445-452, 1943.

350. TRAUTMANN A.: *Anatomie und histologie der Hypophysis cerebri.* « Arch. mikr. Anat. », *74*: 311-367, 1909.

351. — *Hypophyse und Thyreoidektomia.* « Frankf. Z. Path. », *18*: 173-304, 1916.

352. — *Der Einfluss der Thyreoidektomie auf das strukturelle Verhalten der Hypophyse bei Karnivoren.* « Arch. Tierheilk. », *44* Suppl.: 147-163, 1918.

353. TUCHMANN-DUPLESSIS H.: *Structural changes in the anterior pituitary with special reference to the adrenal cortex.* « CIBA Foundation Colloquia on Endocrinology », Vol. 4, pagg. 33-53. Churchill, Londra, 1952.

354. TURNER C. V. e CUPPS P. T.: *The effect of certain experimental conditions upon the thyrotropic hormone content of the albino rat.* « Endocrinology », *26*: 1042-1047, 1940.

355. URASOV I.: *Die feinere Struktur der Zellen im Vorderlappen der Hypophysis der weissen Maus im Zusammenhang mit der Sekretion und der Schwangerschaft.* « Russk. Arch. Anat. », *6*: 149-169, 1927.

356. VACIRCA F.: *Sulla presenza di cellule argentofile nella ipofisi. Nota 1ª.* « Boll. Soc. Med. Chir. », Pavia, *51*: 41-43 1937.

357. WEGELIN C.: *Zur Kenntnis der Kachexia thyreopriva.* « Virch. Arch. », *254*: 689-709, 1925.

358. — *Schilddrüse.* « Handb. spez. path Anat. u. Hist. », diretto da F. Henke e O. Lubarsch. Vol. 8⁰, pagg. 1-547. Springer, Berlino, 1926.

359. — *L'hypophyse dans la maladie de Basedow.* « Ann. d'Anat. Path. », *15*: 703-731, 1938.

360. WETZSTEIN R.: *Die Hypophyse der Maus bei Langdauernder peroraler Verabreichung geringer Mengen von Follikelhormon, ihr besonderes Verhalten bei gleichzeitig auftretender Degeneration der Nebennieren.* « Arch. Entwick. Organ. », *140*: 379-408, 1940.

361. WHITE A.: *Preparation and chemistry of anterior pituitary hormones.* « Physiol. Rev. », *26*: 574-608, 1946.

362. WILLIAMS R. H. e BISSEL G. W.: *Thiouracil in treatment of thyrotoxicosis.* « New Engl. J. Med. », *229*: 97-108, 1943.

363. WOLFE J. M.: *Observations on a cyclic variation in the capacity of the anterior hypophysis to induce ovulation in the rabbit.* « Am. J. Anat. », *48*: 391-419, 1931.

364. — *The normal livel of the various cells tipes in the anterior pituitaries of mature and immature female rats and further observations on cyclic changes.* « Anat. Rec. », *61*: 321-330, 1935.

365. — *The effects of advancing age on the structure of the anterior hypophysis and ovaries of female rats.* « Am. J. Anat. », *72*: 361-382, 1943.

366. — *Cytochemical studies of the anterior hypophyses of rats receiving estrogen.* « Am. J. Anat. », *85*: 309-345, 1949.

367. WOLFE J. M. e BROWN A. D.: *Action of diethylstilbestrol on cytological characteristics of anterior pituitaries of female rats, together with certain observations on the effect of castration.* « Endocrinology », *31*: 467-478, 1942.

368. WOLFE J. M. e CHADWICK C. S.: *Quantitative studies on the structural changes induced in the anterior hypophysis by injections of oestrin.* « Endocrinology », *20*: 503-510, 1936.

369. WOLFE J. M. e CLEVELAND R.: *Cyclic histological variations in the anterior hypophysis of the albino rat.* « Anat. Rec. », *55*: 233-249, 1933.

