

**GRANULOMATOSI COLESTERINICA MONOSTOTICA  
SUOI RAPPORTI CON IL GRANULOMA EOSINOFILO  
DELL'OSSO**

*PAOLO CRAXI*

Oggetto della presente nota è un caso di lesione ossea monostotica venuto alla nostra osservazione nel febbraio 1950 e da allora periodicamente da noi seguito sino al dicembre 1954; tale periodo di lunga osservazione ci ha consentito di controllare a lunga distanza dalla manifestazione morbosa le condizioni di guarigione del soggetto e ci autorizza inoltre a definire con sufficiente sicurezza la lesione stessa come monostotica.

Il caso riguarda un giovane di 20 anni che nel febbraio 1950 venne ricoverato in un Ospedale della provincia di Messina.

Il paziente accusava da qualche tempo dolori e limitazione funzionale a carico della gamba destra. Dalla storia clinica nulla risulta di notevole nella anamnesi familiare e nella personale remota.

Obiettivamente a carico del terzo distale della tibia si riscontrava una tumefazione del volume di una nocciola, a caratteri poco definiti, mal delimitata dal circostante osso, dolente alla pressione; i tessuti molli sovrastanti apparivano immodificati.

L'esame radiologico mise in evidenza un focolaio di rarefazione ossea, situato nella metafisi tibiale, in corrispondenza del terzo distale, nettamente delimitato dall'osso circostante da una parete a contorno quasi regolarmente rotondeggiante.

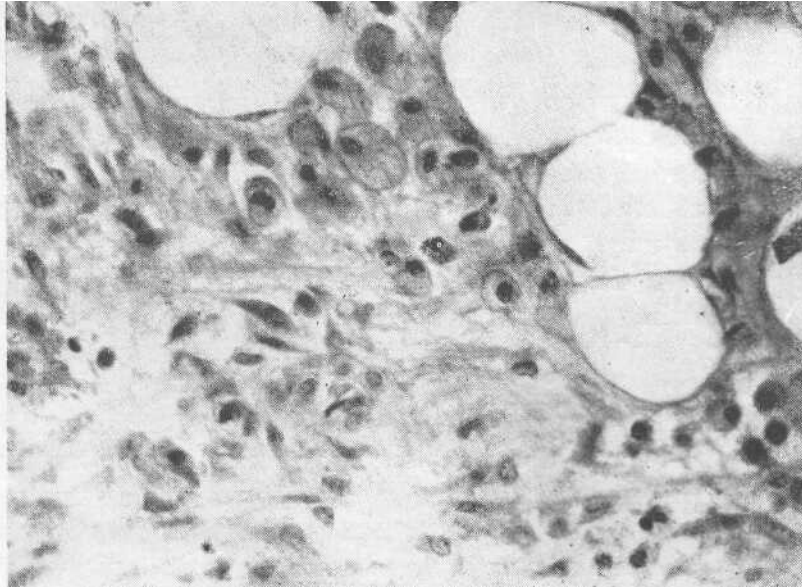
La corticale dell'osso appariva come sollevata, in qualche punto estremamente assottigliata. Non si riscontrava neoformazione di lamelle ossee né reazione periosteale. Nell'osso circostante si rilevava un alone di decalcificazione dello spessore di qualche mm.

Con la diagnosi generica di cisti ossea il Chirurgo intervenne, anche allo scopo di un più preciso accertamento diagnostico; aspor-

## CRAZI -- GRANULOMATOSI COLESTERINICA MONOSTOTICA

tata la corticale dell'osso si mise in evidenza un tessuto di aspetto variegato (zone di colorito roseo e zone di colorito grigiastro) di consistenza carnosa, facilmente sanguinate, ben delimitato dal circostante osso. Dopo lo scucchiamento completo del focolaio si procede alla sutura delle parti molli; si ebbe guarigione per prima in pochi giorni. A cinque anni dall'intervento la guarigione persiste e non si sono avute recidive in loco nè in altre sezioni dello scheletro.

Il prodotto di raschiamento, fissato in formalina al 10% consta



Aspetto granulo-xantomatoso

di frammenti di varia grandezza, di colorito dal roseo al grigio giallastro. Naturalmente le modalità stesse dell'intervento non hanno consentito la conservazione dei rapporti, sicché non ci è stato possibile di identificare in base a dati rigorosamente obiettivi a quale parte della formazione i singoli frammenti appartenessero; ciò che avrebbe potuto avere un certo interesse nella ricostruzione patogenetica del quadro.

