

64. Tommaso LUCHERINI e Elvio CECCHI. — La parotite allergica. - Studio dei rapporti fra ghiandole salivari e stati di ipersensibilità sperimentale e spontanea.

Riassunto. — Le segnalazioni riportate dalla letteratura anglosassone di parotiti a genesi presumibilmente «allergica» hanno indotto gli Autori a studiare istologicamente le ghiandole salivari in un gruppo di 8 cani sottoposti a un trattamento con siero eterogeneo.

Si è rilevata la costante insorgenza nell'ambito dell'epitelio ghiandolare di un processo di imbibizione sierosa, spesso caratterizzato da un particolare aspetto spugnoso per la comparsa di numerosi vacuoli citoplasmatici, e talora così intenso da sovvertire la normale struttura degli acini.

Alterazioni analoghe e notevolmente più dimostrative, per il riscontro accanto al rigonfiamento sieroso dell'epitelio di un'infiltrazione interstiziale da parte di elementi eosinofili, sono state osservate all'esame di una ghiandola salivare mucosa, prelevata da un soggetto in stato di iperergia per la presenza di un'eruzione in atto di orticaria recidivante.

Dimostrata in tal modo la possibilità che in condizioni sperimentali e spontanee di ipersensibilità le ghiandole salivari si comportino come organi di reazione, si propone l'applicazione di tale contributo all'interpretazione genetica delle scialoadeniti acute o ricorrenti a carattere più o meno fugace, riscontrabili in svariate contingenze morbose. E' cioè assai verosimile che le reazioni parotidiche di tipo flogistico-flussionario che insorgono in corso di allergopatie, di malattie infettive allergizzanti, oppure apparentemente isolate, od anche sotto l'aspetto della così detta parotite post-operatoria corrispondano, almeno in una parte dei casi, a manifestazioni di variata reattività.

Criteri istogenetici e di analogia clinico-biologica giustificano l'ipotesi che un fattore di ipersensibilità intervenga anche nel determinismo della localizzazione scialoadenitica in corso di parotite epidemica, oltre che nella genesi di alcune parotiti a evoluzione cronico-recidivante come quella della sindrome di Sjögren.

Résumé. — On rencontre dans la plus récente littérature anglo-américaine quelques rapports sur des parotidites que l'on appelle «allergiques». Les AA. ont voulu observer quel est le comportement des glandes salivaires pendant la sensibilisation expérimentale.

Un groupe de 8 chiens a été traité par un sérum hétérogène et l'on a provoqué le déclanchement en inoculant, en même temps que par voie parentérale, du sérum à proximité de la glande.

A l'examen histologique on a constaté:

— Un gonflement séreux de l'épithélium, ayant souvent un aspect spongieux dû à la formation de nombreuses vacuoles cytoplasmiques;

en quelques cas le processus a une telle intensité que la structure des saccules en reste endommagée.

— Un gonflement de l'épithélium des canaux excréteurs.

— Le tissu conjonctif interstitiel est aminci, car il est comprimé entre les saccules dilatés; on ne rencontre que très rarement un oedème du conjonctif lui-même.

— On rencontre ces altérations tant dans la glande sous-maxillaire que dans la rétrobucale.

On a ensuite étudié une glande salivaire muqueuse dans un homme atteint d'urticaire chronique et qui présentait une éruption récidivante diffuse. On a constaté:

— un oedème de l'épithélium glandulaire, d'un degré variable;

— un oedème du conjonctif séparant les saccules;

— une infiltration interstitielle de cellules éosinophiles.

Ces recherches démontrent que dans certaines conditions de réactivité allergique variée les glandes salivaires peuvent être atteintes d'un processus de phlogose séreuse et se comportent par conséquent comme des organes de choc.

Il est probable que cela se produise dans beaucoup de conditions de la pathologie humaine.

On connaît déjà les parotidites récurrentes observées dans des malades allergiques souffrant d'asthme, d'urticaire ou de colite (Pearson, Waldbott et Shea, Zindler et Fraser). Un grand nombre de parotidites aiguës qui se rencontrent dans les maladies infectieuses allergisantes, telles que la pneumonie, la fièvre typhoïde, le rhumatisme articulaire aigu, la grippe, les septicémies, la scarlatine, la rougeole et certaines formes de parotidites symptomatiques non spécifiques (parotidites post-opératoires) pourraient se développer avec la participation d'un mécanisme allergique.

Les caractères cliniques ainsi que les histologiques de l'inflammation salivaire dans la parotidite épidémique font en outre supposer que la localisation glandulaire soit en partie l'expression d'une réponse allergique de l'organisme à l'agent causant la maladie.

Et il paraît aussi possible que quelques parotidites chroniques récidivantes soient le résultat d'attaques répétées de phlogose séreuse, surtout dans le syndrome de Sjögren qui produit une réactivité variée de l'organisme.

Summary. — In the English and American literature some cases of parotitis have recently been reported, of the kind which has been called «allergic». The AA. have thought it useful to observe how the salivary glands behave during the experimental sensitization.

A group of 8 dogs were subjected to a treatment with heterogeneous serum and the reaction was provoked by inoculating at the same time the serum by the parenteral route and in the proximity of the gland.

The histological examination resulted as follows:

— A serous swelling of the epithelium was observed, often having a spongy appearance due to the formation of a number of cytoplasmatic vacuoles; in some cases the process was of such intensity, that the structure of the saccules was damaged.

— A swelling was observed also in the epithelium of the excretory ducts.

— The interstitial connective tissue became thinner, owing to its compression between the dilated saccules; an edema of the connective tissue was seldom observed.

— These changes were observed both in the submaxillary gland and in the retrobuccal gland.

Furthermore, a mucous salivary gland was studied in a man affected with chronical urticaria, showing a recurrent diffuse eruption. The AA. found the following:

- an edema of the glandular epithelium, of a various degree;
- an edema of the connective tissue between the saccules;
- an interstitial infiltration of eosinophilous cells.

These researches show that under conditions of a varying allergic reactivity the salivary glands are liable to undergo a process of serous phlogosis and therefore behave like shock organs.

It is probable that this fact occurs also under many conditions of human pathology.

Cases of recurrent parotitis in allergic patients affected with asthma, urticaria, colitis (Pearson, Waldbott and Shea, Zindler and Fraser) have already been reported. Many cases of acute parotitis observed in infectious allergizing diseases such as pneumonia, typhoid fever, rheumatic fever, influenza, sepsis, scarlet fever, measles and some symptomatic non specific forms of parotitis (postoperative parotitis) might develop with the participation of an allergic mechanism.

The clinical and the histological characters of the salivary inflammation in epidemic parotitis induce the assumption that the glandular localization is in part the expression of an allergic response of the organism to the causal agent of the disease.

Likewise, some forms of chronical recurrent parotitis might be the consequence of repeated attacks of serous phlogosis, especially in Sjögren's syndrome, which produces a varying reactivity of the organism.

Zusammenfassung. — In der angelsächsischen Literatur findet man einige kürzlich erschienene Hinweise auf sogenannte «allergische» Parotitisfälle.

Die V.V. haben es sich zur Aufgabe gestellt, das Verhalten der Speicheldrüsen während der experimentellen Sensibilisierung zu beobachten.

Eine Gruppe von 8 Hunden ist einer Behandlung mit heterogenem Serum unterzogen worden, es wurde die Entfesselung auf intravenösem Wege durch gleichzeitige Inokulierung des Serums in die Nähe der Drüse hervorgerufen.

Bei der histologischen Prüfung wurde beobachtet:

— seröse Anschwellung des Epithels, öfters schwammförmig durch das Auftreten zahlreicher cytoplasmatischer Vakuole; in einigen Fällen ist die Intensität des Prozesses so stark, das die Struktur der Drüsenkörner beschädigt wird.

— Anschwellung des Epithels der Drüsenausführungsgänge.

— Das interstitielle Bindegewebe ist verengt, weil es zwischen den ausgedehnten Drüsenkörnern gepresst ist; nur selten begegnet man einem Oedem des Bindegewebes.

— Diese Aenderungen beobachtet man in der Kinnbackendrüse sowie in der Retrolingualdrüse.

Es wurde dann eine Schleimspeicheldrüse eines an chronischem Nesselausschlag leidenden Menschen, der eine ausgebreitete rezidivierende Eruption aufwies, beobachtet. Es wurde festgestellt;

— Oedem des Drüsenepithels verschiedenen Grades.

— Oedem des interdrüsenkörnigen Bindegewebes.

— Interstitielle Infiltration eosinophiler Zellen.

Diese Untersuchungen zeigen, dass bei variirender allergischer Reaktionsfähigkeit die Speicheldrüsen von einem Prozess seröser Phlogose befallen werden können, sie benehmen sich darum wie Schockorgane.

Es ist wahrscheinlich, dass dies in vielen Zuständen der menschlichen Pathologie geschieht.

Die bei allergischen Patienten mit Asthma, Nesselausschlag, Colitis, (Pearson, Waldbott und Shea, Zindler und Fraser) beobachteten wiederkehrenden Parotitisfälle sind schon bekannt. Viele akute Parotitisfälle, welche in ansteckenden, allergisierenden Krankheiten beobachtet werden, wie Lungenentzündung, Typhus, Polyarthritus rheumatica, Influenza, Seipis, Scharlach, Masern und einige symptomatische nicht spezifische Parotitisfälle (Parotitis nach Operationen) könnten sich mit Beiwirkung eines allergischen Mechanismus entwickeln.

Die klinischen und histologischen Kennzeichen der Speichelentzündung bei der epidemischen Parotitis lassen annehmen, dass die Lokalisierung in den Drüsen teilweise der Ausdruck einer allergischen Reaktion des Organismus gegen das ursächliche Agens der Krankheit ist.

Auch einige wiederkehrende chronische Parotitisfälle könnten von wiederholten Anfällen von seröser Phlogose herkommen, besonders im

Syndrom von Sjögren, welches eine wechselnde Reaktionsfähigkeit des Organismus hervorruft.

Le nostre precedenti ricerche nel campo dell'allergia e in particolare sul tema della tonsillite allergica (^{1-a-b}) hanno costituito un incentivo a intraprendere ulteriori indagini, intese a stabilire sistematicamente quali alterazioni sia possibile provocare nell'ambito di altre strutture a mezzo del dispositivo classico dell'anafilassi serica.

In tale senso ci è sembrato meritevole di studio il comportamento seguito dalle parotidi, rispettivamente dall'apparato delle ghiandole salivari di fronte alla sensibilizzazione sperimentale. L'idea è stata confortata dalla conoscenza di alcune segnalazioni sporadiche della letteratura e dal desiderio di fornire, estendendo eventualmente alla patologia umana i dati scaturiti dall'esperimento, un'interpretazione dei fenomeni reattivi a carattere flussionario, delle tumefazioni transitorie e ricorrenti che è possibile osservare nell'ambito delle ghiandole salivari in corso di svariati processi morbosi, il più spesso di tipo infettivo generalizzato.

E' ovvio che l'indole del lavoro non comporti necessariamente l'analisi preliminare dell'intero complesso di affezioni che colpiscono l'apparato salivare; è stato invece nostro compito precipuo procedere in primo luogo a vagliare e a sceverare con spirito critico le acquisizioni di patologia e di clinica che in molti casi di flogosi parotidee acuta o subacuta consentono di prospettare la possibile genesi allergico-iperergica.

Ci sembra anzitutto opportuno ricordare come allo stato attuale delle nostre conoscenze sia incontestabile che il dottrinale dell'allergia si presti a illuminare il meccanismo genetico di numerose sindromi cliniche oscure. Non appaiono peraltro di impiego agevole nè chiarificatore le numerose e sostanzialmente discordi terminologie fondate su criteri etiopatogenetici o clinico-biologici e proposte dalle varie scuole o da singoli autori con lo scopo più o meno evidente di conciliare il significato dei disparati elementi che compongono una materia in parte ancora allo stato fluido. Ma al di fuori delle controversie ammissibili in questioni di forma, il nostro intendimento è stato quello di apportare un contributo il più possibile costruttivo allo studio delle variazioni della reattività organica, e per quanto riguarda l'attuale lavoro, analogamente al procedimento seguito nei lavori precedenti, abbiamo stimata degna di particolare interesse la dimostrazione istomorfologia delle alterazioni indotte negli or-

(^{1-a}) T. LUCHERINI e E. CECCHI, La tonsillite allergica, Rend. Ist. Sup. Sanità, 11, 1 (1948).

(^{1-b}) T. LUCHERINI e E. CECCHI, Eritema nodoso e tonsille, Rend. Ist. Sup. Sanità, 11, 1444 (1948).

gani salivari a mezzo di un appropriato trattamento sensibilizzante con siero eterogeneo.

Una prima premessa allo scopo delle nostre ricerche è costituita da alcuni rilievi clinici dei quali si trova qualche riferimento nella letteratura e di cui non è del tutto raro il riscontro nella pratica corrente.

Accade infatti di osservare, sia in coincidenza di affezioni generalizzate di solito a decorso acuto, sia coi caratteri di un processo morboso isolato e apparentemente primitivo, l'insorgenza di una tumefazione a carico di una o di entrambe le parotidi, meno di frequente delle sottomassellari, od anche di tutte le ghiandole salivari nello stesso tempo, tumefazione che si manifesta in modo più o meno rapido e fugace ed evolve con sintomatologia obbiettiva e subbiettiva spesso di così scarso rilievo da passare inavvertita: edema di grado variabile della regione parotideale, rispettivamente delle regioni corrispondenti, aumento di volume della ghiandola talora già costatabile all'ispezione, tal'altra chiaramente rilevata dalla sola palpazione, dolorabilità spontanea e provocata generalmente di entità modesta, che in alcuni casi solo un esame sistematico permette di non attribuire erroneamente a un processo di linfadenite acuta cervicale, o sotto, o angolo-mandibolare. In singole evenienze è infine dato di riscontrare una o più o meno transitoria e marcata riduzione del flusso salivare, a cui vanno riferiti la sensazione di secchezza del cavo orale e i fenomeni disfagici. Tale complesso di sintomi può dileguarsi rapidamente oppure prolungarsi più o meno nel tempo; può presentarsi in forma ricorrente; può ancora, in via subordinata o meno alla coesistenza di particolari condizioni locali (sepsi orale) o generali (stati discrasici e cachettici), assumere le note di un processo subacuto a decorso protratto, fino alla possibile costituzione di una scialoadenite cronica mono o bilaterale.

In effetti è noto come una parotite acuta possa manifestarsi nel corso di svariate malattie infettive, come il tifo, la polmonite, la dissenteria bacillare, l'influenza, l'encefalite epidemica, la meningococcemia e le sepsi a etiologia la più varia, oltre che in occasione di un esantema infantile quale il morbillo, la scarlattina, la varicella [Meakin ⁽²⁾, Van Ingen Brown ⁽³⁾, Conybeare ⁽⁴⁾, Sheldon ⁽⁵⁾, Caliceti ⁽⁶⁾]. Si ritiene comune-

(2) J. C. MEAKIN, *The Practice of Medicine*, London, Kimpton (1937).

(3) G. VAN INGEN BROWN, *The Surgery of oral and facial Diseases and Malformation*, Philadelphia, Lea (1938).

(4) J. J. CONYBEARE, *Textbook of Medicine*, Edinburg, Livingstone (1945).

(5) W. SHELDON, *Diseases of Infancy and Childhood*, London, Churchill (1946).

(6) P. CALICETI, *Trattato di Patologia e Clinica otorinolaringoiatrica*, Bologna, Cappelli (1948).

mente trattarsi di una localizzazione batterica a genesi ematogena oppure propagata in via ascendente da una stomatite settica. Peraltro è eccezionale che simili processi parotitici decorrano verso la fusione purulenta [Mead (7)]; spesso compaiono invece in modo brusco e rapidamente dileguano senza postumi apprezzabili [Bradbury (8)]. Segnalazioni assai dimostrative in proposito sono quella di Marche (9) relativa ad una reazione artro-parotidea con carattere flussionario nel corso di una infezione reiteriana e quelle di Koumrouyan (9 bis) che ha descritto alcuni casi di parotite acuta in associazione con la sindrome congiuntivo-ghiandolare di Parinaud. Ciò vale anche per le flogosi parotidiche che possono osservarsi in casi di lupus acuto disseminato [Adams (10)] o di febbre reumatica (Caliceti), assai sensibili queste ultime al trattamento salicilico.

Sorge spontaneo il quesito se in casi del genere, più che a una flogosi microbica o da virus stabilitasi in via ematogena oppure canalicolare, non si possa e debba pensare preferibilmente a un fenomeno di ipersensibilità, o meglio all'eventuale costituzione di un organo di shock in sede parotidea.

L'ipotesi che talune manifestazioni di tipo flogistico acuto nell'ambito delle ghiandole salivari vadano interpretate come l'espressione di uno stato di variata reattività non è inedita e alcuni autori la hanno prospettata in rapporto a una serie di osservazioni, delle quali alcune assai suggestive.

Ricordiamo anzitutto le tumefazioni ricorrenti segnalate da Pearson (11) in individui con sindromi tipicamente allergiche come corizza vasomotoria, orticaria, dermatite atopica, colite eosinofila, e nei quali l'eliminazione dell'allergene in causa fu seguita dalla scomparsa dei fenomeni parotitici. Casi simili hanno riferito anche Burton-Fanning (11 bis), Falk (12) e Johnston (13). Una « parotite catarrale allergica » è stata descritta da Romeo (14) nel bambino; « parotiti ricorrenti non specifi-

(7) S. V. MEAD, Diseases of the Mouth, St. Louis, Mosby (1940).

(8) S. BRADBURY, Diseases of the Salivary Glands, in: R. S. CECIL, A Textbook of Medicine, Philadelphia, Saunders (1938).

(9) J. MARCHE, Rev. d. Rheumatisme, 13, 91 (1946).

(9-bis) H. KOUMROUYAN, Schweiz. med. Wchnschr., 79, 1045 (1949).