370. WOLFE J. M., CLEVELAND R. e CAMPBELL M.: *Cyclic histological variations in the anterior hypophysis of the dog.* « Anat. Rec. », *52*: 44, 1932. « Z. Zellforsch. », *17*: 420-452, 1933.

371. WOLFE J. M., PHELPS D. e CLEVELAND R.: *The anterior hypophysis of the rabbit during oestrus and pseudopregnancy.* « Am. J. Anat. », *55*: 363-405, 1934.

372. YASUMOTO K.: *Experimentelle Untersuchung über die hormonproduzierenden Zellen im Hypophysenvorderlappen.* « Fol. Endocr. Jap. », *9*: 29, 1933.

373. ZAHL P. A.: *Histologische Untersuchungen über die Hypophysis cerebri des weiblichen Frosches.* « Z. mikr. anat. Forsch. », *42*: 303-361, 1938.

374. ZECKWER I. T.: *Thyrotropic effect of pituitaries from cretin rats.* « Am. J. Physiol. », *117*: 518-524, 1936.

375. — *Morphological changes in the pituitaries of rats resulting from combined thyroidectomie and gonadectomy.* « Am. J. Path. », *13*: 985-992, 1937.

376. — *Differences between castration cells and thyroidectomy cells of the pituitary of the rat in response to the administration of oestrone and thyroid secret.* « Am. J. Path. », *14*: 773-782, 1938-a.

377. — *Loos of acidophilic granules from the pituitary of the guinea pig under experimental conditions of increased metabolism.* « Arch. Path. », *25*: 802-810, 1938-b.

378. ZECKWER I. T., DAVIDSON L. W., KELLER T. B. e LIVINGOOD C. S.: *The pituitary in experimental cretinism. Structural changes in the pituitary of thyroidectomized rats.* « Am. J. med. Sc. », 190, 145-157, 1935.

379. ZONDEK B.: *Ueber die Funktion des Ovariums.* « Dtsch. med. Wchnschr. », *82*: 343-344, 1926. « Z. Geburtsh. Gynäk. », *90*: 372-380, 1926.

380. — *Prolan in der Hypophyse; Prolan in den Hypophysenlappen und im Stiel bei Menschen und Rind; Produktion des Prolans in den basophilen Zellen.* « Klin. Wchnschr. », *12*: 22-25, 1933.

381. ZONDEK B. e ASCHEIM S.: *Zur Funktion des Ovariums.* I. *Die Lokalisation des Hormons in menschlichen Ovarium.* II. *Die funktionelle Bedeutung der interstitiellen Zellen.* III. *Die Entstehung des Follikelsaftes.* « Klin. Wchnschr. », *5*: 400-404, 1926-a.

382. — *Ovarialhormon, Wachstum der Genitalien, sexuelle Frühreife.* « Klin. Wchnschr. », *5*: 2199-2202, 1926-b.

383. — *Das Hormon des Hypophysenvorderlappens, testobjekt zum Nachweis des Hormons.* « Klin. Wchnschr. », *6*: 248-252, 1927.

SUMMARIUM

Ut munus cellularum cyanophilarum et mucoidum, quae sunt in adenohypophysi, perspicuum fieret et earum mutuae relationes paterent, Auctores statuerunt cellularum utriusque generis proportionem et earum morphologicas notas in murum hypophysi; antea his muribus in eo statu positis ut secretiones gonadotropae, corticotropae et tireotropae apte commoverentur vel excitarentur. Idem investigarunt etiam circa humanas hypophyses, selectis hominibus qui tiroidicis et subrenalibus disendocriniis afficerentur. Ex his investigationibus Auctores concluserunt cellulas mucoides et cyanophilas inter sese fere congruere et respondere; concluserunt autem adesse e cellulis mucoidibus secretionem hormonum gonadotroporum et tireotroporum, ac e cellulis cyanophilis non-mucoidibus (cellulis delta Romeis) secretionem corticotropinae. Praeterea: aldeis-fucsina Gomoriana, quae est peculiaris ad tireotropas cellulas in muris colorandas, videtur colorare omnes mucoides cellulas in hominum hypophysi.