Dopo un preventivo esame con i comuni metodi su preparati per inclusione, sono stati approntati preparati colorati con i seguenti me-

## CRAXI -- GRANULOMATOSI COLESTERINICA MONOSTOTICA

todi: Gomori per le fibre reticolari, tricromica di Masson, Azan, Ciaccio per i lipidi, previa cromizzazione, e preparati al congelatore colorati con i metodi per i grassi (Sudan III, Sudan nero, Bleu Nilo) e col metodo di Liebermann-Schultz per la colesterina.

L'eseguita del materiale non ha consentito di praticare l'esame chimico quantitativo e qualitativo.

L'esame microscopico consente di distinguere nel tessuto tre fondamentali aspetti, ciascuno dei quali prevale in singole zone.

a) Zone costituite da tessuto di riparazione cicatriziale in vario grado di evoluzione, alternanti zone ricche di cellule a morfologia fibroblastica con altre a struttura fascicolata costituite da fibre collagene circoscriventi piccoli focolai di elementi ad abito linfoide con rare plasmacellule.

b) Zone caratterizzate dall'intimo rapporto tra un tessuto a morfologia granulomatoso (ricco di linfociti, plasmacellule, cellule istiocitarie, cellule del mesenchima già chiaramente differenziate in senso fibroblastico e pochi granulociti eosinofili) ed aggregati, sotto forma di lobuli o di insule di particolari cellule di volume ineguali, rotondeggianti o ovalari se isolate, a contorno poligonale se raggruppate. con diametro medio dai 35 ai 45 micron, nucleo piccolo, a cromatina addensata, situato in sede varia (paracentrale o più spesso spostato ad una estremità del corpo cellulare).

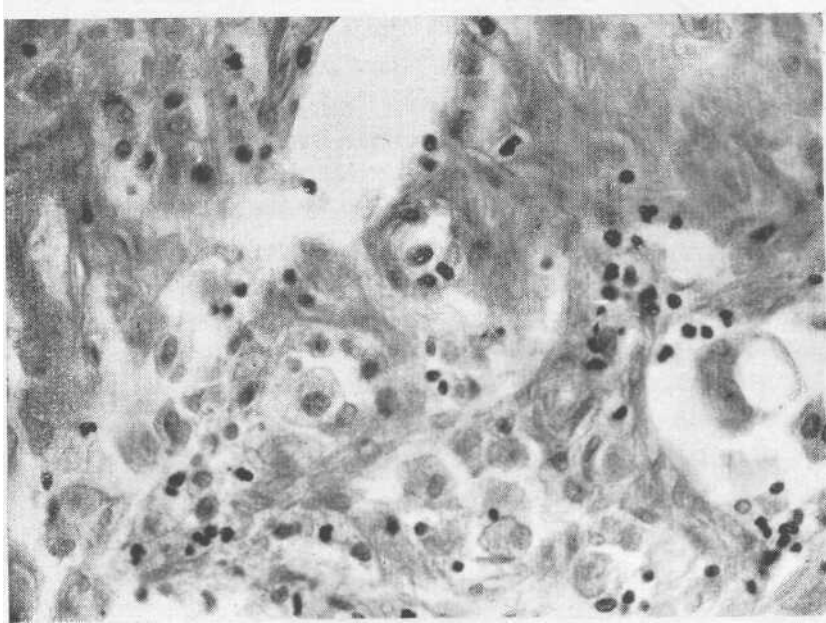
Il protoplasma presenta un aspetto caratteristico, granuloso, meglio spumoso, per presenza di numerosissimi minuti vacuoli (Fig. I, II e IH).

Le colorazioni per lo studio dei lipidi danno in corrispondenza di tali cellule i seguenti risultati:

Col Sudan III presenza di minute goccioline di colorito giallo arancione carico e di più grosse goccioline di colorito rosso giallastro (queste ultime egualmente rosse con il Bleu Nilo); col Sudan nero le goccioline presentano colorito nero. Le granulazioni più grosse si colorano in rosso arancione con il Ciaccio. Le granulazioni più voluminose infine, le quali ai precedenti metodi svelano natura genericamente lipoidea, si colorano intensamente in bleu con il metodo Liebermann-Schultz per la colesterina. L'esame a luce polarizzata ne evidenzia il netto carattere di birifrangenza.