(10) F. D. ADAMS, Physical Diagnosis, Baltimore, Williams & Wilkins (1942).

(11) R. S. B. PEARSON, Arch. Dis. Child., 10, 363 (1935).

(11-bis) Cit. da F. PARKES WEBER e A. SCHLÜTER, Dtsch. Arch. f. klin. Med., 180, 333 (1937).

(12) W. FALK, Hare fuch, Tel Aviv, 31, 97 (1946).

(13) C. R. K. JOHNSTON, Cleveland Clin. Quart., 14, 55 (1947).

(14) P. ROMEO, Quaderni dell'Allergia, 6, 109 (1940).

che di genesi allergica» sono nominate in una rivista sintetica da Mc Caskey ⁽¹⁵⁾.

In 3 soggetti affetti da asma bronchiale su base allergica è stata constatata da Waldbott e Shea ⁽¹⁶⁾ una parotite bilaterale ricorrente che insorgeva in immediata precedenza dell'attacco asmatico. La sindrome salivare ebbe a dileguarsi dopo la soppressione dalla dieta di particolari cibi verso i quali i pazienti risultavano sensibilizzati. Delle due ipotesi patogenetiche prospettate — ostruzione del dotto salivare per edema allergico e accumulo di muco, analogamente a quanto accade nell'albero bronchiale dell'asmatico; oppure edema allergico del parenchima ghiandolare — gli autori sono propensi ad accettare la prima e si domandano se in alcuni dei casi di parotite recidivante descritti come scialoadeniti infettive non possa trattarsi di manifestazioni iperergiche locali con infezione secondaria sovrapposta, come si ammette possa avvenire in molte allergopatie.

Zindler e Fraser ⁽¹⁷⁾ hanno osservato una tumefazione delle parotidi che si manifestava periodicamente insieme con leucopenia in una donna sensibilizzata verso particolari alimenti e verso la polvere di determinate piume; la terapia desensibilizzante e la soppressione degli allergeni dalla dieta sortì effetto guaritivo. Gli autori ora detti si esprimono con le parole: « la tumefazione allergica delle parotidi è di osservazione relativamente comune ».

In un articolo di Payne ⁽¹⁸⁾ sulla « parotite pneumococcica » intesa come entità clinica caratteristica e con quadro ben distinguibile da quello delle parotiti da piogeni comuni, se ne trova descritto un tipo acuto, uno ricorrente ed uno cronico. Del primo vengono specificati la tendenza ad una rapida restituzione all'integrità e il possibile passaggio ai due tipi seguenti, del quale solo l'ultimo condurrebbe all'eventuale formazione di ascessi profondi, con esito in sclerosi del parenchima ghiandolare. E' lecito supporre che possa accadere di classificare in via analogica come parotiti pneumococciche casi di flogosi parotidee fugace, con ogni verosimiglianza ravvicinabili a quelli nominati in precedenza. In altri termini non può a priori escludersi che alla creazione dell'entità nosologica compresa nel concetto di parotite pneumococcica nel senso di Payne abbiano eventualmente contribuito, sia pure in misura non facilmente identificabile, osservazioni che una critica più sottile avrebbe probabilmente tenuto distinte dal gruppo delle scialoadeniti batteriche vere e proprie e riconosciute di possibile natura iperergica.

(15) C. H. Mc CASKEY, Tr. Am. Laryng. Rhin. and Otol. Soc., 48, 56 (1942).

(16) G. L. WALDBOTT e J. J. SHEA, J. Allergy, 18, 51 (1947).

(17) G. A. ZINDLER e R. H. FRASER, J. Michigan State Med. Soc., 47, 863 (1948).

(18) T. PAYNE, Brit. Med. J., 2, 68 (1940).

Si deve a Bigler ⁽¹⁹⁾ la descrizione di una « parotite ricorrente » osservabile con notevole frequenza nel bambino, assai più rara nell'adulto (rispettivamente 60 e 4 casi riferiti dall'autore) e caratterizzata da improvvisa tumefazione della ghiandola con modico dolore locale, febbre scarsa o assente, linfocitosi relativa o assoluta nel sangue. Tale sintomatologia si prolunga per 1-2 giorni nei casi lievi, per 1-2 settimane nei casi comuni, raramente raggiungerebbe le 6 settimane. Il numero delle ricorrenze varia da una a 10 o anche più, con intervalli di pochi giorni, oppure di settimane o di mesi; in media la sindrome si manifesta nello stesso individuo con una frequenza di 2-3 volte l'anno. L'etiopatogenesi risulta oscura: non è stato costatato l'intervento di germi particolari; non sembrano esistere rapporti di interdipendenza con infezioni faringee, dentarie o gengivali; nessun metodo terapeutico si è dimostrato efficace nella prevenzione delle recidive. Anche questa segnalazione ci è sembrata ravvicinabile alle osservazioni sopra riportate, in quanto appare possibile in via puramente analogica il suo inquadramento fra le manifestazioni di variata reattività. Lo stesso vale per le tumefazioni recidivanti familiari della parotide di cui parlano Meyer e Remouchamps ^(11 bis).

Un quadro morboso di frequente accennato nella letteratura angiosassone e che si trova riferito particolareggiatamente da Padgett ⁽²⁰⁾ è quello del rigonfiamento ricorrente della parotide per ostruzione parziale del dotto di Stenone. Un complesso sintomatologico locale spesso di scarso rilievo — modica tumefazione con lieve sensibilità dolorosa, diminuzione o più di rado cessazione del flusso salivare — si manifesta il più delle volte come immediata successione di un'angina tonsillare, di una flogosi faringea acuta, di una coriza, talora di un'estrazione dentaria o di una broncoscopia [Blackford ⁽²¹⁾]. Si pensa comunemente che, al di fuori dei casi di scialolitiiasi il fattore determinante vada ricercato in una stenosi canalicolare flogistica oppure nell'occlusione del meato da parte della mucosa orale tumefatta. Non è possibile che anche per tale forma, in luogo della non dimostrata natura infettiva, abbia a prospettarsi l'ipotesi di una flogosi a genesi iperergica?

Secondo Cooke ⁽²²⁾ sono da considerare « allergiche » le parotiti che insorgono dopo somministrazione di preparati iodici; allo stesso modo è stato interpretato come un fenomeno di ipersensibilità la tumefazione delle ghiandole salivari sottomascolari osservata in corso di trattamento tiou-

(19) J. A. BIGLER, *Med. Clin. North America*, 30, 97 (1946).

(20) E. C. PADGETT, *Surgical Diseases of the Mouth and Jaws*, Philadelphia, Saunders (1938).

(21) R. W. BLACKFORD, *Ann. Otol. Rhin. & Laryngol.*, 53, 54 (1944).

(22) R. A. COOKE, *Allergy in Theory and Practice*, Philadelphia, Saunders (1947).

racilico [McArthur e coll. ⁽²³⁾; Moore ⁽²⁴⁾; Winkle e coll. ⁽²⁵⁾]. Va ricordato a questo proposito come l'applicazione del concetto di allergia ai fenomeni di ipersensibilità verso i medicamenti che corrispondono a composti chimici semplici poggia sul riconoscimento delle loro capacità apteniche, ossia sul potere antigene che acquistano in coniugazione coi proteidi [Schwartz e Hocker ⁽²⁶⁾, Landsteiner e Jacobs ⁽²⁷⁾, Landsteiner e Chase ⁽²⁸⁾, Schulzberger e Baer ⁽²⁹⁾]; ciò è in accordo con la raggiunta dimostrazione che la sensibilizzazione sperimentale si compie attraverso un meccanismo di anticorpi identico a quello dell'allergia classica [Chase ⁽³⁰⁾], costatabile anche a mezzo del trasporto passivo [Lang e Dér ⁽³¹⁾].

Con la denominazione di parotite post-operatoria o parotite acuta non specifica, o sintomatica, o secondaria, si usa indicare, fin dalla prima segnalazione di Osler (1892), la flogosi catarrale acuta con successiva fusione purulenta che insorge dopo ferite o interventi chirurgici sull'addome e sulla pelvi, e di cui si trovano ampi riferimenti anche nella letteratura recente [Crile e Manning ⁽³²⁾, Coughlin e Rutledge ⁽³³⁾, Pendergrass e Hodes ⁽³⁴⁾, Fricke ⁽³⁵⁾, Christian ⁽³⁶⁾, Altemeier ⁽³⁷⁾, Anderson ⁽³⁸⁾, Furstenberg ⁽³⁹⁾]. Le interpretazioni genetiche proposte sono molteplici ma non risultano applicabili alla totalità dei casi: metastasi emboliche da processi flogistici a distanza, diffusione per via ascendente da una stomatite settica, trauma diretto sulla parotide ad opera dell'anestesista, diminuzione del flusso salivare per disidratazione (vomito, purganti) o per inibizione riflessa originata dalle manipolazioni sui visceri.

Abbiamo voluto deliberatamente fare un riferimento a tale entità morbosa che poteva considerarsi estranea alla nostra trattazione in quanto

(23) J. W. McARTHUR, R. W. RAWSON e J. H. MEANS, *Ann. Int. Med.*, 23, 915 (1945).

(24) F. D. MOORE, *J.A.M.A.*, 130, 315 (1946).

(25) W. V. WINKLE jr., S. M. HARDY, G. R. HAZEL, D. C. HINES, H. S. NEWCOMER, E. A. SHARP e W. N. SISK, *J.A.M.A.*, 130, 343 (1946).

(26) L. SCHWARTZ e C. D. HOCKER, *Pub. Health Rep.*, 51, 493 (1936).

(27) K. LANDSTEINER e J. JACOBS, *J. Exper. Med.*, 64, 625 (1936).

(28) K. LANDSTEINER e M. W. CHASE, *J. Exper. Med.*, 66, 337 (1937).

(29) M. B. SCHULZBERGER e R. L. BAER, *J. Invest. Dermat.*, 1, 45 (1938).

(30) M. W. CHASE, *J. Exper. Med.*, 86, 489 (1947).

(31) M. LANG e O. DÉR, *Muenchn. med. Wchnschr.*, 74, 59 (1927).

(32) G. CRILE e W. MANNING, *Am. J. Surg.*, 50, 664 (1940).

(33) W. T. COUGHLIN e E. RUTLEDGE, *Arch. Surg.*, 45, 361 (1942).

(34) E. P. PENDERGRASS e P. J. HODES, *Radiology*, 30, 307 (1942).

(35) R. E. FRICKE, *Proc. Staff Meet. Mayo Clinic*, 17, 129 (1942).

(36) H. A. CHRISTIAN, *Osler's Principles and Practice of Medicine*, New York, Appleton-Century Co. (1944).

(37) W. A. ALTEMEIER, *Surgery*, 20, 191 (1946).

(38) O. E. ANDERSON, *Arch. Otolaryngol.*, 47, 649 (1948).

(39) A. C. FURSTENBERG, *J.A.M.A.*, 136, 1 (1948).

ad essa si ricollegano ricerche del massimo interesse, condotte da Ehrlich e Seifter ⁽⁴⁰⁾ sul comportamento delle ghiandole salivari nel quadro della reazione di allarme.

E' noto come secondo Selye ⁽⁴¹⁾ per « reazione di allarme » vada inteso il primo stadio della « sindrome generale di adattamento », ossia del complesso delle reazioni aspecifiche che insorgono nell'organismo a seguito dell'applicazione protratta di una stimolazione generalizzata. In correlazione o meno con un'aumentata produzione di corticotrofina ipofisaria e di corticosteroidi la reazione di allarme si inizia con una « fase di shock », che per effetto di un così detto « impulso catabolico » è caratterizzata biochimicamente da elevata concentrazione ematica di enzimi proteolitici e di sostanze H, e istologicamente da alterazioni regressive predominanti in organi di elezione. Frammentazioni citoplasmatiche e necrosi linfocitaria e plasmacellulare si riscontrano nel timo, nelle linfoghiandole, nella milza e nel tratto gastrointestinale; una diminuzione dei granuli basofili e fenomeni necrotici si osservano nel pancreas e nel fegato. Si tratta di tessuti nei quali gli acidi nucleinici, rispettivamente l'acido nucleoribosico, sono presenti in concentrazione elevata [Jorpes ⁽⁴²⁾; Davidson e Waymouth ⁽⁴³⁾; Schneider e Klug ⁽⁴⁴⁾], come è stato dimostrato in modo caratteristico anche per il parenchima delle ghiandole salivari [Caspersson, Landström-Hydén e Aquilonius ⁽⁴⁵⁾]. Se si ammette in via di ipotesi che le alterazioni istologiche proprie della reazione di allarme trovino il presupposto nella composizione biochimica dei tessuti, e precisamente che gli acidi nucleinici siano gl'intermediari dell'effetto esercitato dai corticoidi surrenalici sui linfociti, le plasmacellule e i granuli di zimogeno, esistono le premesse per una ricerca che si proponga di stabilire il comportamento delle ghiandole salivari nel quadro della reazione suddetta.

Ehrlich e Seifter hanno sottoposto ratti, conigli e cani a un trattamento prolungato con sostanze notoriamente capaci di suscitare una reazione di allarme (colchicina, aminopirina, aminotiazolo, tiourea, composti di selenio, difenilsulfone, digitale) e accanto alle tipiche lesioni degli organi linfoidi (picnonecrosi dei linfociti e delle plasmacellule con susseguente proliferazione di macrofagi) hanno riscontrato identiche alterazioni nel pancreas e nelle ghiandole salivari, consistenti in perdita co-

(40) W. E. EHRLICH e J. SEIFTER, Arch. Path., 45, 239 (1948).

(41) H. SELYE, J. Clin. Endocrinol., 6, 117 (1946); Ann. Int. Med., 29, 403 (1948).

(42) E. JORPES, Acta med. Scandinav., 68, 253 (1928).

(43) J. N. DAVIDSON e C. WAYMOUTH, Biochem. J., 38, 39 (1944).

(44) W. C. SCHNEIDER e H. L. KLUG, Cancer Research, 6, 691 (1946).

(45) T. CASPERSSON, H. LANDSTRÖM-HYDÉN e L. AQUILONIUS, Chromosoma, 2, 111 (1941).

spicua di granuli di zimogeno e di materiale basofilo in genere, e nei casi più gravi in necrosi focali. E' particolarmente importante che alterazioni nelle stesse sedi e della stessa natura hanno potuto osservare anche in animali non sottoposti ad alcun trattamento preliminare e deceduti per polmonite o per altre affezioni acute, e nei quali i reperti istologici vanno interpretati e valutati nello stesso senso dei precedenti, giacchè è acquisito come le infezioni gravi costituiscano stimoli adeguati alla provocazione di una reazione di allarme.

Costatata così, tanto in condizioni spontanee come sperimentali, la partecipazione dell'apparato salivare alla sindrome generale di adattamento, gli autori suddetti hanno emesso l'ipotesi che nel determinismo della parotite post-operatoria e di quella che insorge in corso di malattie infettive intervenga una diminuzione della resistenza tissurale consecutiva all'istaurarsi di una reazione di allarme. E' cioè verosimile che alcune scialoadeniti dell'uomo siano ricollegabili geneticamente ad una sindrome di adattamento e in termini più ampi vadano considerate come l'espressione di una variata reattività dell'organismo in genere e delle ghiandole salivari in ispecie.

Dalla precedente rassegna risultano svariati gli argomenti clinici in base ai quali può venire fondatamente prospettata l'ipotesi che fenomeni di ipersensibilità abbiano a manifestarsi anche nell'ambito dell'apparato salivare.

Allo scopo fondamentale di stabilire l'eventuale substrato istomorfologico di una reazione iperergica in detta sede abbiamo intrapreso ricerche sulle ghiandole salivari dell'uomo e su quelle del cane, in condizioni di ipersensibilità spontanea nel primo caso, d'ipersensibilità provocata nel secondo.

Prima di riferire i risultati delle nostre indagini crediamo opportuno premettere un brevissimo cenno su alcune particolarità anatomiche e funzionali che interessano il soggetto da noi trattato.

L'apparato salivare nell'uomo ⁽⁴⁶⁾ è costituito dalle parotidi, le sottomascellari, le sottolinguali e dalle così dette ghiandole disseminate, rappresentate da acini diffusamente inclusi nella sottomucosa della cavità boccale ed in parte di quella faringea. In rapporto alla loro topografia queste ultime vengono distinte in labiali, geniene, linguali e palatine.

(46) Compendiato dai trattati: L. SZYMONOVICZ, Trattato di istologia e anatomia microscopica, Milano, F. Vallardi (1924); P. H. MITCHELL, A Textbook of general Physiology, New York, McGraw-Hill Book Co. (1938); A. BRANCA e J. VERNE, Précis d'histologie, Paris, Masson (1947).

Da un punto di vista morfologico sono ghiandole alveolari la parotide e la parte sierosa della sottomascellare, tubulari le ghiandole di von Ebner della base linguale, tubulo-alveolari le altre.

Nella costituzione delle ghiandole salivari entrano due tipi di cellule secretrici: sierose e mucose; seguendo Heidenhain si usa appunto distinguere ghiandole sierose, mucose e miste. Sono esclusivamente sierose la parotide e le ghiandole di von Ebner. Sono puramente mucose le ghiandole di Weber, situate sui bordi e alla radice della lingua e che si possono osservare anche sulla volta del palato e sulla faccia anteriore del velopendolo, in prossimità dei follicoli amigdalieni. Sono miste la sottomascellare, la sottolinguale, le geniene e la ghiandola di Nuhn, che si rinviene alla punta della lingua. Le ghiandole salivari faringee sono mucose, fuorchè quelle situate sulla faccia posteriore del velopendolo che hanno carattere sieroso.

Nelle ghiandole maggiori, a struttura tipicamente lobare, si distinguono: - un dotto escretore principale che sbocca nel cavo orale - i condotti salivari, a decorso dapprima interlobulare e che successivamente penetrano all'interno dei lobuli - i tratti intercalari - e infine i pezzi terminali che rappresentano i segmenti secernenti veri e propri, sebbene una funzione secretoria si assegni anche al sistema escretorio.