RIASSUNTO

Allo scopo di chiarire il significato funzionale delle cellule cianofile e delle cellule mucoidi dell'adenoipofisi ed i loro reciproci rapporti, gli AA. Casarini e Rossi hanno stabilito la percentuale ed i caratteri morfologici dei due tipi di cellule su ipofisi di ratti sottoposti a condizioni sperimentali atte ad influenzare le secrezioni gonadotrope, corticotrope e tireotrope. Lo stesso studio è stato condotto su ipofisi umane riguardanti soggetti affetti da disendocrinie tiroidee e surrenali. Sono giunti alla conclusione che le mucoidi corrispondono in linea di massima alle cianofile e che ad esse spetta la secrezione degli ormoni gonadotropi e tireotropi. Alla aliquota di cianofile non mucoidi (c. delta di Romeis) spetterebbe la secrezione di corticotropina. L'aldeide-fucsina di Gomori, specifica per le tireotrope del ratto, colorerebbe nella ipofisi umana la totalità delle mucoidi.

RESUMÉ

Dans le but d'éclaircir la signification fonctionnelle des cellules cyanophiles, et des cellules mucoïdes de l'adénohypophyse et leurs rapports réciproques, les Auteurs Casarini et Rossi ont établi le pour-cent et les caractères morphologiques des deux types de cellules sur l'hypophyse de rats soumis à des conditions expérimentales aptes à influencer les sécrétions de gonadotrophines, corticotrophines et thyrotrophines. La même étude a été expérimentée sur des hypophyses humaines concernant des sujets atteints par des disendocrinies thyroïdiennes et surrenales. Les Auteurs sont arrivés à la conclusion que les

mucoïdes correspondent en principe aux cyanophiles et que c'est à elles la sécrétion des hormones gonadostimulantes et thyréostimulantes. A l'aliquote de cyanophiles pas mucoïdes (c. delta de Romeis) toucherait la sécrétion de corticotrophine. L'aldehyde-fuchsine de Gomori, specifique pour les thyréotropes du rat, colorierait dans l'hypophyse humaine la totalité des mucoïdes.

SUMMARY

In order to make clear the functional significance of cyanophil and mucoid cells of the pituitary gland and their reciprocal relationships, the Authors CASARINI and ROSSI have ascertained the percentage and the morphological features of both types of cells in rats, submitted to experimental treatment affecting the gonadotropic, corticotropic and thyrotropic activity of the gland. The same analysis was carried out on human hypophysis in thyroid and adrenal disturbances. The Authors reached the conclusion that mucoid cells approximatively correspond to cyanophil cells, and are responsible for the production of gonadotropic and thyrotropic hormones. However it seems that there are some cyanophil celles which are not mucoid (so called delta cells of Romeis), concerned with corticotropic secretion. Aldehyde-fuchsin staining of Gomori is a specific stain for thyrotropic cells of the rat hypophysis; yet it would stain all mucoid cells in human hypophysis.

ZUSAMMENFASSUNG

Um die funktionelle Bedeutung der cyanophilen und mucoiden Zellen des Hypophysenvorderlappens und ihre gegenseitigen Zusammenhänge zu erläutern, haben die Verfasser CASARINI und ROSSI den Prozentsatz und die morphologischen Eigenschaften der beiden Zelltypen an der Hypophyse der Ratte untersucht, welche zum diesem Zweck in experimentelle Zustände versetzt wurden, die die Sekretion des gonadotropen, corticotropen und thyreotropen Hormons beeinflussen. Dasselbe Studium wurde an der menschlichen Hypophyse in Anbetracht der durch Störungen in der Schilddrüse und in den Nebennieren betroffenen Fälle durchgeführt. Die Verfasser kamen zum Ergebnis, dass die mucoiden Zellen im wesentlichen den cyanophilen Zellen entsprechen und dass diesen die Aufgabe der Sekretion des gonadotropen und thyreotropen Hormons zukommt. Es würde auch ein Teil der cyanophylen und nicht mucoiden Zellen (Deltazellen nach Romeis) vorhanden sein, welchen die Sekretion des corticotropen Hormons obliegt. Das Aldehyd-Fuchsin nach Gomori ist ein für die thyreotropen Zellen der Ratte spezifisches Färbungsmittel, welches jedoch in der menschlichen Hypophyse sämtliche mucoide Zellen färbt.