In base ai dati messi in evidenza il contenuto delle cellule va definito come formato, oltreché da modestissime quote di grassi neutri, da

abbondanti lipoidi che il carattere della birifrangenza, oltre a quello della positività del metodo di Schultz, definisce del tipo degli esteri di colesterina. Siamo cioè in presenza, ed i dati istochimici non fanno che confermare quanto già la caratteristica morfologia delle cellule ci aveva chiaramente indicato, di vere e proprie cellule xantomatose, caratteristiche delle colesterinosi intracellulari con accumulo di esteri di colesterina nel protoplasma (Cholesterinester Speicherunglipoidosen di Epstein).



Aspetto granulo-xantomatoso

Da rilevare il dato che di frequente in tali cellule si determinano fenomeni di ordine degenerativo che possono portare ad un notevole rigonfiamento del corpo cellulare con diminuzione della colorabilità nucleare o addirittura scomparsa del nucleo; si può anche assistere alla scomparsa di gruppi di cellule ed alla delimitazione di formazioni a tipo pseudocistico, ancora tappezzate da uno strato di cellule schiumose (Fig. IV).

c) Zone riccamente cellulari, notevolmente polimorfe, alla cui formazione concorrono:

1) grosse cellule ovalari o rotondeggianti a nucleo rotondeggiante o reniforme, spesso vescicoloso, protoplasma ampio con frequente riscontro di vacuoli, ai quali corrispondono, in preparati al Sudan, inclusioni lipidiche che si colorano in rosso arancione con il Ciaciò e presentano debolmente positiva la reazione di Schultz;

2) grande numero di cellule eosinofile, parte con i caratteri dei polimorfonucleati eosinofili con tipiche granulazioni, parte più voluminose, a nucleo reniforme, con grossolane granulazioni eosinofile o con intensa eosinofilia in toto del protoplasma;

3) voluminose cellule giganti, le più con due o tre nuclei, ad ampio protoplasma di frequente vacuolato, rare con numerosi nuclei ammassati al centro della cellula;

4) modesto numero di linfociti, plasmacellule, leucociti polimorfonucleati. La morfologia di queste zone è di tipo granulomatoso sui generis, istiocitario-eosinofilo con cellule giganti. Il quadro non presenta alcuna difficoltà diagnostica circa la sua appartenenza alle forme di granulomatosi eosinofila dell'osso (Fig. V).

Riteniamo l'osservazione interessante oltre che per il chiaro accostamento in unica lesione dei due quadri del granuloma colesterinico e del granuloma eosinofilo dello scheletro, anche per lo studio dei rapporti tra granulomatosi colesteriniche solitarie e sistemiche (malattia di Hand-Sculler-Christian). Di proposito non ci occupiamo della forma di A.L.S., nei riguardi della quale, non potendo esprimere alcuna personale opinione, ci limitiamo a ricordare come, accanto alle prevalenti concezioni uniciste, alle quali si associano Giampalmo nella sua relazione e Martori e Dina in un più recente lavoro, esistano autorevoli voci discordi, come quella del Siwe stesso e del Letterer.

In riferimento alla componente granulo-xantomatosa del quadro, il quesito è quello di una identità o meno di essa con la m. di H.S.C. Il riscontro morfologico è comune alle due forme ed è quello di una colesterinosi intracellulare ad esteri di colesterina con formazione di tipiche cellule xantomatose, accompagnato ad una granulomatosi di tipo istiocitosi cellulare senza note di particolare specificità, con evidente tendenza alla evoluzione fibrosa. E' da discutere se a tale analogia morfologica tra le due forme corrisponda una sostanziale identità di esse o se non si debba al contrario supporre che l'aspetto istologico debba solo essere inteso quale una particolare modalità reattiva di tessuto di fronte a cause etiologiche anche profondamente diffe-

renti. In proposito ricordiamo quanto Letterer dice (a proposito dei rapporti tra m. di A.L.S. e m. di H.S.C.), che la possibile isomorfia tra diverse forme non debba necessariamente far concludere per la identità tra esse, potendo essere intesa quale espressione di reattività analoga di un determinato tessuto anche di fronte a stimoli diversi; e lo stesso criterio deve esser preso in considerazione nella discussione dei rapporti tra granulomatosi colesteriniche solitarie e granulomatosi colesteriniche sistemiche.