Ogni pezzo terminale, sia tubulare come alveolare, è rivestito da un epitelio cubico monostratificato, ed è delimitato verso l'esterno da una membrana propria, attorno alla quale si dispongono gli spazi linfatici e i capillari sanguigni. Presenta interesse tanto morfologico che funzionale un complesso di peculiarità anatomiche: - la diversa configurazione dell'epitelio parenchimale a seconda del tipo di secrezione (negli acini sierosi il lume è angusto ma ben marcato e i nuclei sono nettamente colorabili; i tubuli mucosi hanno cellule di volume maggiore delle precedenti e presentano un ampio spazio centrale non colorato, corrispondente al lume dilatato dalla mucina); - la presenza di elementi sierosi commisti ai mucosi (semilune di Giannuzzi interposte a crescente fra le cellule distese dalla mucina e la membrana basale); - la struttura dell'epitelio dei dotti escretori, differente ai vari livelli (pavimentoso nel dotto principale, cilindrico con la striatura di Heidenhain nei dotti interlobulari, cubico nei pezzi intercalari). Importanti sono anche le variazioni morfologiche in rapporto all'attività secernente, denunciata dalla presenza di numerosi granuli che durante il periodo di riposo infarciscono gli elementi citologici, mentre diminuiscono progressivamente dalla zona basale alla superficie libera fino a scomparire quando il secreto salivare incomincia a defluire. Corrispondentemente variano anche la visibilità dei nuclei, l'altezza dello strato epiteliale e l'ampiezza del lume degli acini.

L'apparato salivare nel cane (47) è costituito, secondo la classica descrizione di Ranvier, da due ghiandole sottomascellari, da due retrolinguali e da due ghiandole orbitarie, fornite tutte di un dotto che sbocca separatamente nel cavo orale. Non esistono ghiandole sottolinguali (fig. 1).

La sottomascellare, che per essere situata in prossimità dell'angolo della mandibola viene da alcuni denominata parotide (Szymonovicz), è voluminosa, a forma di castagna, multilobata, ravvolta da una capsula. La retrolinguale, ricoperta dai muscoli digastrico e miloioideo, ha la forma di un cono la cui base riposa sull'estremità anteriore della sottomascellare. I dotti escretori di entrambe decorrono appaiati sulla faccia profonda della mucosa orale, venendo a terminare sulla parte anteriore del pavimento della bocca.

La sottomascellare è ghiandola mucosa, con elementi sierosi disseminati a tipo semilune di Giannuzzi. La retrolinguale è ghiandola mista.

RICERCHE CONDOTTE SUL CANE

Con cortese e liberale consenso il prof. Domenico Marotta ci ha ospitati presso l'Istituto Superiore di Sanità e di ciò vivamente lo ringraziamo.

Abbiamo condotto le indagini su un gruppo di 8 cani in giovane età, presso a poco tutti della stessa taglia e il cui peso era compreso fra i 12 e i 14 kg.

Si è proceduto alla sensibilizzazione degli animali a mezzo di siero normale di cavallo iniettato per via intramuscolare; a distanza conveniente di tempo si è provocato lo scatenamento per via generale; si è cercato nel contempo di favorire l'urto antigene-anticorpo inoculando in alcuni casi del siero in prossimità della ghiandola salivare oppure nel lume del suo dotto escretore.

Nell'intento di accertare se le eventuali alterazioni istologiche fossero da imputare allo stabilirsi di uno stato di iperergia, in alcuni animali è stata praticata una biopsia ghiandolare prima di procedere al trattamento sensibilizzante, il che ci ha consentito di stabilire un preciso confronto con lo stesso tessuto al termine dell'esperimento.

Per l'intera durata delle ricerche gli animali sono stati tenuti a dieta completa e in condizioni di vita uniformi. La preparazione serica è apparsa costantemente ben sopportata; un transitorio stato di depressione è seguito in singole occasioni all'iniezione scatenante.

I frammenti di ghiandola per l'esame istologico sono stati prelevati in anestesia locale novocainica a distanza variabile dallo scatenamento

(47) Da: G. H. ROGER e L. BINET, *Traité de Physiologie normale et pathologique*, Tome II, Paris, Masson (1931).

e in alcuni casi, come si è detto, anche prima di iniziare la sensibilizzazione.

La dose, il ritmo e le vie di somministrazione del siero, l'epoca del prelevamento biptico, gli accorgimenti adottati per favorire la realizzazione dell'organo di shock sono variati da animale ad animale e vengono riferiti in dettaglio nell'esposizione che segue.

Cane n. 1. — Esperienza condotta secondo lo schema classico: sensibilizzazione per via endomuscolare, scatenamento per via endovenosa al termine della 3^a settimana. Biopsia ghiandolare all'inizio del trattamento; altra biopsia a 24 ore di distanza dall'iniezione scatenante.

- 1° giorno - biopsia della ghiandola sottomascellare (*preparato 1*);
- 2° giorno - 50 cm³ di siero endomuscolare;
- 3° giorno - 50 cm³ di siero endomuscolare;
- 21° giorno - 10 cm³ di siero endovena;
- 22° giorno - biopsia della ghiandola sottomascellare controlaterale (*preparato 2*).

Cane n. 2. — Procedimento generale identico a quello seguito per cane n. 1. Allo scopo di esercitare un richiamo, cioè di favorire l'urto antigene-anticorpo, si pratica inoltre l'iniezione di una piccola quantità di siero nel sottocutaneo della regione sottomascellare, con una precedenza di 24 ore sullo scatenamento per via endovenosa.

- 1° giorno - biopsia della ghiandola sottomascellare (*preparato 3*);
- 2° giorno - 50 cm³ di siero endomuscolare;
- 3° giorno - 50 cm³ di siero endomuscolare;
- 21° giorno - 2 cm³ di siero sottocute nella regione sottomascellare controlaterale;
- 22° giorno - 10 cm³ di siero endovena;
- 23° giorno - biopsia della ghiandola sottomascellare controlaterale (*preparato 4*).

Cane n. 3. — Preparazione per via intramuscolare, scatenamento per via endovenosa al termine della 3^a settimana come nei cani precedenti. A scopo di richiamo si pratica, in precedenza della scatenante, l'inoculazione di una piccola quantità di siero nel lume del dotto salivare.

- 1° giorno - 50 cm³ di siero endomuscolare;
- 2° giorno - 50 cm³ di siero endomuscolare;
- 3° giorno - 50 cm³ di siero endomuscolare;
- 20° giorno - inoculazione di 0,50 cm³ di siero nel lume del dotto salivare;
- 21° giorno - 10 cm³ di siero endovena;
- 22° giorno - biopsia della ghiandola sottomascellare (*preparato 5*).

Cane n. 4. — Preparazione serica più intensa e prolungata che nei cani precedenti. Scatenamento al termine della 4^a settimana previa inocu-

lazione di siero nel dotto escretore di una delle sottomascellari. Biopsia di entrambe le ghiandole sottomascellari a 24 ore dalla scatenante.

- 1° giorno - 50 cm³ di siero endomuscolare;
- 3° giorno - 50 cm³ di siero endomuscolare;
- 6° giorno - 50 cm³ di siero endomuscolare;
- 9° giorno - 50 cm³ di siero endomuscolare;
- 26° giorno - 0,50 cm³ di siero nel dotto escretore di una delle ghiandole sottomascellari;
- 27° giorno - 10 cm³ di siero endovena;
- 28° giorno - biopsia della sottomascellare trattata per via endocanalicolare (*preparato 6*);
- biopsia della sottomascellare non trattata per via endocanalicolare (*preparato 7*).

Cane n. 5. — Preparazione serica per via intramuscolare a dosi medie; scatenamento al termine della 3^a settimana mediante inoculazione di siero nel lume del dotto salivare. Biopsia ghiandolare a 24 ore di distanza.

- 1° giorno - 50 cm³ di siero endomuscolare;
- 2° giorno - 50 cm³ di siero endomuscolare;
- 21° giorno - 1 cm³ di siero nel lume del dotto salivare;
- 22° giorno - biopsia della ghiandola sottomascellare corrispondente (*preparato 8*).

Cane n. 6. — Sensibilizzazione serica prolungata con iniezioni endomuscolari distanziate; scatenamento endovena al termine della 3^a settimana; biopsia ghiandolare a 24 ore dall'iniezione scatenante. Ulteriore trattamento serico per via intramuscolare; nuovo scatenamento per via endovenosa al termine della 6^a settimana, previa inoculazione di siero nel dotto escretore della seconda ghiandola sottomascellare. Biopsia di entrambe le sottomascellari a 48 ore di distanza dall'ultimo scatenamento.

- 1° giorno - 50 cm³ di siero endomuscolare;
- 6° giorno - 50 cm³ di siero endomuscolare;
- 12° giorno - 50 cm³ di siero endomuscolare;
- 21° giorno - 10 cm³ di siero endovena;
- 22° giorno - biopsia della sottomascellare (*preparato 9*);
- 24° giorno - 50 cm³ di siero endomuscolare;
- 30° giorno - 50 cm³ di siero endomuscolare;
- 41° giorno - 0,50 cm³ di siero nel dotto escretore dell'altra sottomascellare;
- 42° giorno - 10 cm³ di siero endovena;
- 44° giorno - biopsia della ghiandola sottomascellare trattata per via canalicolare (*preparato 10*);
- biopsia della ghiandola sottomascellare non trattata per via canalicolare e già parzialmente resecata in 22^a giornata (*preparato 11*).

Cane n. 7. — Sensibilizzazione serica prolungata con iniezioni distanziate come nel cane n. 6; biopsia ghiandolare al termine della 3^a settimana, tralasciando l'inoculazione di siero endovena. Scatenamento per via endoperitoneale al termine della 5^a settimana, previa inoculazione di siero nel dotto escretore della seconda ghiandola sottomascellare. Biopsia di entrambe le ghiandole sottomascellari a 24 ore di distanza dall'iniezione scatenante.

- 1° giorno - 50 cm³ di siero endomuscolare;
- 6° giorno - 50 cm³ di siero endomuscolare;
- 12° giorno - 50 cm³ di siero endomuscolare;
- 21° giorno - biopsia della sottomascellare (*preparato 12*);
- 34° giorno - 0,50 cm³ di siero nel dotto della 2^a sottomascellare;
- 35° giorno - 20 cm³ di siero endoperitoneale;
- 36° giorno - biopsia della ghiandola sottomascellare trattata per via endocanalicolare (*preparato 13*);
 - biopsia della ghiandola sottomascellare non trattata per via endocanalicolare e già parzialmente resecata in 21^a giornata (*preparato 14*).

Cane n. 8. — Preparazione serica a dosi ravvicinate. Scatenamento per via endovenosa alla fine della 3^a settimana, preceduto da inoculazione di siero nel cellulare del pavimento della bocca come trattamento di richiamo. Biopsia della ghiandola retrolinguale a 36 ore dall'iniezione scatenante.

- 1° giorno - 50 cm³ di siero endomuscolare;
- 2° giorno - 50 cm³ di siero endomuscolare;
- 3° giorno - 50 cm³ di siero endomuscolare;
- 20° giorno - 1 cm³ di siero per infiltrazione nel pavimento della bocca;
- 21° giorno - 10 cm³ di siero endovena;
- 23° giorno - biopsia della ghiandola retrolinguale (*preparato 15*).

REPERTI ISTOLOGICI

(colorazione con ematossilina-eosina e col Mallory)

Preparato 1. — Tessuto ghiandolare normale. Il disegno acinoso appare finemente tratteggiato; i limiti fra le singole cellule corrispondono a una sottile linea basofila; tra acino e acino sono interposti i sepimenti connettivali nei quali si scorgono i capillari e qua e là i dotti escretori (figg. 2 e 3).

Preparato 2. — Gli acini appaiono dilatati in modo diffuso e uniforme per un processo di imbibizione sierosa dell'epitelio ghiandolare con diradamento dei granuli citoplasmatici; in alcune zone la struttura aci-

nosa è deformata dalla presenza di numerosi e irregolari vacuoli. Una tumefazione di modico grado si nota a carico dell'epitelio dei dotti. Non si mettono in evidenza alterazioni di tipo infiltrativo. Normale l'aspetto dei vasi.

Preparato 3. — Gli acini ghiandolari, il connettivo interacinoso, i dotti e i vasi mostrano una struttura del tutto normale (fig. 4).

Preparato 4. — Il parenchima è costituito da acini ampiamente rigonfi e il connettivo interacinoso è ridotto a sottili sepimenti. I citoplasmi del parenchima ghiandolare hanno un aspetto pulverulento cui dà particolare risalto la colorazione con l'eosina. In taluni dotti l'epitelio è sensibilmente tumefatto. Non si riscontrano alterazioni a carattere reattivo o infiltrativo (figg. 5 e 6).

Preparato 5. — La struttura ghiandolare è alterata in modo omogeneo da un processo di imbibizione sierosa denunciato dal rigonfiamento e talora dalla vacuolizzazione delle cellule acinose. Il connettivo risulta assottigliato fra gli acini espansi. Anche le cellule dei dotti appaiono rigonfie e con limiti indistinti; in talune zone il lume dei canalicoli è occupato da accumuli di nuclei, espressione probabile di una proliferazione riparativa da parte dell'epitelio (figg. 7 e 8).

Preparato 6. — Accanto a singoli acini di aspetto normale, in cui le strutture citoplasmatiche sono ricche di granuli opachi fittamente addensati, se ne rinvencono altri dilatati con struttura cellulare iperluminosa e granuli diradati. In altre cellule si osserva un processo di vacuolizzazione più o meno diffuso, con nucleo spinto verso la periferia. I segni di «lobulite sierosa» e di «lobulite vacuolare» si trovano variamente commisti e prevalgono l'uno sull'altro a seconda delle diverse zone. Le alterazioni del parenchima appaiono in taluni distretti particolarmente intense, fino allo sconvolgimento e alla distruzione completa di interi gruppi acinosi. Il connettivo si ritrova talvolta diradato da un processo di edema che ne dissocia le fibrille, talaltra appare compresso fra gli acini espansi. Si rintraccia negli interstizi fra acino e acino qualche cellula connettivale in mitosi; i fenomeni proliferativi risultano comunque poco frequenti e contenuti entro limiti modesti. L'epitelio dei dotti partecipa al processo che colpisce la compagine del parenchima e appare edematoso in vario grado a seconda dei distretti esaminati (figg. 9, 10 e 11).

Preparato 7. — L'estensione degli acini risulta maggiore della norma per aumento di volume delle cellule ghiandolari. Il connettivo interacinoso appare compresso, con qualche capillare ectasico. Un modico edema si osserva a carico dell'epitelio dei dotti. Nessuna alterazione nucleare è dimostrabile sia nel parenchima che nei canalicoli (fig. 12).

Preparato 8. — In taluni acini si osserva un modico grado di imbibizione sierosa a carico delle cellule ghiandolari che appaiono aumentate

di volume con scarsi granuli. Nessuna alterazione a carico dei canalicoli. Alcuni vasi sono congesti.

Preparato 9. — Acini ghiandolari omogeneamente dilatati e rigonfi; il citoplasma dell'epitelio è cosparso di un rado pulviscolo leggermente eosinofilo. In talune zone le cellule appaiono frammentate e con limiti fra loro indistinti. Epitelio dei dotti edematoso e in parte dissociato (fig. 13).

Preparato 10. — Rigonfiamento diffuso delle cellule ghiandolari con perdita della struttura granulare e scarsa affinità per l'eosina. Connettivo assottigliato dalla compressione. Edema dell'epitelio tubulare (fig. 14).

Preparato 11. — Il tessuto ghiandolare presenta una notevole riduzione delle strutture acinose nei confronti del connettivo interstiziale che appare uniformemente aumentato di spessore. In luogo dei sottili sepimenti normalmente interposti fra gli acini si osservano spessi tralci di collagene ricchi di fibroblasti e con qualche fibrocito; è un connettivo giovane variamente infiltrato da polinucleati neutrofili. Gli acini ghiandolari compaiono isolati e di dimensioni diverse. Si ha in complesso il reperto di una flogosi interstiziale in fase di proliferazione connettivale.

Preparato 12. — Epitelio ghiandolare diffusamente chiaro; i citoplasmi hanno l'aspetto di un sottile reticolo granulare. La dilatazione degli acini non ha in questo caso l'entità osservata negli altri ed è ancora chiaramente riconoscibile la struttura del connettivo. Nessuna alterazione a carico dei dotti e dei vasi.

Preparato 13. — Notevole e diffusa alterazione della struttura ghiandolare: gli acini sono dilatati con cellule prive di granuli e limiti non riconoscibili. Sepimenti connettivali assottigliati; in qualche zona si osservano lacune plasmorragiche che si insinuano fra i singoli acini. Marcata dilatazione dei dotti che si rinvengono ricolmi di secreto (figg. 15 e 16).

Preparato 14. — Cellule acinose diffusamente tumefatte, di aspetto chiaro e talora a limiti indistinti. Alcuni dotti sono dilatati e ri pieni di secreto. Connettivo interstiziale e vasi di aspetto normale (fig. 17).

Preparato 15. — Struttura ghiandolare alterata in modo circoscritto per imbibizione edematosa e dilatazione di gruppi di acini. In corrispondenza di alcuni di questi sono scomparsi i confini intercellulari e l'acino appare come un'unica chiazza di colorito chiaro. Tali alterazioni zonali contrastano con aree di aspetto del tutto normale. Nulla a carico dei vasi e del connettivo interlobulare (fig. 18).

In tema di alterazioni provocate sperimentalmente nell'ambito della ghiandola sottomascellare del cane, accanto ai quadri microscopici sopra riferiti abbiamo avuto occasione di osservare modificazioni anche dell'aspetto macroscopico.

In condizioni normali la ghiandola ora detta si rintraccia situata profondamente nei tessuti del collo, ricoperta dal muscolo pellicciaio, al punto di confluenza di due tronchi venosi e come compresa entro le branche divaricate di un compasso. Dopo l'incisione della capsula connettivale la superficie ghiandolare appare di configurazione pianeggiante, con aspetto opaco, colorito grigio-biancastro e consistenza duro elastica (fig. 19 dalla fotografia di un cane controllo).