INDICE

PRESENTAZIONE DI S. E. A. PENSA . . . . . PAG. 5

INTRODUZIONE 7

PARTE PRIMA: SINTESI BIBLIOGRAFICA

I. - *Le cellule cianofile* 11
Cenni storici 11
Morfologia delle cellule cianofile 14
Le cellule beta 14
Le cellule delta 17
Basofilia delle cellule cianofile 19
Topografia delle cellule cianofile 20
Valore percentuale delle cianofile rispetto agli altri tipi cellulari . . 21
Significato funzionale delle cellule cianofile 27

II - *Le cellule mucoidi* 41
I metodi istochimici nello studio della citologia ipofisaria 41
Significato funzionale delle cellule mucoidi 45
Rapporti tra mucoidi e cianofile 47

III. - *L'aldeide-fucsina di Gomori nello studio dell'ipofisi di ratto* . . . 49

IV. - *Conclusioni riassuntive* 52

PARTE SECONDA: RICERCHE ORIGINALI

I. - *Patologia sperimentale* 55
Scopo della ricerca 55
Ricerche sulle cellule a secrezione corticotropa e gonadotropa . . . 56
Ricerche sulle cellule a secrezione tireotropa 57
Materiale e metodica 57
Esperimenti e risultati 58
Discussioni dei reperti sperimentali 61
Considerazioni preliminari 61
Cellule gonadotrope e cellule corticotrope 63
Cellule tireotrope 64
La colorazione all'aldeide-fucsina sec. Gomori nello studio delle modificazioni sperimentali della funzione tireotropa dell'ipofisi . . 70
Conclusioni 73

II. - *Patologia umana*

Premessa 74
Materiale e metodica 75
Protocollo delle ricerche 77
Discussione dei reperti di patologia umana 95
Patologia tiroidea 96
Patologia surrenale 103
L'aldeide-fucsina di Gomori nello studio della ipofisi umana . . 113
Considerazioni conclusive 115

CONCLUSIONI GENERALI 117

BIBLIOGRAFIA 121

Summarium - Riassunto - Résumé - Summary - Zusammenfassung . . . 139

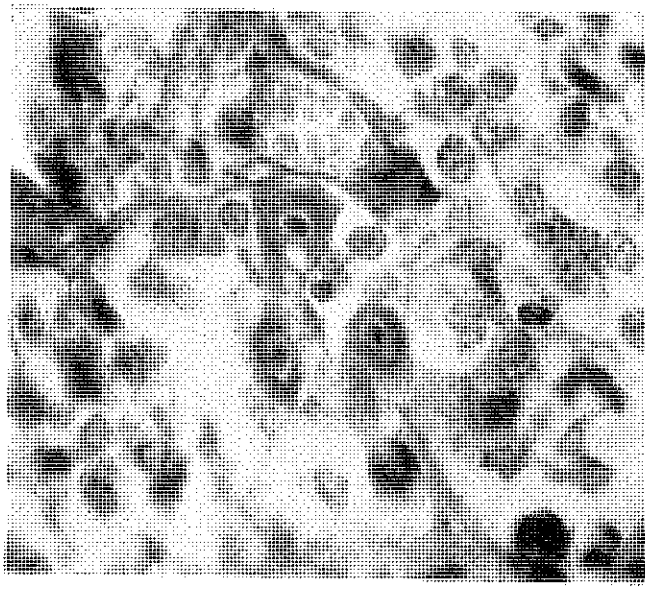

FIG. 1 — Ipofisi di ratto dopo sei giorni dalla tireodectomia. Tipiche cellule da tiroidectomia. Mc Manus-Emallume. × 500.