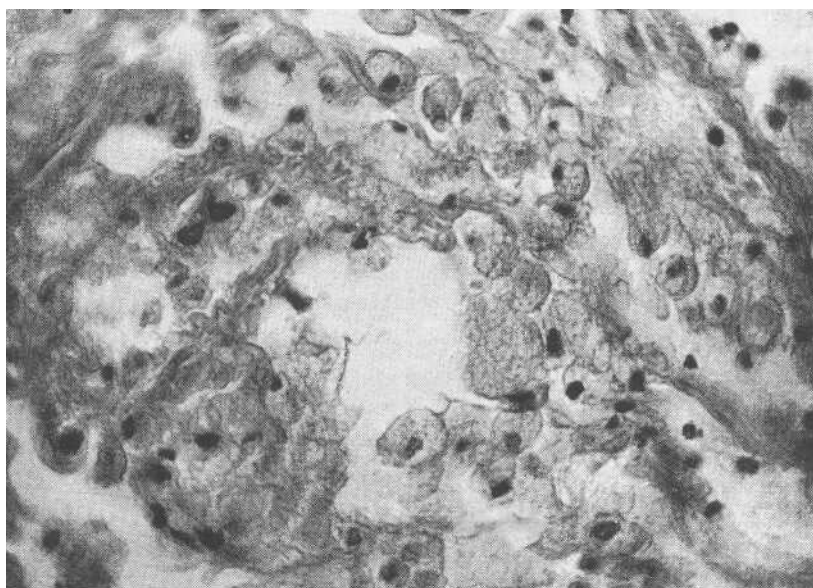
Se esaminiamo i costituenti di entrambi i tipi di lesione, cellule xantomatose e strutture granulomatoze, vediamo che a nessuno di essi può attribuirsi caratteristica di specificità. Ciò è facilmente intuibile per le strutture granulomatoze istio-linfo-plasmacellulari, modalità reattive di facile riscontro nei tessuti in rapporto a momenti etiologici diversi e che possono essere genericamente intese quali espressione di uno stato di esaltata reattività mesenchimale.

Ma anche nei riguardi delle cellule schiumose vale analogo criterio. Esse compaiono in genere nei tessuti ogni qualvolta si determini in essi una « Entgleisung in örtlichen Zellstoffwechsel und Fermentgeschehen bei der Veresterung der aufgenommenen Fette » (Siegmund) ed il concetto non può ovviamente esser solo riferito ai lipidi nutrizionali, ma anche a quelli messi in libertà da un substrato necrotico in rapporto ad azioni enzimatiche, di tipo verisimilmente colesterolo-estero litiche.

E' perciò che la cellula schiumosa colesterinica compare sia in processi nei quali l'accumulo degli esteri di colesterina può essere inteso come espressione di alterazione della fase anabolica o catabolica del metabolismo intracellulare degli esteri stessi (ed in queste forme vanno inclusi i casi di colesterinosi intracellulari associati in genere a turbe del ricambio generale della colesterina (xantomi, xantelasmi, colesterinosi cardiovascolare, colesterinosi della mucosa intestinale di Froboese, etc.), sia in forme nelle quali la colesterinosi intracellulare prescinde da turbe generali del ricambio della colesterina e deve piuttosto essere intesa come conseguenza di turbe locali: processi infiammatori cronici specifici o aspecifici, processi iperplastici o neoplastici, processi di necrosi del tessuto adiposo, particolari processi granulomatosi a sede ossea e extraossea, come quelli che caratterizzano le granulomatosi lipoidee nei quali la precedenza di una fase granulomatosa alla fase xantomatosa è ora concordemente riconosciuta.

Per maggiori conoscenze sulla morfologia ed istogenesi di queste cellule rimando all'ampia sintesi critica di Meduri; quanto ho detto ritengo sufficiente per concludere che queste cellule non possono essere intese quali patognomoniche delle granulomatosi lipoidee sistemiche o solitarie, ma solo espressione generica di un accumulo intracellulare di esteri di colesterina; nè la loro morfologia può consentire deduzioni di ordine patogenico.

Nella breve discussione fatta non abbiamo trattato delle coleste-



Aspetto granulo-xantomatoso

rinosi tissurali extracellulari secondarie a processi infiammatori cronici (pleuriti, vaginaliti colesteriniche, etc.) che pur addentellandosi alle colesterinosi intracellulari per il comune dato della turba locale del ricambio colesterinico si differenziano in base ai dati morfologici ed istogenetici (vedi in proposito lavori di Chiovenda, Meduri, Meduri e Rocco, Baruffaldi e Candiani).

E' a tal punto da porsi il quesito se sia giustificata l'ammissione di un quadro di granulomatosi colesterinica solitaria dello scheletro nosograficamente isolabile dalla malattia di H.S.C., dalla quale, men-

tre appare sovrapponibile in base ai dati, del quadro morfologico ed istochimico, si differenzia invece in base a quelli della estensione, della evolutività anatomoclinica, della mancanza di sindrome endocrina.