Incidendo la capsula a 24 ore di distanza dallo shock serico la ghiandola tumefatta sporge sui piani circostanti e appare rilucente, di colorito rosso intenso o rosso vivo, di consistenza molle e facilmente friabile (fig. 20 dalla fotografia del cane n. 6, dopo scatenamento per via canalicolare ed endovenosa).

I risultati delle indagini istologiche permettono di formulare le seguenti conclusioni.

Sottoponendo il cane a un trattamento sensibilizzante col dispositivo classico dell'anafilassi serica si provoca costantemente l'insorgenza di alterazioni nell'ambito delle ghiandole salivari. Le modificazioni strutturali di maggiore rilievo si osservano a carico degli acini ghiandolari, che di regola risultano ingranditi in modo pressochè uniforme. Nel caso più semplice si tratta di un aumento di volume che è morfologicamente paragonabile a un atteggiamento di iperfunzione ghiandolare: la struttura delle singole cellule è conservata, sono riconoscibili i limiti fra elemento e elemento, nell'ambito dei citoplasmi è particolarmente evidente un processo omogeneo di imbibizione sierosa con marcato diradamento dei granuli. In altri casi si tratta di alterazioni più caratteristiche e di maggiore intensità: all'espansione dell'acino ghiandolare si accompagna un danno spiccato a carico dei singoli elementi, che non sono più chiaramente definibili nella loro individualità per scomparsa dei confini fra cellula e cellula; gli acini sembrano allora corrispondere a un unico ammasso di protoplasma irregolarmente rarefatto.

In talune ghiandole si osserva, soprattutto in quelle dove le alterazioni risultano più marcate, una modificazione strutturale rappresentata dalla comparsa di vacuoli ora minutissimi, ora di dimensioni maggiori, che conferiscono al tessuto un caratteristico aspetto spugnoso, ravvicinabile a quello della degenerazione vacuolare.

Segni di sofferenza nucleare non sono stati costatati in nessun caso.

Il connettivo interacinoso appare di solito assottigliato e compresso da parte degli acini rigonfi; solo in alcune ghiandole si osservano modificazioni in rapporto a uno stato di edema più o meno diffuso, con dissociazione della normale struttura fibrillare del connettivo stesso. Nel solo cane n. 4 (preparato 6) fu osservata qualche cellula in mitosi. I fenomeni infiltrativi fanno costantemente difetto.

Assai frequente è il riscontro di una più o meno marcata dilatazione dei dotti ghiandolari, in rapporto a un processo di imbibizione sierosa a carico dell'epitelio e ad un accumulo di secreto nel lume dei dotti stessi.

Normale è di regola l'aspetto dei vasi, se si eccettui talora una modesta congestione. Non sono stati osservati fenomeni emorragici.

Un quadro istologico del tutto sovrapponibile è stato rilevato tanto in corrispondenza della ghiandola sottomascellare come della retrolinguale, alla quale ultima sono state dedicate le ricerche relative al cane n. 8.

A parte va considerato il reperto istologico del cane n. 6 (preparato 11) che dimostrò la presenza di una flogosi interstiziale in fase proliferativa. E' possibile immaginare trattarsi dell'esito di una precedente fase di flogosi sierosa, sebbene questa interpretazione appaia poco probabile giacchè alterazioni consimili non si sono riscontrate nella ghiandola controlaterale prelevata in epoca identica. Tenendo conto che la ghiandola fibrotica era stata in precedenza resecata a scopo di biopsia è forse più verosimile riconoscere nella proliferazione del connettivo interstiziale una sequela del trauma chirurgico pregresso. Va comunque notato che anche nel cane n. 7 furono eseguite due biopsie distanziate sulla stessa ghiandola, senza che l'ultimo riscontro istologico dimostrasse la presenza di alterazioni del tipo ora discusso.

Se si istituisce un raffronto fra il quadro anatomopatologico e la tecnica impiegata negli esperimenti si costata l'esistenza di un notevole parallelismo fra intensità delle alterazioni istomorfologiche osservate nei singoli casi e le particolarità degli accorgimenti escogitati.

Si osserva infatti che nell'animale preparato per via parenterale la lobulite sierosa provocabile col dispositivo tradizionale dello scatenamento per via endovenosa (cane n. 1 - preparato 2) risulta di entità di poco maggiore allorchè si cerca di favorire la realizzazione dell'organo di shock inoculando il siero nel sottocutaneo della regione corrispondente (cane n. 2 - preparato 4). Alterazioni istologiche sensibilmente più evidenti si ottengono suscitando un richiamo locale con l'introduzione di siero nel lume del dotto salivare (cane n. 3 - preparato 5; cane n. 6 - preparato 10; cane n. 7 - preparato 14). Un quadro di lobulite sierosa assai più ricco ed espressivo è stato osservato intensificando e prolungando il trattamento serico preparante (cane n. 4 - preparato 6; cane n. 6 - preparato 9). All'opposto lo scatenamento a mezzo della sola inoculazione di siero nel dotto ghiandolare dà una risposta istologica di entità modesta (cane n. 5 - preparato 8).

Una reazione ghiandolare intensa si osserva anche se si ritarda l'epoca dello scatenamento abbinando la via canalicolare e l'endovenosa (cane n. 6 - preparato 10). Una reazione ghiandolare attenuata si ottiene

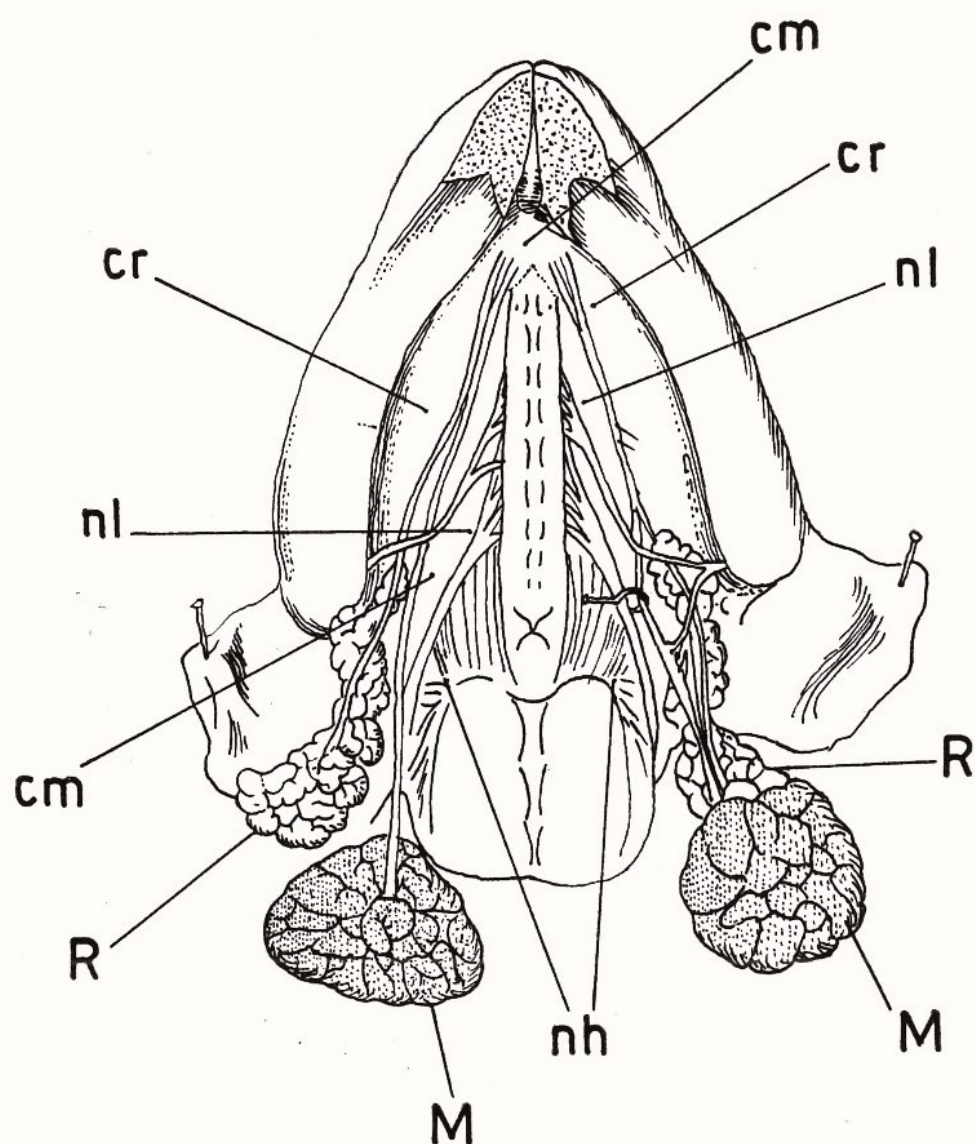


Fig. 1 - Rappresentazione semischematica dell'apparato salivare del cane (imitata da Ranvier).

- M - ghiandola salivare sottomascellare.
- R - ghiandola salivare retrolinguale.
- cm - dotto escretore della sottomascellare.
- cr - dotto escretore della retrolinguale.
- nl - nervo linguale.
- nh - nervo ipoglosso.

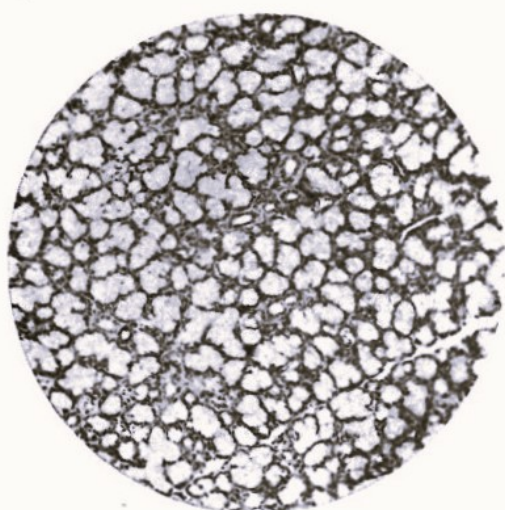


Fig. 2 - Ghiandola salivare sottomascellare del cane n. 1 prima del trattamento sensibilizzante.

Aspetto del tessuto normale a piccolo ingrandimento.

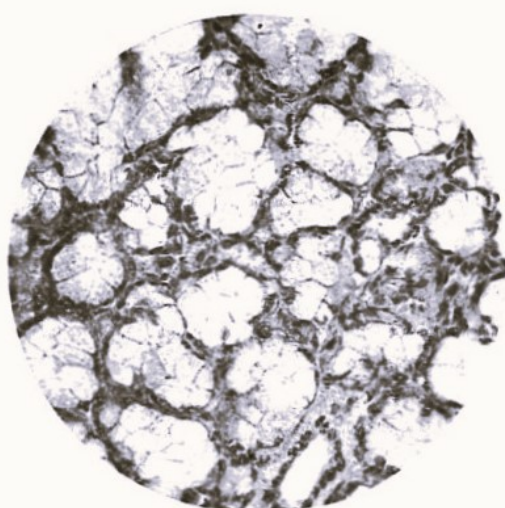


Fig. 3 - Dettaglio della figura precedente.

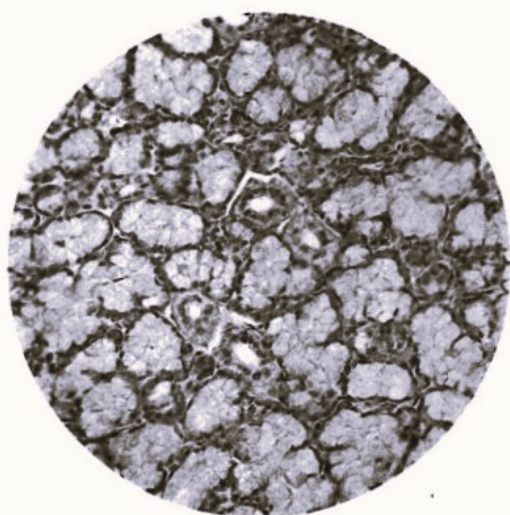


Fig. 4 - Ghiandola salivare sottomascellare del cane n. 2 prima del trattamento sensibilizzante.

Aspetto del tessuto normale a medio ingrandimento.

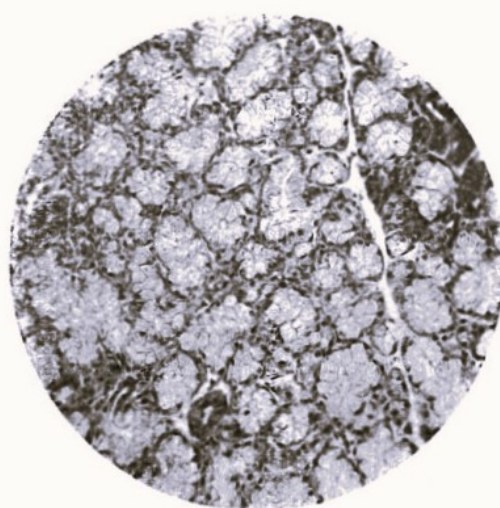


Fig. 5 - Ghiandola sottomascellare del cane n. 2 dopo scatenamento sottocutaneo locale e per via endovenosa.

Epitelio di aspetto rigonfio e con struttura in parte alterata.

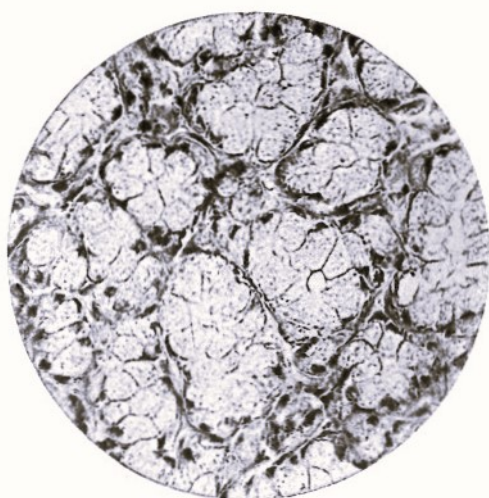


Fig. 6 - Dettaglio della figura precedente.

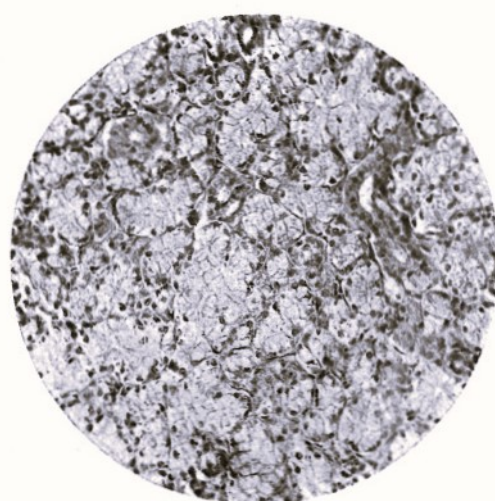


Fig. 7 - Ghiandola sottomascellare del cane n. 3 dopo scatenamento per via canalicolare e endovenosa.

Tumefazione generalizzata degli acini con assottigliamento dei sepimenti connettivali interstiziali.

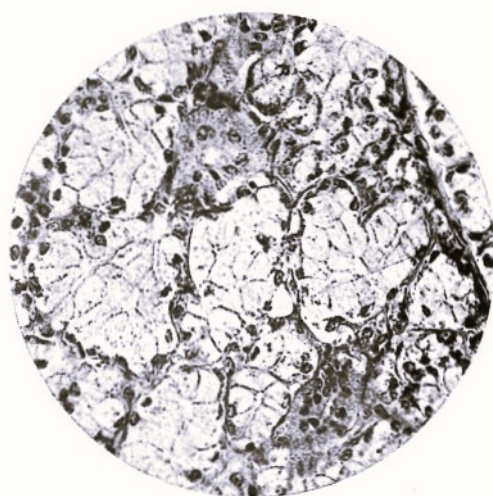


Fig. 8 - Dettaglio della figura precedente.

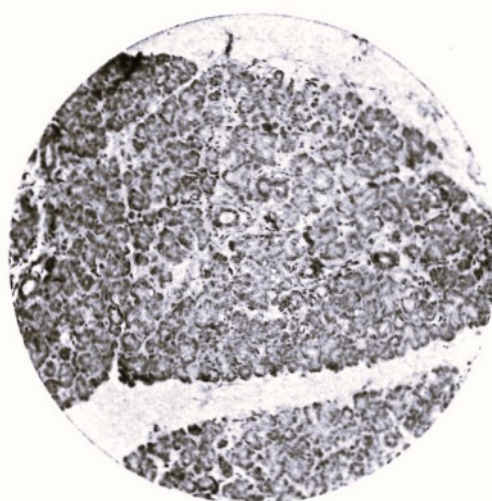


Fig. 9 - Ghiandola sottomascellare del cane n. 4 dopo scatenamento per via canalicolare e endovenosa.

Il disegno ghiandolare appare alterato già a piccolo ingrandimento.

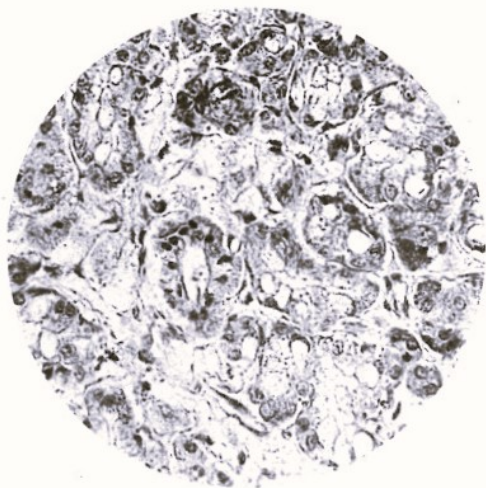


Fig. 10 - Dettaglio della figura precedente. Il processo di imbibizione sierosa che ha colpito gli acini si accompagna a spiccata vacuolizzazione delle cellule epiteliali. È visibile anche un edema del connettivo interacinoso e dell'epitelio dei dotti.