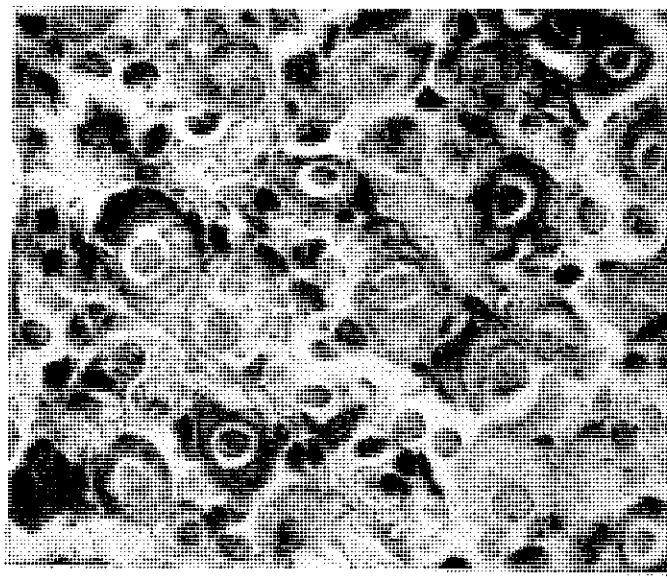

FIG. 2 — Ipofisi di ratto castrato da 20 giorni. Numerose cellule da castrazione. Hotchkiss-Emallume-Orange G. × 500.

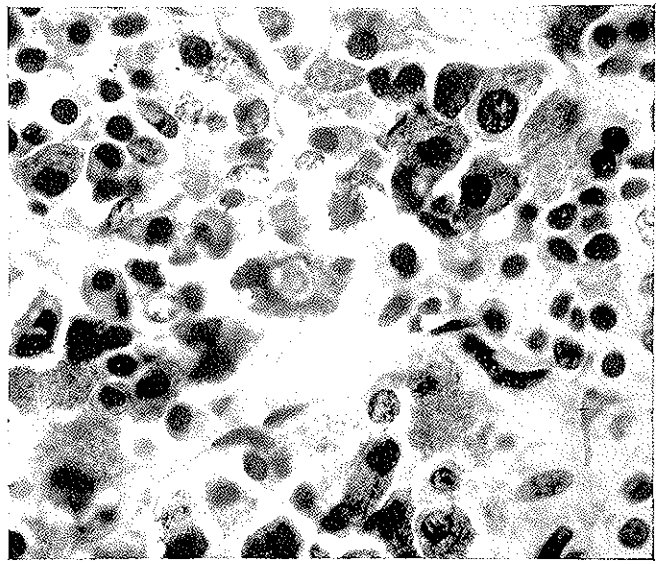

FIG. 3 — Oss. n. 9 (Morbo di Basedow). Ampie cellule cianofile con alone chiaro perinucleare. Rasmussen-Ignesti. × 500.

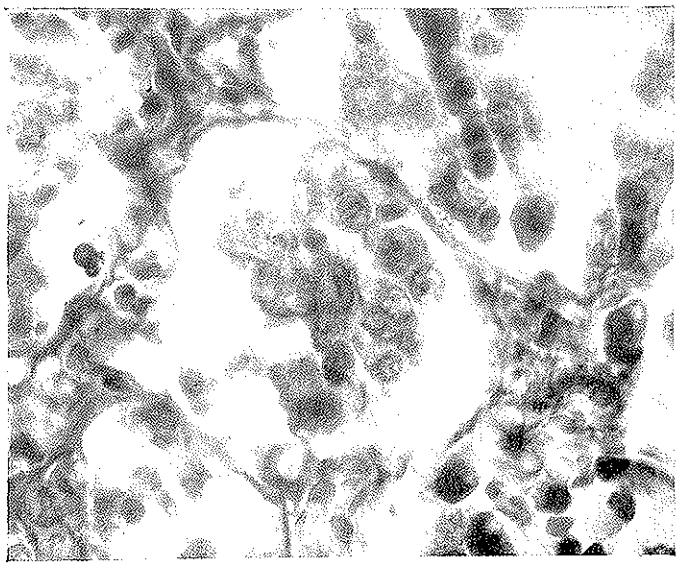

FIG. 4 — Oss. n. 26 (Morbo di Addison). Intensa degranulazione delle cianofile. Rasmussen-Ignesti. × 450.