Precisamente si tratta di lesioni a tipo prevalentemente monostotico, che insorgono in soggetti di età anche adulta (69 anni in un caso di Chester), che evolvono verso la guarigione per formazione di tessuto di cicatrice, che possono a volte riconoscere la esistenza di una causa determinante o favorente (traumi). Il comportamento della colesterinemia può risultare vario, in genere però normale; ciò che del resto non può costituire dato differenziale in quanto anche nelle forme complete di m. di H.S.C, il dato è tutt'altro che univoco.

Il Casuccio nel suo trattato (pag. 274 e seguenti) fa risalire la prima osservazione della forma morbosa al Merrill (1920) e riporta un elenco dei casi pubblicati sino al 1942, tra i quali i notissimi di Chester e tre da Lui osservati nel vasto materiale dell'Istituto Rizzoli, per un complesso di 28 osservazioni. Definisce la forma « lipoidosi scheletrica senza localizzazione cranio ipofisaria » (assegnandole per ciò stesso effettiva autonomia nosografica), espone i dati clinici che ne giustificano la separazione delle forme sistemiche, sottolinea la necessità che, in sede di diagnosi differenziale vengano distinti dalla forma in questione, oltre che i quadri di lipoidosi sistemica, anche quadri di granulomi specifici o di neoplasie dello scheletro (in ispecie tumori gigante cellulari) con riscontro di più o meno numerose cellule schiumose colesteriniche.

Noi pensiamo che oltre l'identità o meno tra forme sistemiche e solitarie di granulomatosi colesteriniche, debba essere anche valutata la legittimità della definizione come quadro nosografico autonomo delle forme solitarie.

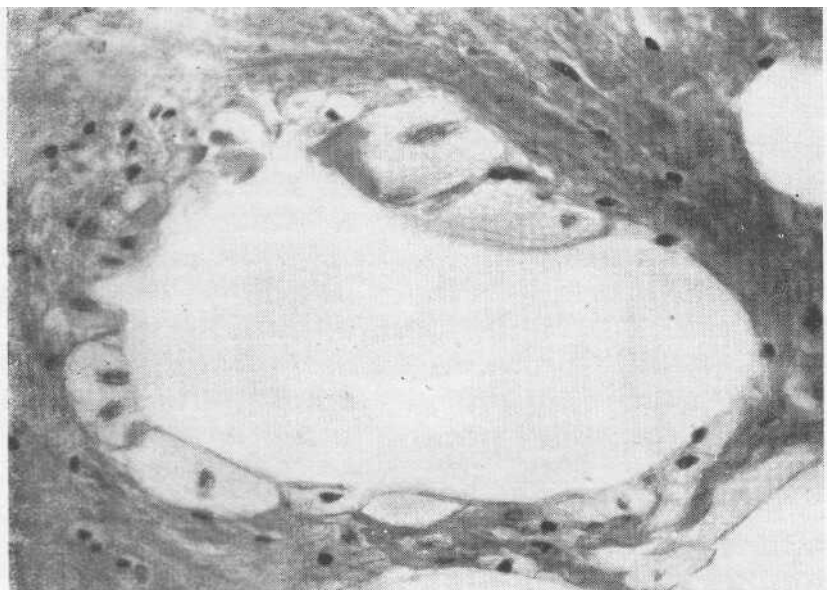
Precisamente riteniamo che la identità morfologica e verisimilmente anche patogenetica non giustifichi la ascrizione delle forme solitarie tra le forme monosintomatiche della malattia di H.S.C.; pur rilevando i dati identità formale non possiamo sottovalutare le dissimiglianze derivanti dal fatto che la m. di H.S.C., pur nell'ambito di certa variabilità, presenta quadro clinico definito per molteplicità e sedi di lesioni e possibile sovrapposizione di quadro endocrino ed umorale, mentre la granulomatosi colesterinica solitaria è processo monostotico, con localizzazioni anche insolite per la malattia di H.S.C, (ad es. ossa metacarpali --- caso di Blumenfeld e Hojman) sintomatologia



esclusivamente locale, decorso abituale verso la guarigione senza interessamento di altre ossa.

L'analogia tra le due forme può essere sostenuta solo su di un piano formale, mentre in realtà le profonde differenze sopra indicate ne rendono impossibile la identificazione, la quale potrebbe essere indiscutibilmente sostenuta solo sulla base della dimostrazione di una comune causa etiologica.