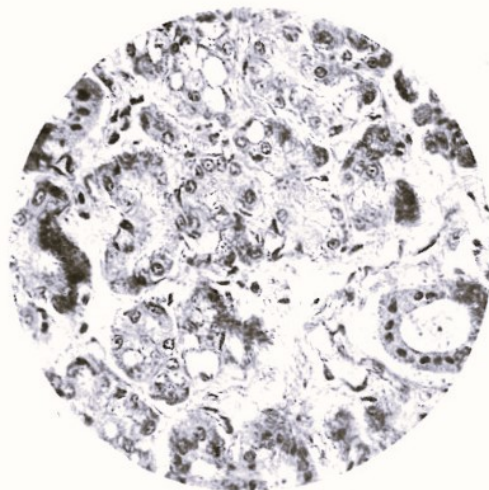


Fig. 11 - Altro dettaglio della fig. 9. Epitelio ghiandolare rigonfio e vacuolizzato; connettivo edematoso; notevole dilatazione di alcuni canalicoli.

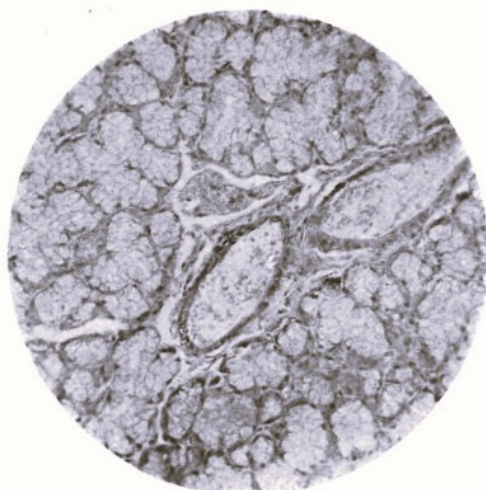


Fig. 12 - Ghiandola sottomascellare del cane n. 4 dopo scatenamento per via endovenosa. Discreto stato di edema degli acini; assottigliamento da compressione del connettivo interstiziale. Capillari sanguigni ectasici.

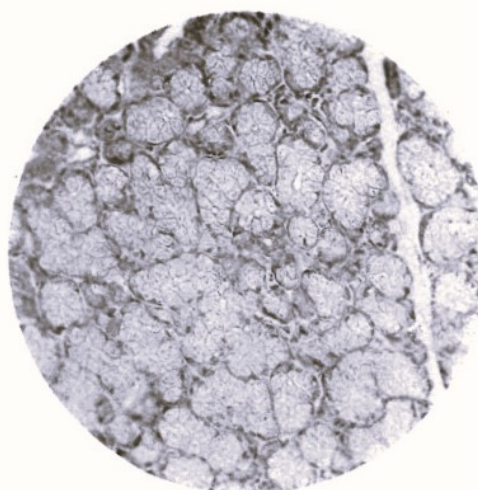


Fig. 13 - Ghiandola sottomascellare del cane n. 6 dopo scatenamento per via endovenosa. Acini ghiandolari omogeneamente dilatati e rigonfi; in talune zone le cellule epiteliali appaiono frammentate e con limiti fra loro indistinti.

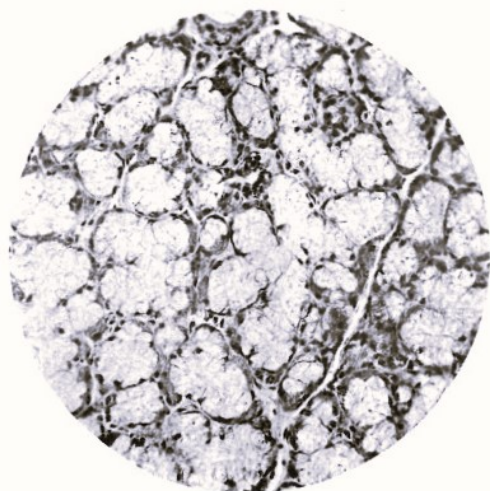


Fig. 14 - Ghiandola sottomascellare del cane n. 6 dopo sensibilizzazione prolungata e scatenamento per via canalicolare e endovenosa.

Rigonfiamento diffuso delle cellule ghiandolari.

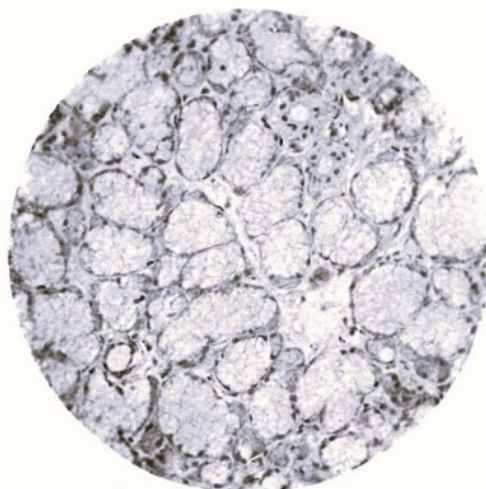


Fig. 15 - Ghiandola sottomascellare del cane n. 7 dopo sensibilizzazione prolungata e scatenamento per via canalicolare e endoperitoneale. Diffusa alterazione della struttura ghiandolare: gli acini appaiono dilatati e in alcune zone i confini intercellulari non risultano più riconoscibili.

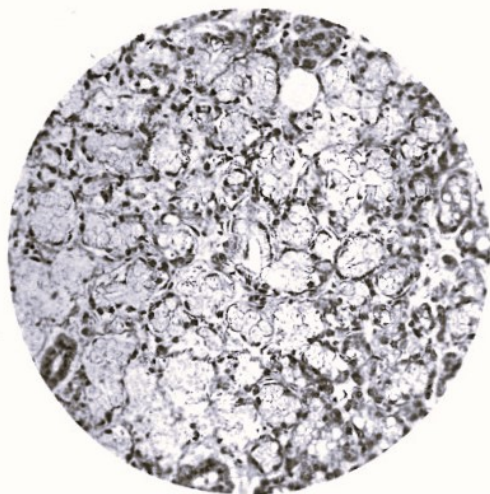


Fig. 16 - Altro campo del preparato precedente in cui sono visibili alterazioni strutturali anche più marcate con parziale distruzione di alcuni gruppi di acini.

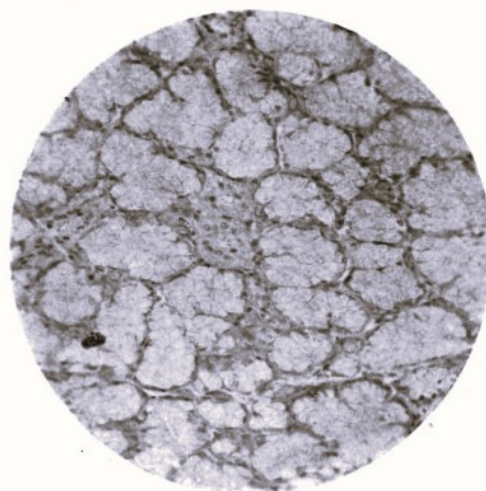


Fig. 17 - Ghiandola sottomascellare del cane n. 7 dopo sensibilizzazione prolungata e scatenamento per via peritoneale. Cellule acinose diffusamente tumefatte, di aspetto chiaro e talora a limiti indistinti.

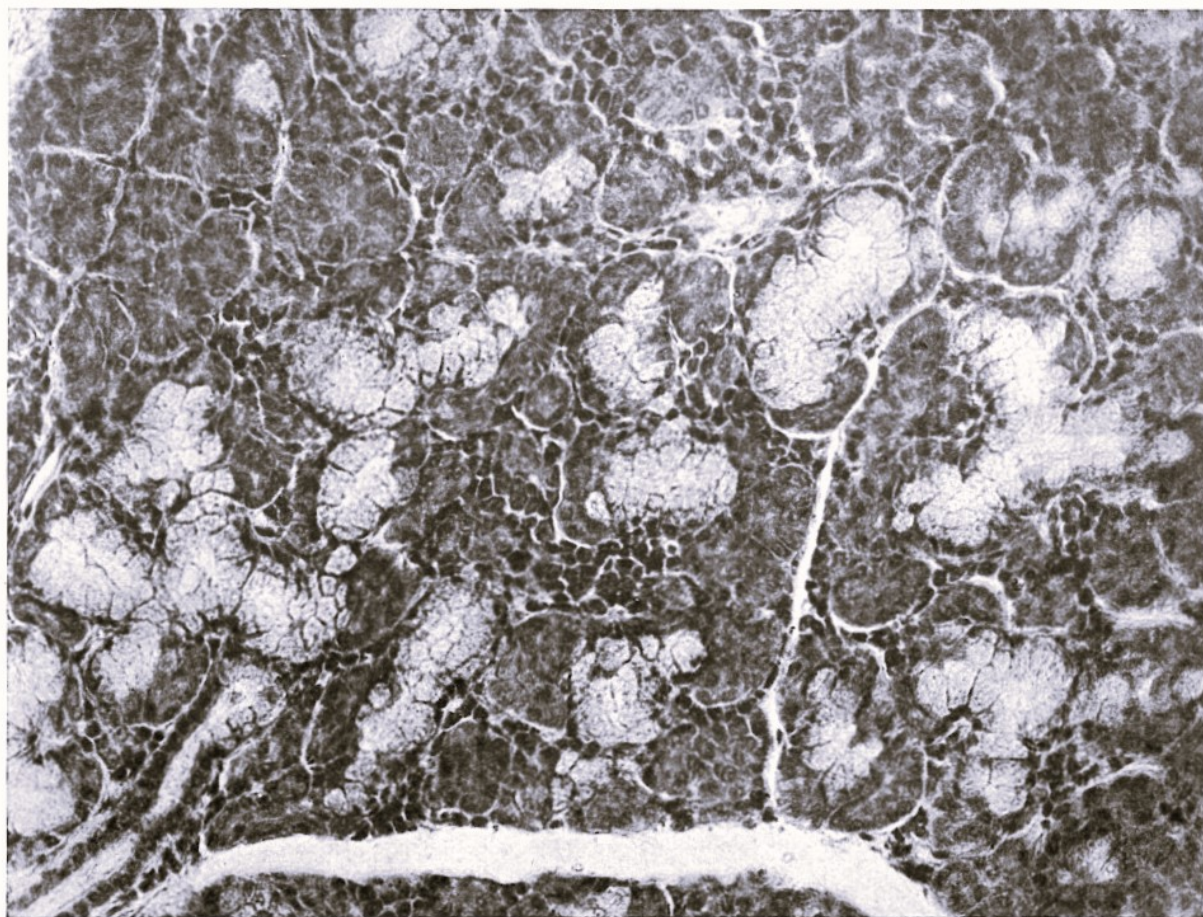


Fig. 18 - Ghiandola salivare retrolinguale del cane n. 8 dopo scatenamento per via generale e locale.

Le alterazioni si sono rese manifeste solo in alcuni distretti, dove la struttura ghiandolare appare alterata in modo circoscritto per imbibizione edematosa e dilatazione di alcuni gruppi di acini.



Fig. 19 - Aspetto macroscopico della ghiandola salivare sottomascellare del cane in condizioni normali.



Fig. 20 - Aspetto tumido e rilucente della ghiandola salivare sottomascellare nel cane n. 6 dopo scatenamento per via canalicolare e endovenosa.

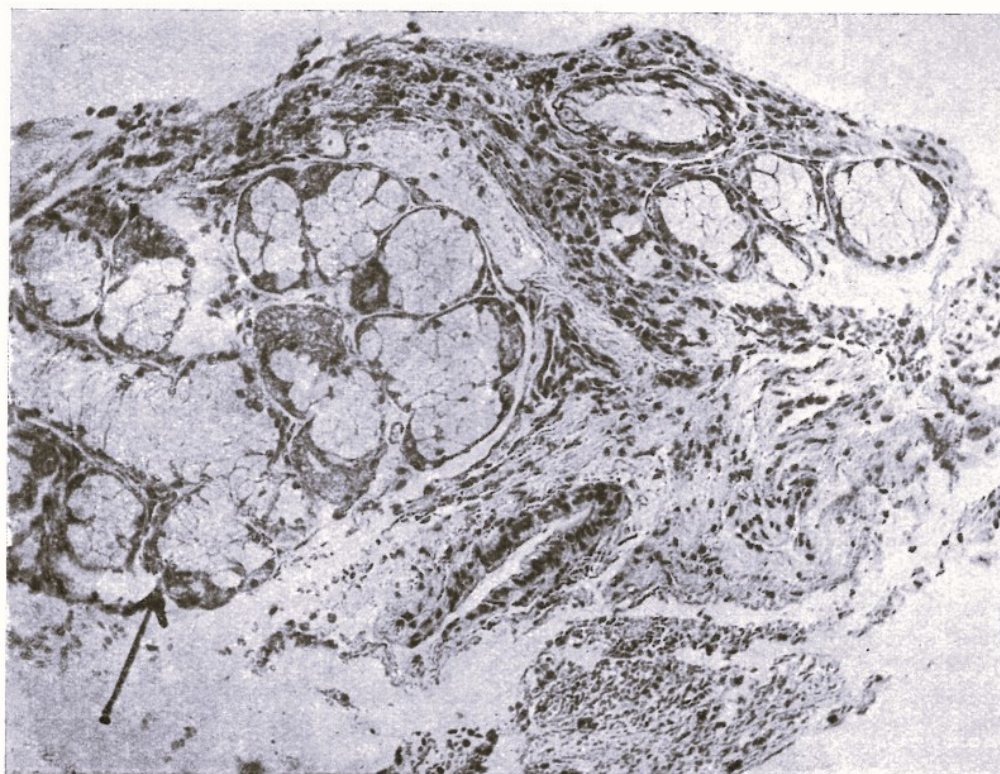


Fig. 21 - Ghiandola salivare mucosa umana, prelevata in vicinanza dell'arcata palatina in un soggetto con orticaria recidivante. Gli acini ghiandolari appaiono ovunque dilatati. Il gruppo acinoso indicato dalla freccia si presenta intensamente rigonfio; il normale disegno a mosaico è scomparso giacché non sono più riconoscibili i limiti fra cellula e cellula. Il connettivo interposto fra gli acini è modicamente edematoso.

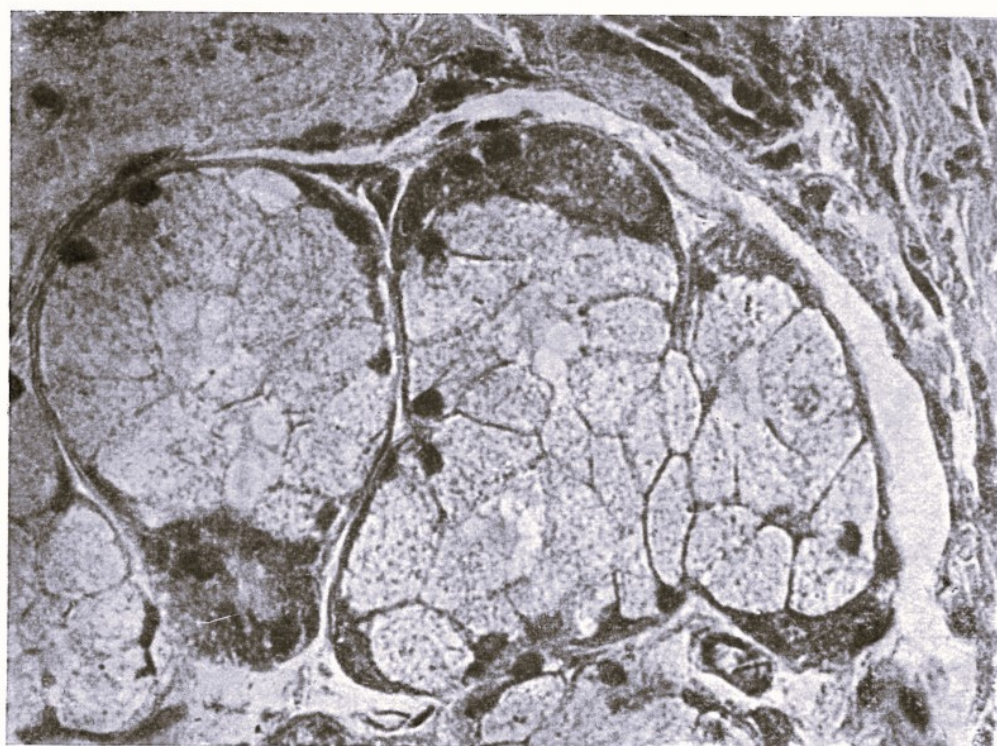


Fig. 22 - Dettaglio della figura precedente. Acini ghiandolari turgidi, con parete connettivale tesa e assottigliata. Le singole cellule sono aumentate di volume, con protoplasma rischiarato e granuli diradati.

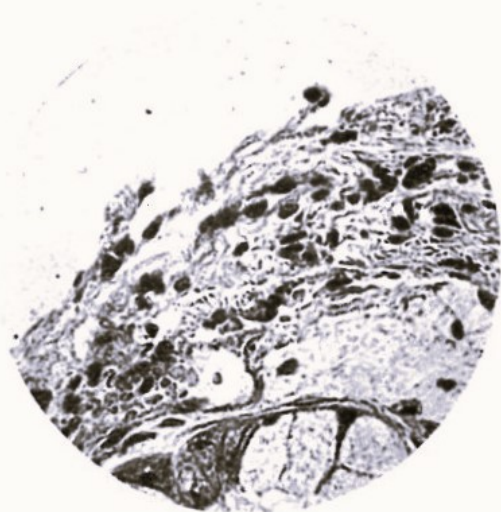


Fig. 23 - Altro dettaglio della figura 21. In prossimità di un acino ghiandolare rigonfio si osserva il connettivo diffusamente imbibito da un intenso processo di edema.