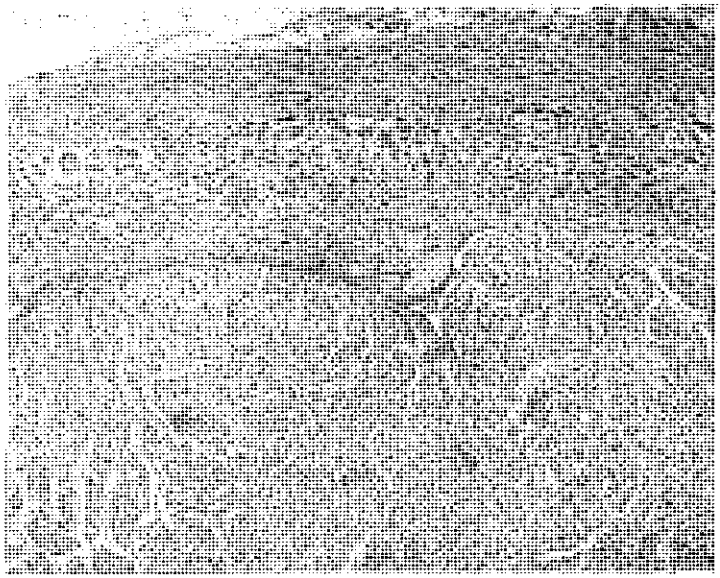

FIG. 5 — Oss. n. 36. Adenoma corticosurrenale. Ematossilina-eosina. × 90.

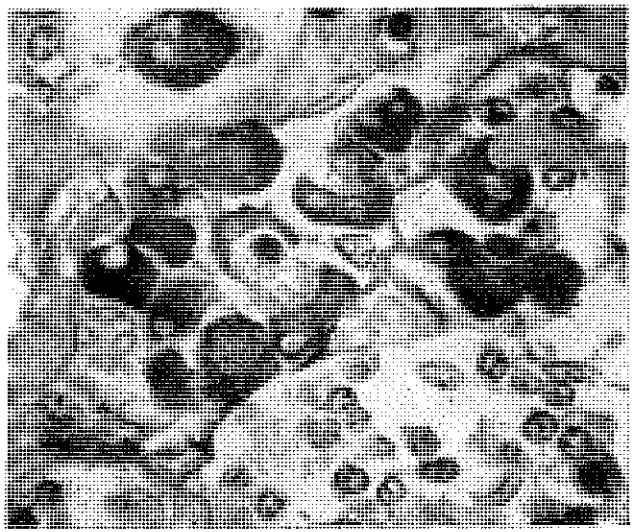

FIG. 6 — Oss. n. 31 (ipercorticalismo). Cellule mucoidi a granuli stipati; vacuoli paranucleari. McManus-Emallume. × 700.

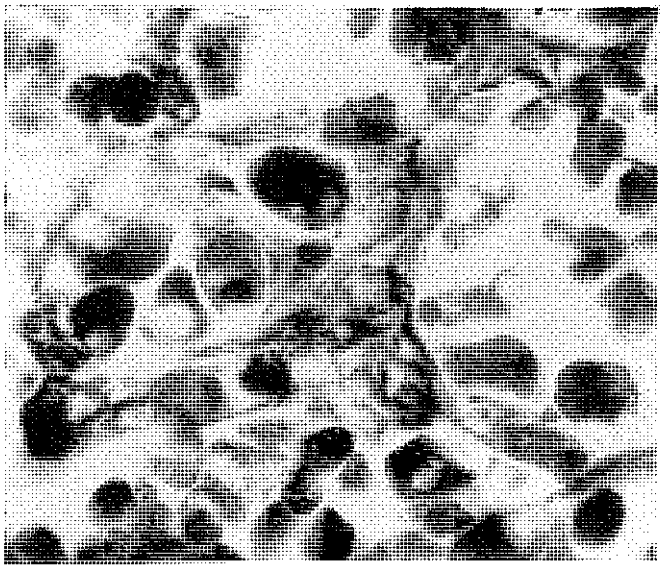

FIG. 7 — Oss. n. 31 (ipercorticalismo). Cellule cianofile ricche di granulazioni; vacuoli paranucleari. Azan. × 700.