L'analogia morfologica trova spiegazione se, in riferimento anche alla anzi citata opinione di Letterer, ammettiamo che le lesioni gra-



Aspetto granulo-xantomatoso

nulo-xantomatose dell'osso non definiscano di per sè un quadro specifico di malattia, ma debbono invece essere intese quali quadri reattivi aspecifici del tessuto osseo stesso; e l'affermazione trova anche giustificazione nel fatto che le attuali conoscenze in tema di patogenesi tendono a spostare il significato della componente tesaurosica del quadro verso un ruolo secondario, anche se istomorfologicamente caratteristico.

La malattia di H.S.C, continua ad essere definita quale entità morbosa autonoma, tanto sul piano anatomico patologico che su quello eli-

nico, che, pur mancando di lesioni elementari specifiche si definisce ed inquadra attraverso il complesso e la sistematicità di lesioni ossee ed extraossee e la presumibile unicità di momenti etiologici; alla granulomatosi colesterinica monostotica spetta invece solo il significato di sindrome reattiva non specifica di tessuto.

L'altro dato di rilievo della nostra osservazione è quello dell'evidente rapporto intercorrente tra la granulomatosi eosinofila e la granulomatosi colesterinica, entrambe coesistenti nella lesione.

Il dato andrebbe discusso anche in rapporto alla malattia di Letterer, Siwe-Abt, della quale le odierne prevalenti concezioni uniciste ammettono l'identità con la m. di H.S.C, e le granulomatosi colesteriniche monostotiche (vedi però l'opinione in contrario degli stessi Letterer e Siwe); ma tale discussione risulterebbe nel caso specifico di indole solo dottrinale e mi basterà l'avervi accennato.

Fu Farber il primo ad accostare il granuloma eosinofilo a queste forme, e si cercò dopo Lui di metter in evidenza legami e stati transizionali tra di esse, non solo dal punto di vista morfologico, ma anche da quello clinico sintomatico ed, in conseguenza, nosografico. Questo assunto ha portato a considerare la m. di L.S.A. come la più acuta e maligna, la m. di H.S.C, quella di media gravità, il granuloma eosinofilo la forma più mite di una stessa malattia fondamentale (Farber - Green e Farber, Jaffé e Lichtenstein - Hadders - Krüger, Prickmann e Pugh - Goodhill), varianti presumibilmente condizionate all'età dei soggetti colpiti.

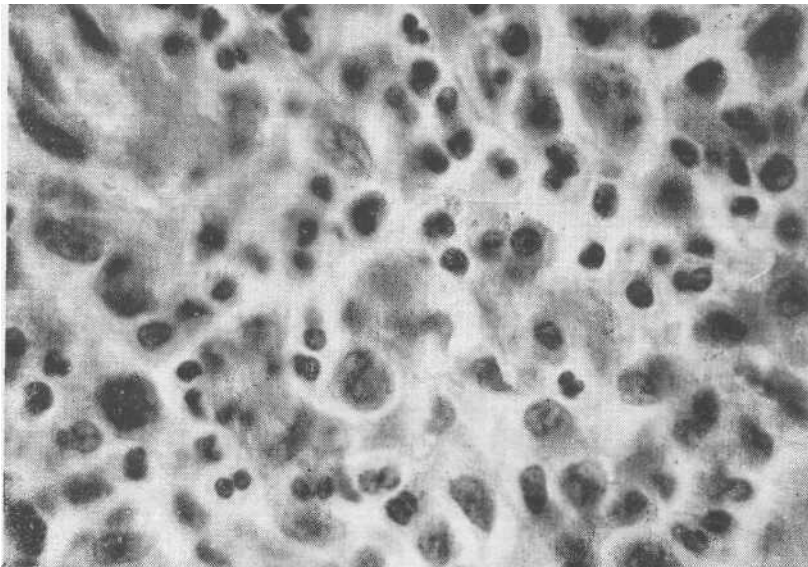
Thanühanser ha riunito le tre forme sotto la comune designazione di » granuloma xantomatoso eosinofilo » e tale definizione viene accettata propria anche da Parkinson.

Giampalmo nella sua relazione accetta l'ipotesi unicista e riferisce brevemente di un caso di sua osservazione con caratteristiche molto vicine a quelle del nostro.