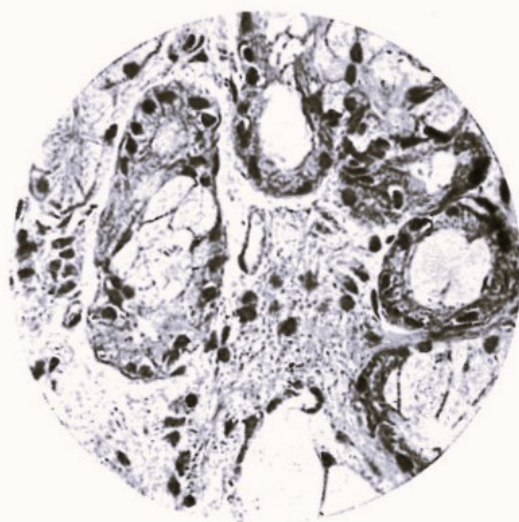


Fig. 24 - Un altro campo del preparato di cui alla fig. 21. Gli acini sono irregolarmente rigonfi, il connettivo è notevolmente edematoso. Fra le cellule che infiltrano la zona centrale si riconoscono numerosi eosinofili.

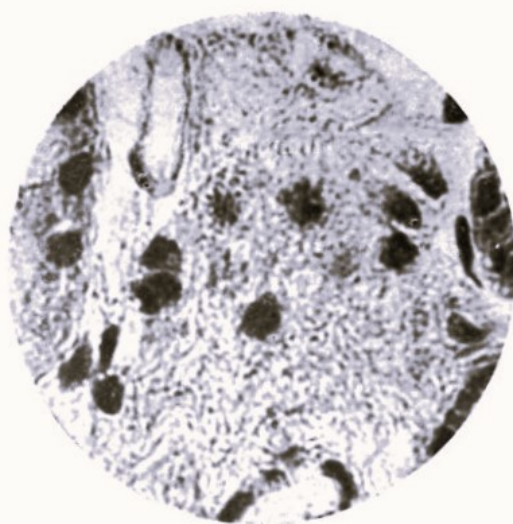


Fig. 25 - Dettaglio della figura precedente. Nel connettivo edematoso spicca con chiara evidenza un gruppo di cellule eosinofile.

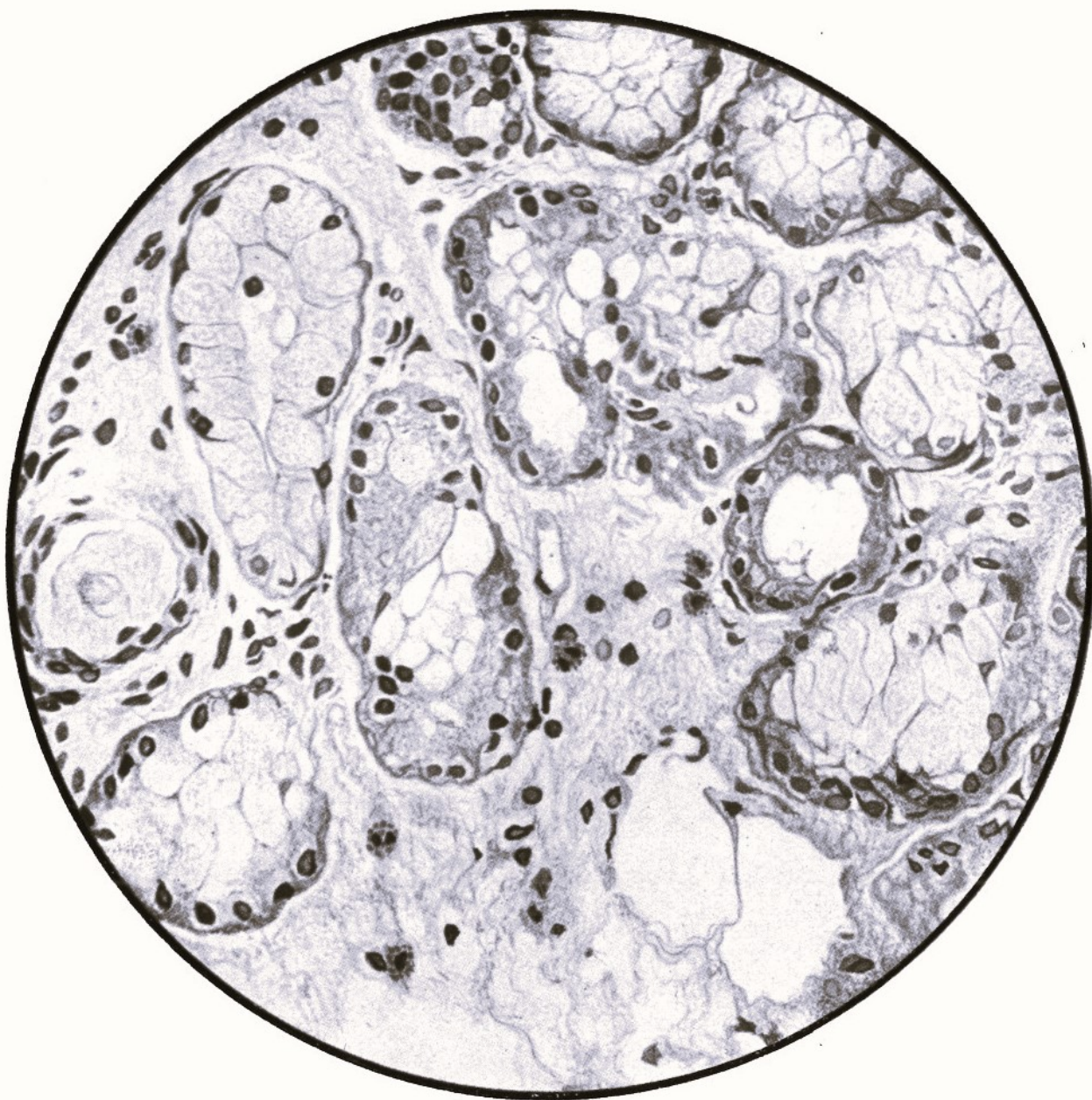


Fig. 26 - Ghiandola salivare mucosa umana, prelevata in un soggetto con orticaria recidivante (riproduzione a colori del campo microscopico di cui alle figg. 24 e 25).

L'epitelio degli acini ghiandolari è rigonfio, in alcune zone in misura rilevante, con scomparsa dei normali limiti fra cellula e cellula. Connettivo interacinoso diffusamente imbibito e riccamente infiltrato da cellule eosinofile.

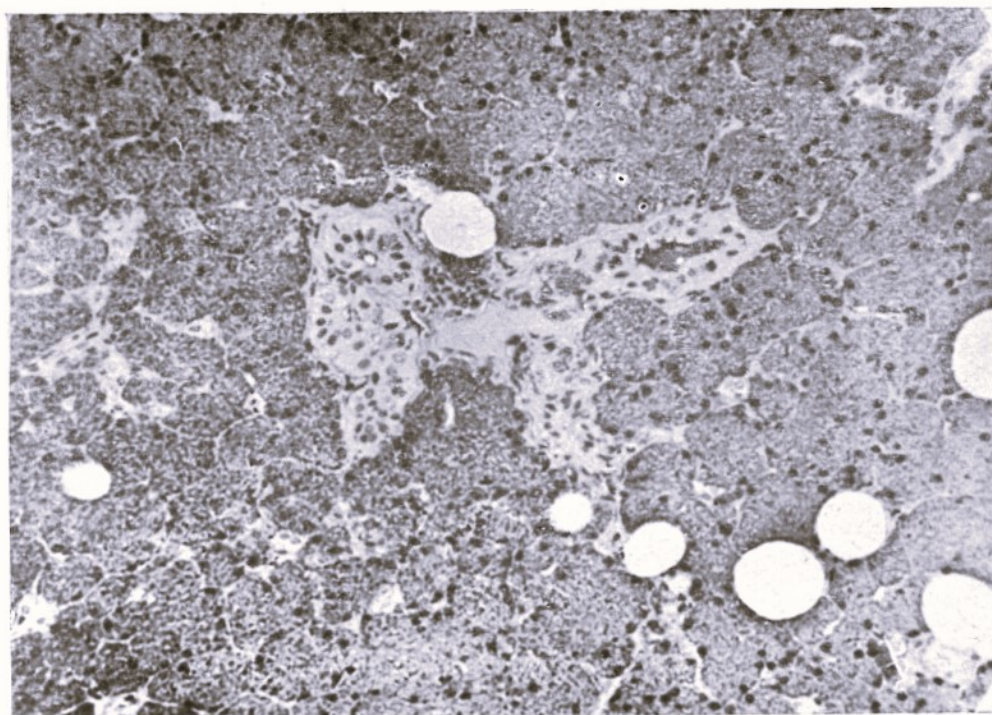


Fig. 27 - Aspetto del tessuto parotideo in un soggetto con distrofia muscolare progressiva tipo Erb con tumefazione bilaterale delle ghiandole parotidi. La struttura degli acini non presenta alterazioni degne di nota. Al centro del preparato è visibile un'area di colorito chiaro nella quale sono riconoscibili un vaso sanguigno e alcuni dotti ghiandolari. Il connettivo appare variamente infiltrato.

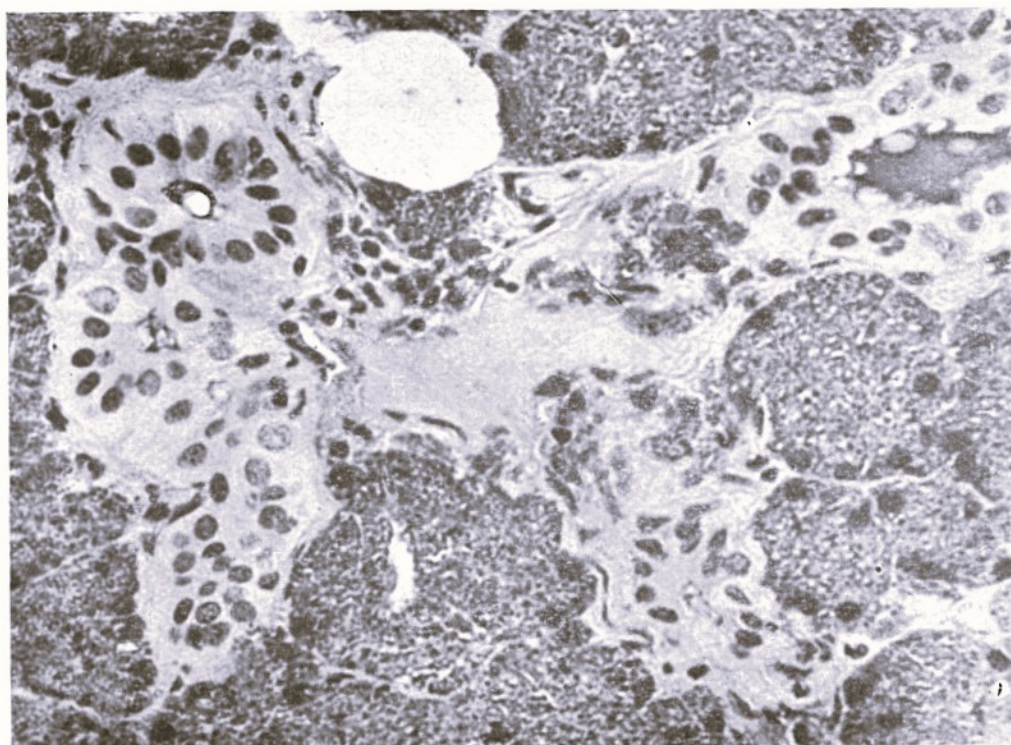


Fig. 28 - Dettaglio della figura precedente. Il vaso sanguigno è occupato esclusivamente da plasma; il connettivo è riccamente infiltrato da elementi di tipo linfomonocitoide.

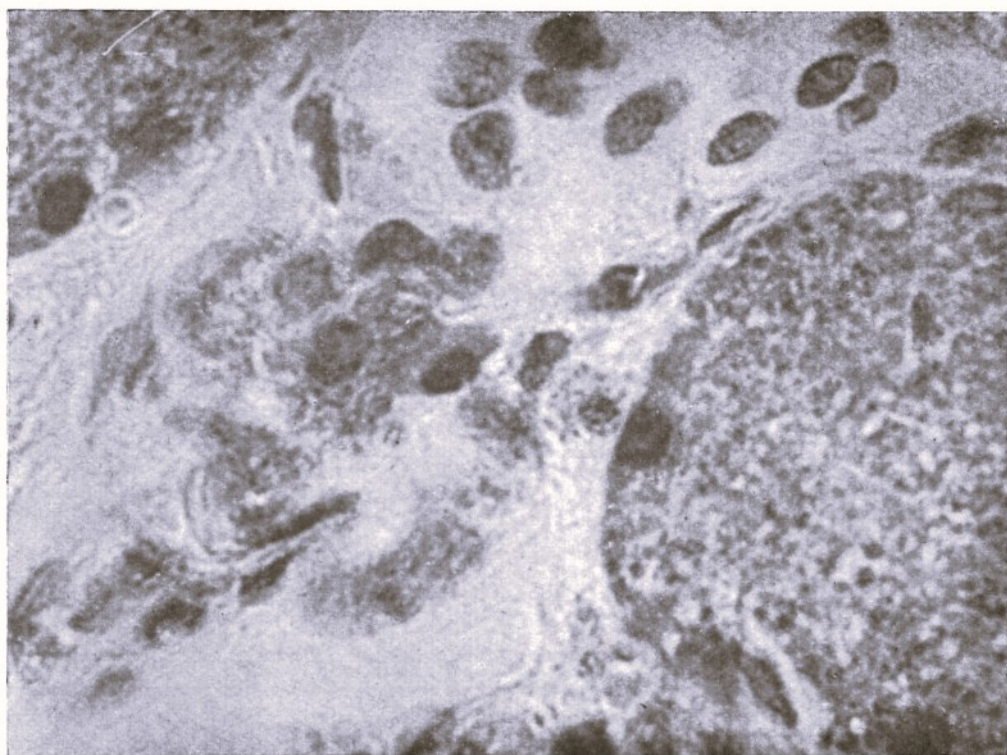


Fig. 29 - Altro dettaglio della fig. 27 a ingrandimento ancora maggiore.
Si riconoscono fra le cellule che infiltrano il connettivo alcuni elementi eosinofili.

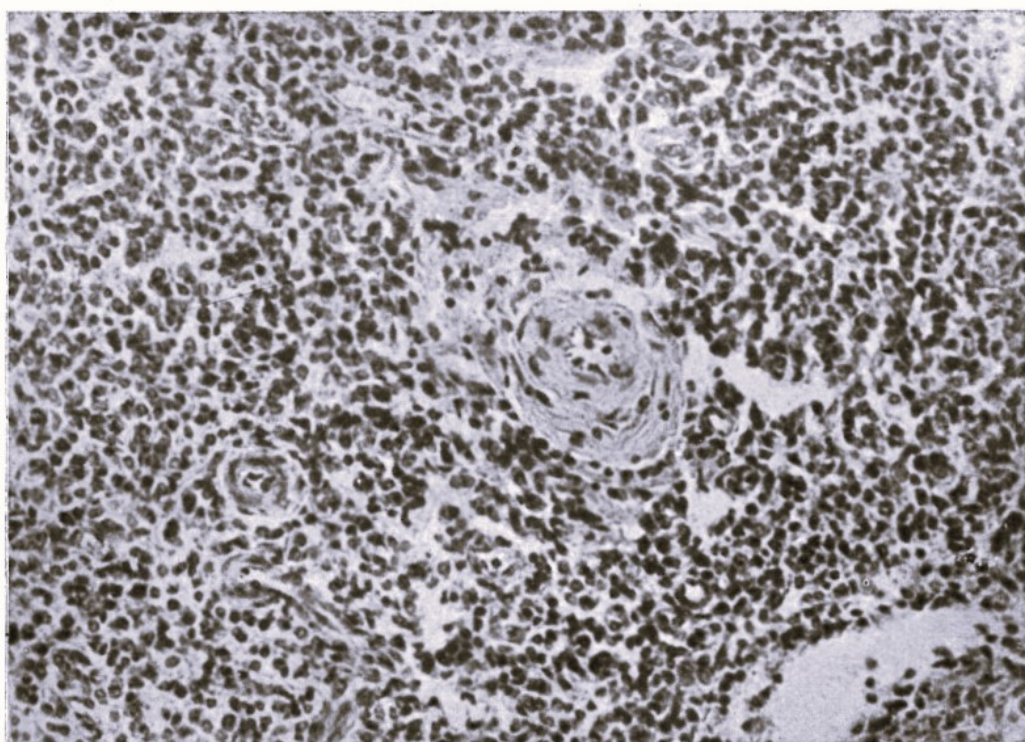


Fig. 30 - Tessuto tonsillare in una sindrome di Sjögren.

Nel parenchima linfoide si osserva una discreta reazione fibroblastica, accentuata particolarmente attorno al vaso centrale le cui pareti appaiono ispessite.