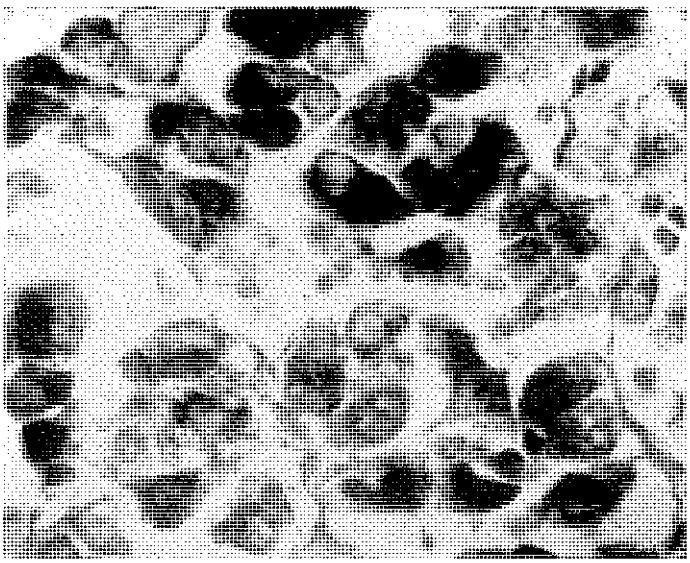

FIG. 8 — Oss. n. 40 (ipercorticalismo). Quadro di media degranulazione delle cianofile. Azan. × 700.

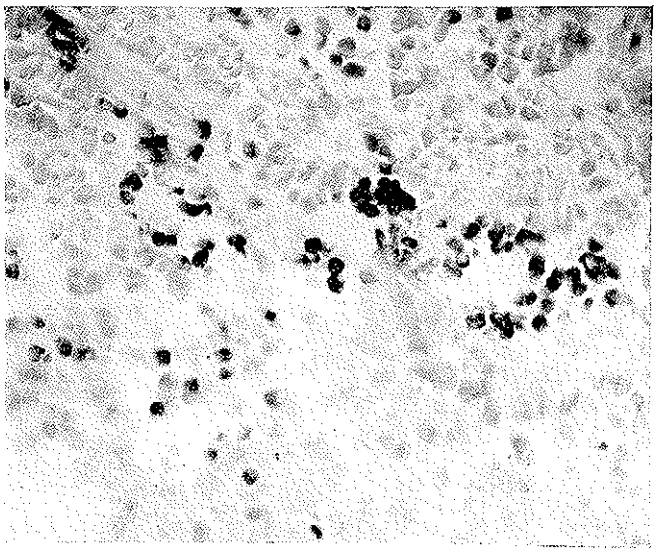

FIG. 9 — Oss. n. 37 (ipercorticalismo). Cellule beta evidenziate con l'aldeide-fucsina sec. Gomori. × 250.