Ricordo qui in breve come nel loro fondamentale lavoro Engelbrecht Holm, Teilum e Christensen riassumono i dati a loro criterio dimostrativi della identità tra granuloma eosinofilo e granuloma colesterinico: a) sul piano clinico esistenza di quadri transizionali tra granulomi eosinofili solitari, casi con numerosi o numerosissimi focolai eosinofili solitari, casi con numerosi o numerosissimi focolai ossei o extraossei associati a diabete insipido, turbe dell'accrescimento, alterazioni roentgenologiche dei polmoni (vedi in proposito anche i chiari casi di

Kintzen e Weber); possibilità che quadri iniziatisi come granulomi solitari svelino la comparsa di altri focolai; b) sul piano morfologico esistenza di quadri transizionali tra forme prive di lipoidi fino a tessuto xantomatoso costituito.

Tale brevissima rassegna della letteratura (per maggiori particolari rimando alla relazione di Giampalmo) è indicativa del prevalente orientamento unicista che tende a considerare il granuloma eosinofilo quale forma monosintomatica della m. di H.S.C. in particolare fase di evoluzione; prevalente in quanto anche recentemente non è mancata qualche autorevole voce in contrario (Pliess-Güthert).



Zona e struttura granulomatoso eosinofila

Occupandomi nel 1950 di una eccezionale osservazione di granuloma eosinofilo a sede linfoghiandolare avevo espresso ipotesi dubitativa sulla esistenza di analogie tra granuloma eosinofilo e granulomatosi lipoidee; anche in altri tre casi da me osservati (uno a sede costale in uomo di 34 anni, uno a sede parietale in giovane di 13 a., uno a sede frontale in bambina di 4 a.) non ho mai potuto documentare effettiva transizione verso lesioni di tipo granuloxantomatoso.

In questa osservazione invece le due strutture del granuloma eosin-

nofilo e del granuloma colesterino risultano accostate, ognuna con i caratteri istologici differenziali tipici; unico dato incerto per la obiettivazione di una effettiva transizione tra i due processi, il fatto che chiare immagini transizionali difettano, in quanto ridotte al riscontro, nelle zone con struttura di granuloma eosinofilo, di voluminose cellule con inclusioni lipoidee, che però, pur mostrando lieve positività della reazione di Schultz, non presentano definita morfologia di cellule xantomatose.

Si potrebbe supporre (ma non possiamo purtroppo fornire il dato chimico quantitativo relativo) che, in analogia a quanto ha potuto osservare lo Schettler nelle sue ricerche sperimentali, le metodiche istochimiche siano inadeguate a mettere in evidenza quantità di lipidi già notevoli all'indagine chimica quantitativa.

Malgrado queste riserve è indiscutibile che i due processi debbono essere intesi come intimamente connessi ed è egualmente indiscutibile che la transizione avvenga nel senso granuloma eosinofilogranuloma colesterinico; l'osservazione quindi pare sovrapporsi a quelle altre forme della letteratura che postulano la identità tra le due forme morbose attraverso la documentazione, in unica sede di lesione anatomica, dell'evoluzione dell'una forma nell'altra.

Ci chiediamo però se tale documentata possibilità di evoluzione del granuloma eosinofilo verso lesioni granuloxantomatose (uniche o multiple) sia effettivamente indicativa di identità tra esso e le granulomatosi colesteriniche solitarie o la malattia di H.S.C.; tale evoluzione infatti risulta documentabile solo in limitato numero di osservazioni, se per documentata evoluzione dobbiamo intendere la effettiva comparsa di tessuto granuloxantomatoso e non il riscontro isolato di cellule xantomatose.

L'obiezione più facile è che il reperto istologico può variare secondo l'epoca di decorso della lesione; ma il succedersi nella granulomatosi eosinofila delle fasi secondo Engelbrecht-Holm, Teilum e Christensen di fase iperplastica, granulomatosa, xantomatosa e collagene può essere ritenuto proprio di isolate osservazioni, quale la presente, mentre nel maggior numero dei casi l'evoluzione verso la fase collagene avviene senza un effettivo passaggio attraverso la fase granuloxantomatosa.

D'altra parte la esistenza indiscutibile di casi evolventi verso la granulomatosi lipoidea (e per i quali è anche ammissibile che, scom-

parse nell'ulteriore decorso le strutture tipiche del granuloma colesterinico, si realizzi il quadro di una pura granulomatosi colesterinica solitaria o più di rado sistemica) è indicativa della esistenza di profonde variabilità nella evoluzione di una forma apparentemente unitaria. Ciò che potremmo spiegare sia ammettendo l'esistenza di forme etiologicamente diverse riconducibili dal lato morfologico al comune denominatore della granulomatosi eosinofila (ipotesi teoricamente ammissibile, ma in atto non sostenibile stante la nostra ignoranza in tema di etiologia). sia supponendo (in rapporto anche alla fondamentale aspecificità delle lesioni proprie della granulomatosi colesterinica), che l'associazione granuloma-xantomatoso esprima solo una possibile modalità involutiva delle zone più vecchie del granuloma.