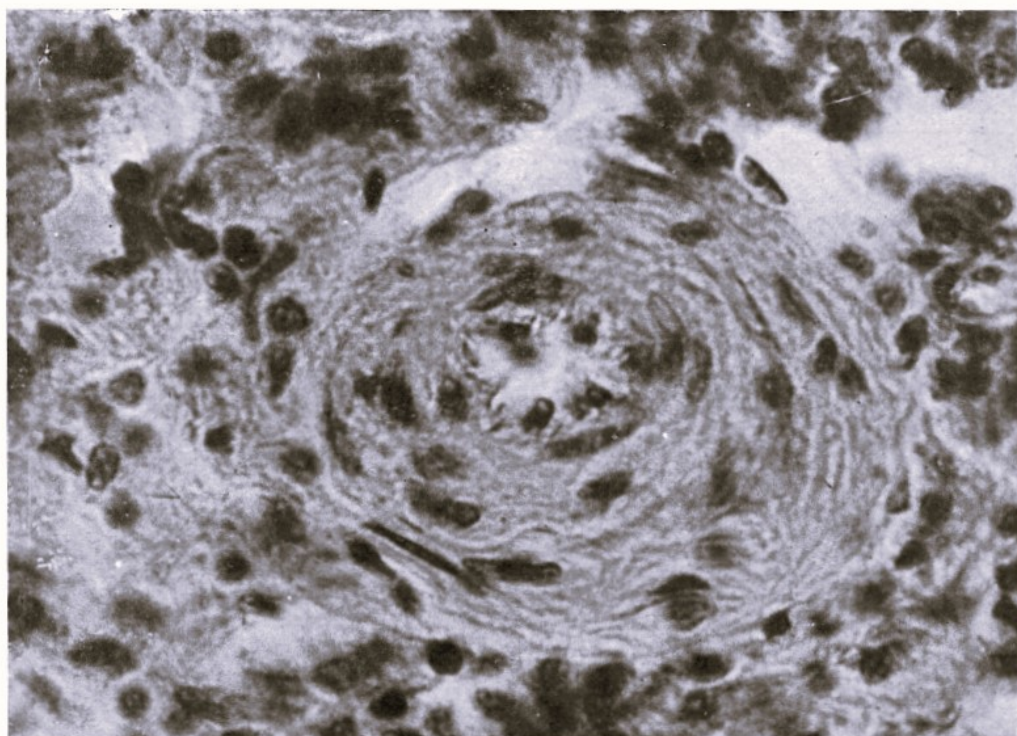


Fig. 31 - Dettaglio della figura precedente.

La parete del vaso appare aumentata di spessore per la presenza di numerose fibre collagene alle quali sono frammisti alcuni fibroblasti.

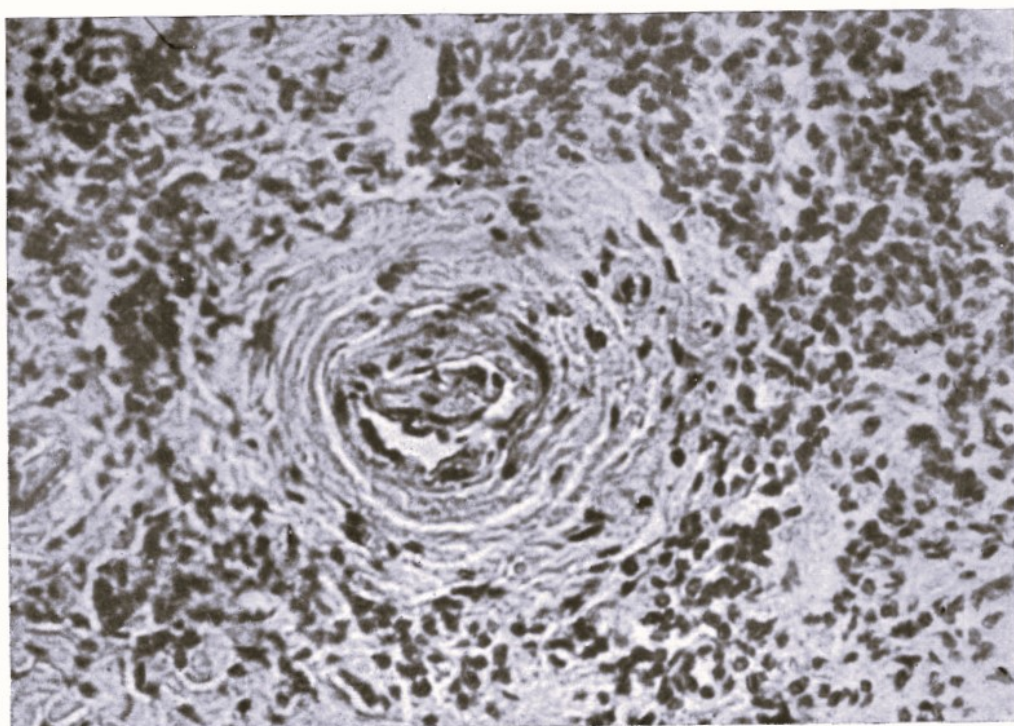


Fig. 32 - Tonsilla nel Sjögren.

Altro vaso con le pareti circondate da un manicotto di fibre collagene e col lume occupato da una formazione polipoide di origine intimale.

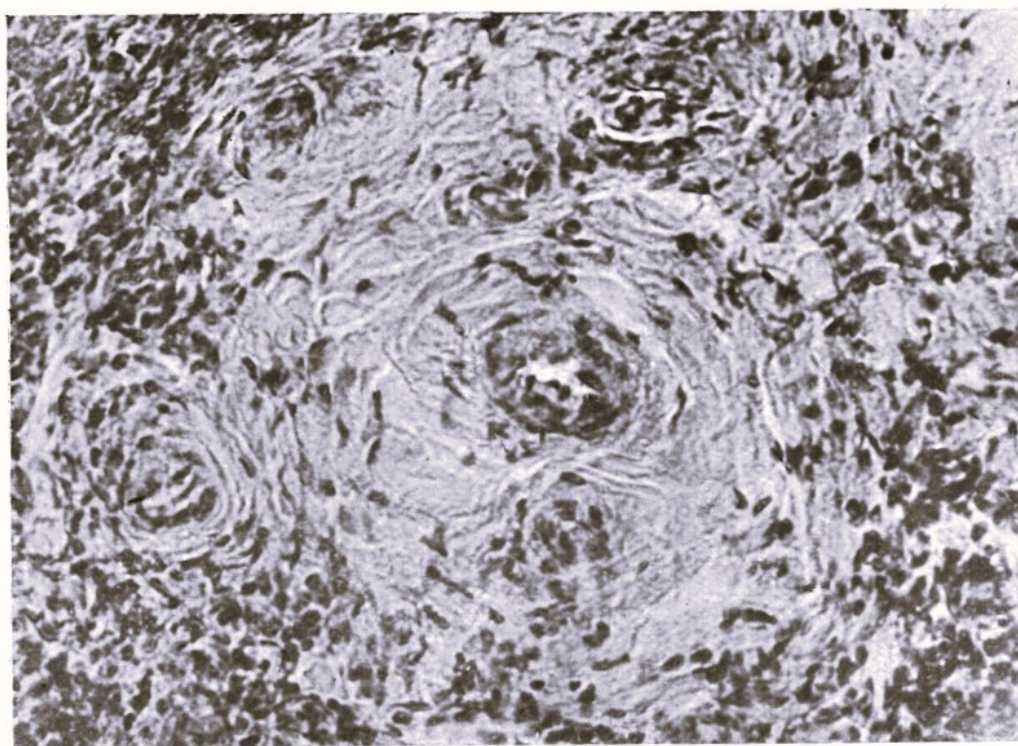


Fig. 33 - Tonsilla nel Sjögren.

Gruppo di vasi circondati da uno spesso manicotto di fibre collagene.

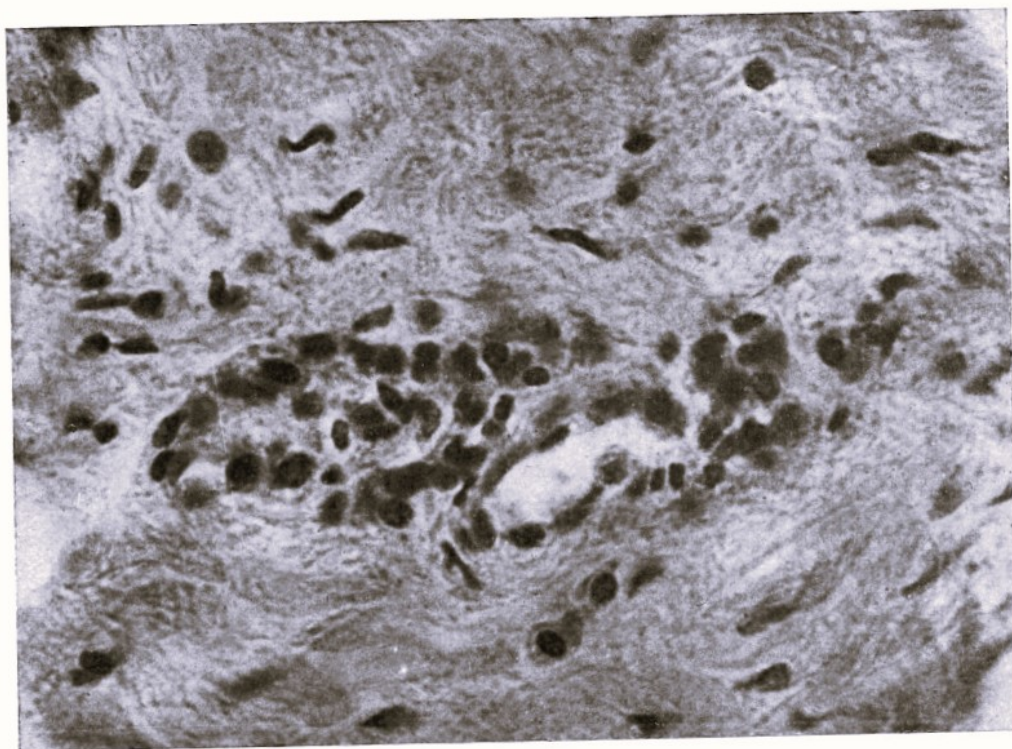


Fig. 34 - Tonsilla nel Sjögren.

Piccolo vaso del connettivo capsulare circondato da tralci grossolani di collagene. Nell'avventizia si scorge un addensamento di cellule di tipo linfocitoide e plasmaticario.

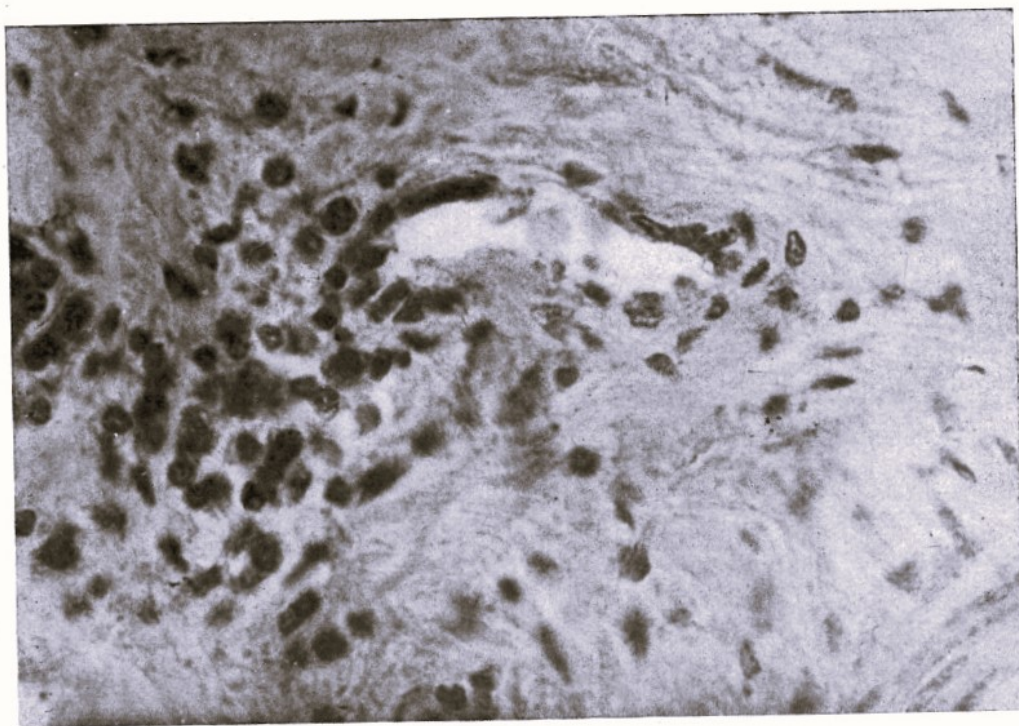


Fig. 35 - Tonsilla nel Sjögren.

Altro vaso del connettivo capsulare con addensamento nodulare in prossimità dell'avventizia. Gli elementi che costituiscono il nodulo sono in prevalenza plasmacellule.

con la sola sensibilizzazione parenterale e tralasciando lo scatenamento per via endovenosa (cane n. 7 - preparato 12). Una reazione evidente ma non intensa segue allo scatenamento per via endoperitoneale (cane n. 7 - preparato 14); è invece assai più marcata se in precedenza dell'inoculazione per la via ora detta si istituisce un richiamo per via canalicolare (cane n. 7 - preparato 13).

Assai dimostrativa infine, ma a distribuzione nettamente zonale, è risultata la lobulite sierosa osservata nell'ambito della ghiandola retro-linguale, dopo scatenamento locale per infiltrazione del pavimento boccale e insieme generale per via endovenosa (cane n. 8 - preparato 15).

Non abbiamo in nessun caso osservato particolari disparità nei caratteri delle lesioni istologiche in rapporto al fatto che la biopsia veniva praticata a distanza di 24, 36 o 48 ore dallo scatenamento.

RICERCHE CONDOTTE SULL'UOMO

In un soggetto di 21 anni affetto da orticaria cronica e in periodo di grave e diffusa riaccensione dell'eruzione cutanea è stata praticata una biopsia della mucosa faringea in corrispondenza del pilastro palatino posteriore. L'indagine microscopica ha fatto constatare che nel frammento prelevato erano presenti alcuni acini salivari di tipo mucoso, che si era cioè avuta la ventura di cogliere un gruppo di ghiandole di Weber, le quali, come è stato più sopra ricordato, si rinvenivano elettivamente nella sede ora detta.

L'esame istologico del tessuto ghiandolare ha permesso i seguenti rilievi (vedi le figg. 21, 22, 23, 24, 25 e la tavola a colori fig. 26 eseguita a cura dell'Istituto Superiore di Sanità).

Mentre alcuni acini hanno l'aspetto che normalmente si riscontra in condizioni di quiescenza funzionale, ve ne sono di alterati in varia guisa e in varia misura. Singoli lobuli appaiono uniformemente tumefatti per un processo di semplice imbibizione sierosa dell'epitelio. In altri si è prodotto un rigonfiamento assai più marcato che ne ha sovvertito la normale struttura, e gli elementi cellulari si ritrovano fra loro fusi con spiccato diradamento del citoplasma oppure con formazione di vacuoli ampi e irregolari. Segni di sofferenza si rinvengono anche nel connettivo interacinoso che solo in alcune zone appare normale, mentre in prevalenza risulta colpito da un edema di notevole intensità e disseminato di cellule eosinofile. Un discreto stato di congestione si osserva a carico dei vasi.

CONSIDERAZIONI

Come è stato riferito all'inizio del presente lavoro si rintracciano nella letteratura medica alcune osservazioni che per quanto sparse, frammentarie e spesso interpretate in modo poco adeguato, permettono di pro-

spettare in base a criteri puramente clinici l'esistenza di scialoadeniti acute, espressione probabile di uno stato di variata reattività.

Contro il riconoscimento di tale entità nosologica poteva fino ad oggi muoversi l'appunto della mancanza di una documentazione decisiva nei riguardi del comportamento seguito dagli organi salivari di fronte alla provocazione di una crisi iperergica sperimentale (*).

Al fine di fornire una simile documentazione si è sembrato appropriato procedere col dispositivo dell'anafilassi serica, il cui impiego è implicitamente esente da obiezioni teoriche, proponendoci di stabilire se le alterazioni strutturali eventualmente riscontrate nell'ambito delle ghiandole salivari presentassero formali somiglianze con le note morfologiche che caratterizzano la flogosi iperergica.

Abbiamo già avuto occasione di ricordare ^(1-b) che secondo patologi autorevoli (Klinge, Klemperer, Redaelli) i dati forniti dall'indagine istologica non sono sufficienti a far definire come allergico un processo infiammatorio e che tale definizione è legittimata soltanto dal concorso dei dati clinici e di quelli sperimentali. Per quanto riguarda le nostre ricerche l'aver ottemperato alle condizioni ora dette ci offre la possibilità di fornire un'interpretazione sicura dei risultati conseguiti.

Relativamente alle indagini condotte sul cane tali risultati possono così venire in breve riepilogati.

Sottoponendo gli animali a un trattamento serico secondo le molteplici modalità già riferite in dettaglio, si osserva costantemente, sia nell'ambito della ghiandola sottomascellare come della retrolinguale, l'insorgenza di una scialoadenite acuta coi caratteri distintivi della flogosi sierosa. Si tratta di un processo reattivo che si esprime fondamentalmente in corrispondenza dell'epitelio ghiandolare attraverso il rigonfiamento e l'imbibizione plasmatica delle cellule ghiandolari stesse; fenomeno questo che nei casi più dimostrativi dà origine a un quadro di vacuolizzazione intracellulare diffusa, mentre in condizioni estreme le modificazioni istologiche culminano nello sconvolgimento o nella distruzione completa degli acini. Il connettivo interacinoso non mostra segni evidenti di sofferenza, se si eccettui un marcato assottigliamento da compressione per opera delle strutture ghiandolari distese; in singoli casi esso risulta colpito da un modico grado di edema.

L'imbibizione sierosa che caratterizza le reazioni scialoadenitiche si rende evidente anche macroscopicamente per l'aspetto turgido e rilucente

(*) L'unica eccezione riguarda una comunicazione in lingua russa segnalata dal QUARTERLY CUMULATIVE INDEX MEDICUS, della quale non abbiamo avuto la possibilità di prendere visione diretta e che ci limitiamo a riportare nell'esatta posizione bibliografica: VAYS S. I., Anaphylactic reaction in the salivary glands of dogs. Bulletin Eksperimental'noy Biologii i Meditsiny, Moskva, 18, 30-33 (1944).

che acquista la ghiandola, come appare dalla riproduzione fotografica della fig. 20 nei confronti di una ghiandola normale (fig. 19).