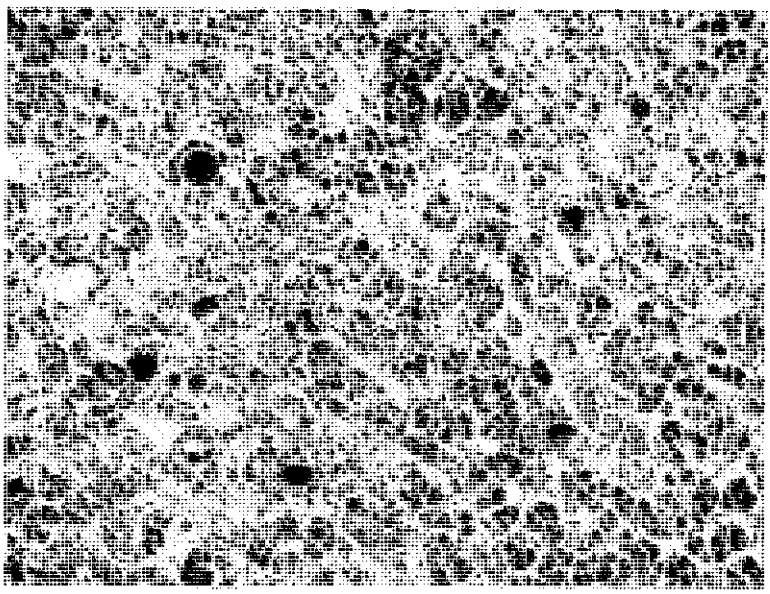

FIG. 10 — Oss. n. 31 (ipercorticalismo). Presenza di colloide nel lobo anteriore. McManus-Emallume. × 120.

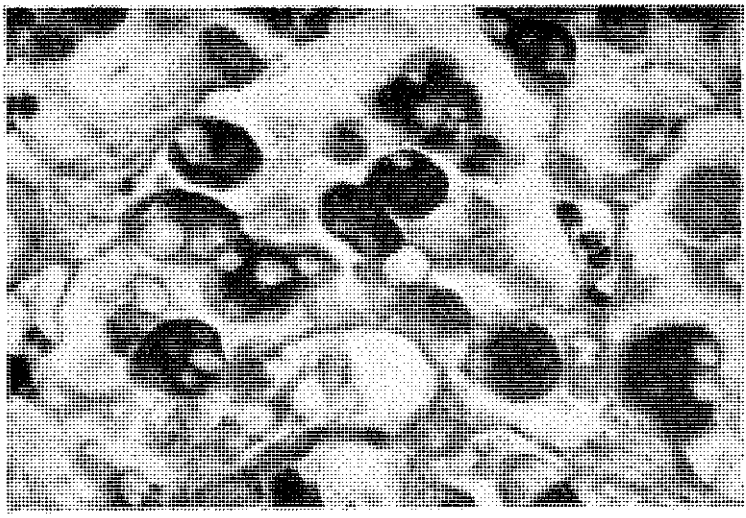

FIG. 11 — Osservazione n. 26 (m. di Addison). Numerose cianofile vacuolate. Azan, × 700.

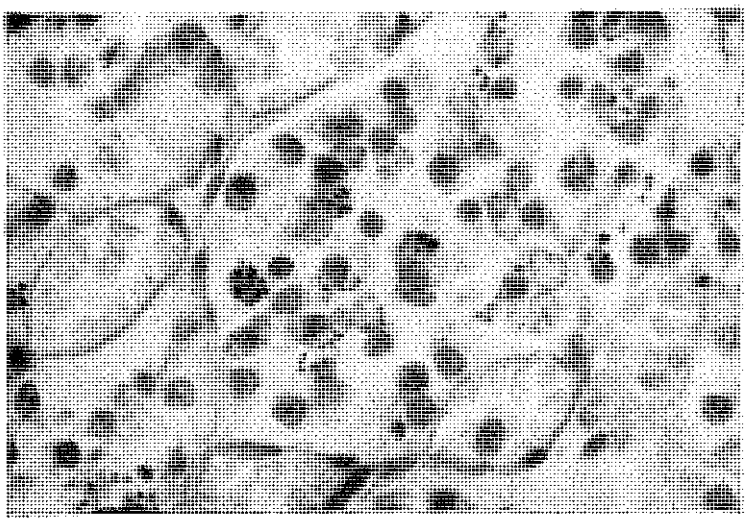

FIG. 12 — Osservazione n. 33 (ipercorticalismo). Numerose cellul-vescicolate (di Pearse). McManus-Emallume, × 700.