Concludendo, la nostra osservazione si presta a considerazioni del seguente ordine:

*a)* le granulomatosi colesteriniche monostotiche, malgrado la identità del quadro morfologico, e verisimilmente anche del meccanismo patogenetico, meritano di esser separate dalle forme sistemiche oltre che sul piano clinico anche su quello anatomico patologico. La fondamentale aspecificità delle lesioni costituenti giustifica l'ammissione che la granulomatosi colesterinica solitaria possa intendersi quale una modalità reattiva aspecifica del tessuto osseo;

*b)* la documentata possibilità di evoluzione del granuloma eosinofilo verso la granulomatosi colesterinica non deve essere ritenuta indicativa di identità tra le due forme, ma solo espressione di una particolare (e non costante) modalità involutiva del granuloma eosinofilo stesso.

#### RIASSUNTO

L'Autore afferma che la granulomatosi colesterinica solitaria è una reazione aspecifica del tessuto osseo. La possibile trasformazione del granuloma eosinofilo in un granuloma colesterinico è l'espressione di un suo processo involutivo.

#### RÉSUMÉ

Selon FA. la granulomatose cholesterinique solitaire est une reaction aspecificque du tissu osseux. La possible transformation du granulome eosinophile dans un granulome cholesterinic est l'expression de son involution.

## CRAXI — GRANULOMATOSI COLESTERINICA MONOSTOTICA

### ZUSAMMENFASSUNG

Nach Ansicht des Verfassers ist die solitäre Cholesteringranulomatose eine aspezifische Reaktion des Knochengewebes. Die mögliche Umwandlung des eosinophilen Granuloms in ein Cholesteringranulom ist der Ausdruck eines Involutionsprozesses.

### SUMMARY

The author points out as the colesterinic granulomatosis is to be considered as an aspecific reaction of the osseous system. The possible transformation of the eosinophil granulome into a colesterinic one is the expression of its involutive process.

### BIBLIOGRAFIA

- BARUFFALDI E CANDIANI — Riv. Anat. Pat. Onc. - IV-1131 (1951).  
CASUCCIO — Osteopatie rare - Ed. Sc. Rizzoli - 1949.  
CHESTER — Virchow's Arch. 279 - 561 (1930).  
CHIOVENDA — Arch. It. Anat. Ist. pat. IV-1040 (1933).  
CRAXI — Haematologia 35-241 (1950).  
ENGELBRECHT-HOLM, TEILUM E CHRISTENSEN — Acta med. Scand. 118-292 (1944).  
FARBER S. — Am. J. Path. 17-625 (1941).  
FROBOESE — Verh. Deut. Path. Gesell. T.31-127 (1938).  
GIAMPALMO — Le tesaurusi lipidiche - Atti Soc. It. Pat. II-29 (1951).  
GOODHILL — The Laryngoscope - I-60 (1950).  
GREEN A. FARBER — J. Bone Surg. - 26-499 (1942).  
GUTHERT — Zbl. All. Path. - 89-388 (1952).  
HADDERS — Acad. Thesis Groningen 1948.  
JAFFE' A. LICHTENSTEIN — Arch. of Path. - 37-99 (1944).  
KINTEN U. WEBER — Annales Pediatrici - 177-329 (1951).  
KRUGER, PRICKMANN A. PUGH — Oral Surg. Med. a. Path. - 2-777 (1949).  
LETTERER — Atti Soc. It. Pat. - II-879 (1951).  
MEDURI — Riv. Anat. Pat. Onc. - I-138 (1948).  
MEDURI E ROCCO — Riv. Anat. Pat. Onc. - I-339 (1948).  
MERRIL — Am. J. Roentelgenlog. - 7-48 (1920).  
PARKINSON — Brit. Med. J. - N.4614-1029 (1949).  
PLIESS — Virchow's Arch. - 321-355 (1952).  
SCHETTLEER — Citato da Giampalmo.  
SIEGMUND — Zbl. Path. - 70-328 (1938).  
SIWE — Advances in Paediatrics - IV-117 (1949).  
THANNAUSER — J.A.M.A. - 134-1437 (1947).  
— Lipoidoses, diseases of the cellular lipid metabolism - Oxford University Press 1950,