All'esatta comprensione del meccanismo genetico che attraverso l'intervento dello shock da anafilassi serica condiziona la comparsa di una lobulite sierosa coi caratteri ora detti giova un brevissimo richiamo d'ordine biologico, come pure giova prendere in considerazione le peculiarità istologiche del parenchima salivare.

Va riconosciuta all'istamina la capacità di dare origine ad una serie di fenomeni, quali contrazione dei muscoli lisci, iperemia, iperattività ghiandolare, proliferazione connettivale con eosinofilia. Ma l'effetto morfologico e funzionale che consegue alla liberazione di sostanze istaminiche o istaminosimili varia in rapporto alle particolarità strutturali dell'organo in corrispondenza del quale la reazione fra antigene e anticorpo stimola la produzione di ormoni locali. L'apparato salivare è in grandissima prevalenza costituito dagli acini ghiandolari, mentre al connettivo interacinoso corrisponde soltanto una quota minima della massa totale. Pertanto la risultante organica dell'avvenuta liberazione di istamina in loco sarà principalmente legata alla stimolazione esercitata da quest'ultima sulla funzione ghiandolare specifica. Di qui un quadro morfologico ravvicinabile a quello di un parenchima in iperattività secretoria pei casi di grado lieve; mentre pei casi con risultati più severi le cellule epiteliali appaiono gravemente danneggiate dal sovraccarico edemigeno che consegue allo stimolo istaminico. L'esiguità o l'assenza della reazione connettivale può essere a nostro avviso attribuita al limitato sviluppo del tessuto interacinoso; anche se convenga formulare la riserva che un'indagine microscopica ulteriore possa eventualmente svelare l'esistenza di fenomeni reattivi tardivi, è verosimile che questi abbiano a risultare di scarso rilievo tanto per la quota infiltrativa che per quella proliferativa (*).

Le ricerche condotte sull'uomo si riferiscono allo studio istologico di una ghiandola salivare mucosa prelevata in un soggetto che presentava un'eruzione diffusa di orticaria recidivante, nel quale cioè era da ammettere la presenza di una tipica modificazione delle attitudini reattive. In questo caso l'indagine è riuscita particolarmente dimostrativa in quanto ha messo in evidenza, accanto al rigonfiamento sieroso e talora al sovvertimento strutturale dell'epitelio acinoso, una ricca e diffusa infiltrazione di elementi eosinofili nel connettivo interstiziale.

Riassumendo ci è stato possibile raggiungere la dimostrazione che in adeguate condizioni di patologia sperimentale e spontanea può addive-

(*) Sui caratteri della flogosi iperergica sperimentale in corrispondenza degli epitelii ghiandolari vedi anche Klinge in: BERGER e HANSEN, Allergie, Leipzig, Thieme (1940).

nirsi alla costituzione di un organo di shock in corrispondenza dell'apparato salivare.

Riteniamo legittimo, in forza di quanto abbiamo osservato nell'animale, l'adozione del termine di parotite allergica, oppure, con intendimento più estensivo, di scialoadenite allergica sperimentale.

Pensiamo inoltre, e questo principalmente in grazia dei dati forniti dall'indagine condotta sull'uomo, che sia possibile applicare i concetti così scaturiti all'interpretazione genetica di alcuni aspetti che in patologia umana non hanno finora trovato un'interpretazione sicura appunto per la mancanza di basi isto-morfologiche sufficientemente documentate. In altri termini le reazioni parotidiche di cui si è fatto cenno all'inizio e per le quali soltanto un criterio clinico di analogia consentiva di prospettare la possibile genesi allergico-iperergica, viste alla luce delle maggiori conoscenze attuali possono con ben più saldo fondamento e quindi con maggiore verosimiglianza venire inquadrare fra le manifestazioni di ipersensibilità o per meglio dire fra quelle altrimenti note come l'espressione di una variata reattività tissurale.

E' ovvio come il trasporto in campo clinico dei criteri scaturiti da un risultato sperimentale sia consentito solamente allorchè si proceda con prudenza e con ogni possibile riserva; nondimeno ci sembra che detti criteri abbinati con quelli desunti dall'osservazione diretta del malato, contribuiscano efficacemente a persuadere dell'esattezza della tesi proposta. Tale ragionamento può valere per le manifestazioni di tipo flogistico-flussionario che si rilevano nell'ambito delle ghiandole salivari in genere e della parotide in ispecie, tanto nel corso di allergopatie vere e proprie, cioè delle affezioni originate da un'ipersensibilità congenita o acquisita verso particolari allergeni (asma, orticaria, dermatiti atopiche), quanto in occasione di malattie allergizzanti, vale a dire dei processi infettivi nei quali l'affermarsi delle difese organiche procede attraverso la progressiva variazione delle capacità reattive (polmonite, tifo, brucellosi, esantemi infantili, ecc.). Sul piano di queste ultime ci sembra particolarmente dimostrativo l'impegno più o meno fugace delle parotidi che può riscontrarsi in malati di febbre reumatica, od anche, come ha segnalato Lunedei (48), di artrite reumatoide.

La concezione etiogenetica di parotite allergica potrà dunque tanto più facilmente raggiungere una dimostrazione persuasiva se ad un tempo coi criteri sperimentali troveranno una giusta applicazione quelli di ordine clinico. Ciò significa che accanto all'acquisizione del possibile riscontro di una flogosi sierosa in sede di ghiandola salivare, va considerato sotto una luce appropriata anche il tipico complesso dei sintomi i quali ne consentono il ravvicinamento in senso biologico ad una crisi

(48) A. LUNEDI, Comunicazione all'Accademia medica di Roma del 24 maggio 1947.

anafilattica, donde l'utilità di ogni ulteriore contributo di precisazione clinica. Senza che qui risulti necessario discuterne i particolari aspetti torniamo a ripetere come l'impegno parotideo sia in effetti caratterizzato dall'insorgenza brusca, dal decorso di tipo flussionario, dalla frequente bilateralità, dalla mancanza di suppurazione, dal rapido regresso, dal pronto recupero dell'attività funzionale, e infine dal consenso reattivo da parte delle strutture linfoidi che come la milza, i linfonodi e le tonsille mostrano quell'attitudine alla risposta sincrona che si trova efficacemente espressa nel termine di «risuonatori» (Lucherini).

Non va a questo proposito dimenticato come alcune affezioni delle ghiandole salivari siano strettamente paragonabili a quei processi morbososi di tipo necrotico-gangrenoso, caratterizzati dall'insorgenza improvvisa e dal decorso tempestoso, i quali colpiscono in maniera tipica la tonsilla e l'appendice e le cui note cliniche permettono di concepire un'analogia col fenomeno sperimentale di Arthus. Intendiamo riferirci ad alcune forme di parotite post-operatoria e alla così detta angina di Ludwig, la quale ultima viene modernamente intesa come un flemmone del cellulare lasso del pavimento boccale [Reitano (⁴⁹)], secondo i più a partenza dalla ghiandola salivare sottomascellare [Beattie e Dickson (⁵⁰)].

Molti elementi concorrono dunque al riconoscimento in patologia di un'entità nosologica cui spetta la denominazione di *parotite allergica*.

Può apparire poco appropriato limitare il riferimento alla sola parotite quando si è dato per dimostrato che l'intero apparato salivare si comporta solidalmente nelle sue manifestazioni reattive. Ma giacchè la obbiettività più comune ed espressiva si compendia nella ghiandola suddetta, il termine sopra proposto ci sembra preferibile a quello quanto meno più corretto di scialoadenite allergica.

Anche la specificazione di allergica può non incontrare unanime consenso: al di fuori del caso che la concezione etiopatogenetica fosse dimostrata inesatta, potrebbe stimarsi necessario superare il concetto e il termine di allergia. Di questo si ha un'impressione tanto più netta se, dopo essere venuti a conoscenza delle ricerche già riferite da Ehrlich e Seifter (⁴⁰) sul comportamento delle ghiandole salivari nel corso della reazione di allarme, si considera che una correlazione va ammessa fra le malattie dell'adattamento nel senso di Selye e le alterazioni prodotte a seguito di una crisi iperergica [Selye e Timiras (⁵¹)]. Ciò va inteso nel senso che

(⁴⁹) R. REITANO, Ghiandole salivari in: A. PEPERE e A. BUSINCO, Trattato di Anatomia Patologica speciale, vol. II, F. Vallardi, Milano (1946).

(⁵⁰) J. M. BEATTIE e W. E. C. DICKSON, A Textbook of Pathology, London, Heinemann (1943).

(⁵¹) H. SELYE e P. S. TIMIRAS, Folia endocrinol., 2, 1 (1949).

anche risultati raggiunti con dispositivi tecnici diversi dai nostri sono passibili di un inquadramento fra i fenomeni di variata reattività.

Trattando della così detta parotite allergica nella sua documentazione sperimentale e nei suoi rapporti con la clinica affiora spontaneo un riferimento alla parotite epidemica che corrisponde ad una delle più comuni e per così dire alla più rappresentativa fra le affezioni delle ghiandole salivari.

Premettendo una rapida rassegna delle acquisizioni più importanti ricordiamo come dopo le ricerche ormai classiche condotte nel 1934-35 alla Vanderbilt University Medical School da Johnson e Goodpasture ⁽⁵²⁾ un gran passo sia stato compiuto nell'identificazione dell'agente etiologico della parotite epidemica, il quale risulterebbe essere un virus filtrabile presente nella saliva dei malati e resistente alla glicerina, all'essiccamento e alle basse temperature. Dopo 5 giorni dall'inoculazione nel dotto parotideo del Rhesus di saliva prelevata il primo o il secondo giorno di malattia gli Autori suddetti ottennero la comparsa di una tumefazione della ghiandola salivare, la quale tumefazione risultò riproducibile in serie, attraverso 14 passaggi consecutivi per un periodo di 16 mesi, a mezzo del tessuto ghiandolare triturato. All'11° passaggio sul Rhesus un filtrato biologicamente sterile di tessuto parotideo fu sparso nel cavo orale di 13 volontari e in 6 di questi si sviluppò la parotite dopo un'incubazione di 18-33 giorni, ossia eguale a quella della malattia spontanea. Detta parotite fu secondo gli Autori più blanda della spontanea stessa, a causa probabilmente di un'attenuazione del virus prodotta dal passaggio in animale. L'incubazione più breve osservata nella scimmia fu spiegata con la notevole quantità di saliva impiegata per la inoculazione (1-2 cm³).

Mentre questi risultati venivano confermati da Findlay e Clarke ⁽⁵³⁾ trovavano opposizione da parte di Levaditi e coll. ⁽⁵⁴⁾ in base al fatto che altri virus, specialmente quello del Nicolas Favre, se iniettati nella parotide della scimmia si dimostrano capaci di provocare una reazione infiammatoria, che secondo Lavaditi non differisce per alcun verso da quella osservata dopo iniezione di saliva umana. In realtà la parotite sembra riproducibile soltanto per via canalicolare e resta costantemente monolaterale.

⁽⁵²⁾ C. D. JOHNSON e E. W. GOODPASTURE, *J. Exper. Med.*, 59, 1 (1934); *Am. J. Hyg.*, 21, 46 (1935).

⁽⁵³⁾ G. M. FINDLAY e L. P. CLARKE, *Brit. J. Exper. Path.*, 15, 309 (1934).

⁽⁵⁴⁾ C. LEVADITI, R. MARTIN, A. BONNEFOI e R. SCHOEN, *Bull. Acad. méd. Paris*, 114, 251 (1935).

Le alterazioni istologiche della parotite sperimentale sono così descritte da Johnson e Goodpasture ⁽⁵⁵⁾: tumefazione edematosa della ghiandola e dei tessuti circostanti con emorragie puntiformi nella capsula e alterazioni distruttive nel parenchima, fra cui disintegrazione delle cellule acinose e presenza di inclusioni citoplasmatiche; infiltrazione di fagociti mononucleari e poi di linfociti nelle aree necrotiche e attorno ai dotti; emorragie petecchiali in vicinanza delle zone di distruzione parenchimale; abbondante essudato siero-fibrinoso nel tessuto interstiziale; «la guarigione ha luogo con la rimozione dei detriti e la rigenerazione dell'epitelio acinoso che ricostituisce la ghiandola senza formazione di tessuto di cicatrice». Tali alterazioni appaiono sovrapponibili a quelle osservate nella parotite epidemica dell'uomo.

Johnson e Goodpasture ⁽⁵⁶⁾ cercarono inoltre di immunizzare attivamente il Rhesus e ci riuscirono soltanto a mezzo di inoculazioni nel dotto salivare o intracerebrali; indagine questa che riuscì particolarmente ardua e non permise conclusioni definitive in quanto le scimmie non si contagiano fra loro e alcuni animali risultano durevolmente immuni.

Una tecnica per l'isolamento diretto del virus sulla membrana corionallantoidea del pollo è stata in seguito preconizzata da Rocchi ⁽⁵⁷⁾ e successivamente da Leymaster e Ward ⁽⁵⁸⁾.

E' accertato come le manifestazioni a carico dell'apparato salivare non costituiscano l'elemento fondamentale e neppure necessario nel quadro di un'infezione generalizzata quale viene modernamente concepita la parotite epidemica [vedi la rivista condotta su 659 osservazioni da Wesselhoeft ⁽⁵⁹⁾ e quella su 1664 casi di Eagles e Wilson ⁽⁶⁰⁾]. Nè vanno considerate alla stregua di semplici complicazioni l'orchite, la pancreatite, la meningoencefalite e le altre manifestazioni più rare e più o meno caratteristiche, come l'ooforite, la miocardite, la nefrite, le alterazioni dell'apparato visivo e dei suoi annessi, ecc. Di notevole interesse risultano in questo senso le osservazioni nelle quali la cronologia dei sintomi si discosta dallo schema tradizionale, in quanto con precessione sulla parotite compaiono l'orchite (30 segnalazioni di Wesselhoeft), la pancreatite [Sylvest ⁽⁶¹⁾], oppure una meningoencefalite clinicamente manifesta

(55) C. D. JOHNSON e E. W. GOODPASTURE, *Am. J. Path.*, 12, 495 (1936).

(56) C. D. JOHNSON e E. W. GOODPASTURE, *Am. J. Hyg.*, 23, 329 (1936).

(57) F. ROCCHI, *Arch. f. ges. Virusforsch.*, 2, 5 (1943).

(58) G. R. LEYMASTER e T. G. WARD, *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 65, 346 (1947).

(59) C. WESSELHOEFT, *Mumps, its glandular and neurologic manifestations in: Virus and Rickettsial Diseases. A Symposium Held at the Harvard School of Public Health, Cambridge, Mass., Harvard University Press (1943).*

(60) A. Y. EAGLES e N. C. WILSON, *Arch. Int. Med.*, 80, 374 (1947).

(61) E. SYLVEST, *J.A.M.A.*, 99, 608 (1932).

[Silver ⁽⁶²⁾, Dietl ⁽⁶³⁾]. E un'importanza ancora maggiore spetta ai casi nei quali la scialoadenite fa durevolmente difetto e il quadro clinico è dominato dall'orchite [Stengel ⁽⁶⁴⁾, Eagles ⁽⁶⁵⁾, Eagles e Wilson], oppure dalla meningoencefalite [Holden e coll. ⁽⁶⁶⁾, Bang e Bang ⁽⁶⁷⁾, Aubertin e Vincendeau ⁽⁶⁸⁾], casi nei quali è possibile porre la diagnosi di natura in base a criteri epidemiologici od anche immunobiologici.

Particolare attenzione è stata rivolta dai clinici ai fenomeni neurologici. Con il termine di meningoencefalite gli autori americani usano designare collettivamente sulla guida di Finkelstein ⁽⁶⁹⁾: la flogosi meningea clinicamente appariscente, l'encefalite e i casi senza segni clinici ma con vivace pleiocitosi nel liquor (Holden e coll.). Gli scandinavi seguendo Levison e Thordarson ^(69-bis), tengono invece distinta dalla meningite la più rara meningoencefalite descritta anatomopatologicamente da Wegelin ⁽⁷⁰⁾ e che spesso dà origine a sequele [Lemierre e Lièvre ⁽⁷¹⁾, Oldfelt ⁽⁷²⁾]; secondo Bang e Bang vanno inoltre elencate separatamente la meningite latente, la meningite manifesta e il meningismo. Fenomeni clinici di nevrassite sono presenti nell'8-10% di tutti i casi (Silver, Wesselhoef); una flogosi meningea latente, ossia dimostrabile con l'esame citologico del liquor e designata talora anche come encefalite latente, sarebbe invece presente in una percentuale assai più alta, sebbene riferita con notevoli divergenze dai vari autori [57%, Bang e Bang - 37%, Holden e coll. - 33,7%, Brown e coll. ⁽⁷³⁾ - secondo Linghtwood ⁽⁷⁴⁾ una linfocitosi nel liquor è pressochè costante fin dal 3° giorno che precede il termine dell'incubazione]. Ha pertanto trovato credito, sebbene con ampie modifiche e riserve, la concezione prospettata da Philibert ⁽⁷⁵⁾ secondo il quale l'agente etiologico si localizzerebbe primitivamente nel neurasse e in epoca successiva raggiungerebbe le ghiandole salivari e gli altri organi di elezione come il pancreas e il testicolo. Detta ipotesi, la quale contempla

⁽⁶²⁾ H. SILVER, *Acta med. Scandinav.*, 88, 355 (1936).

⁽⁶³⁾ K. DIETL, *Wien klin. Wchnschr.*, 59, 732 (1947).

⁽⁶⁴⁾ A. STENGEL jr., *Am. J. Med. Sc.*, 191, 340 (1936).

⁽⁶⁵⁾ A. Y. EAGLES, *Bull. U. S. Army M. Dept.*, 5, 598 (1946).

⁽⁶⁶⁾ E. M. HOLDEN, A. Y. EAGLES e J. E. STEVENS jr., *J.A.M.A.*, 131, 382 (1946).

⁽⁶⁷⁾ H. O. BANG e J. BANG, *Acta med. Scandinav.*, 113, 487 (1943).

⁽⁶⁸⁾ E. AUBERTIN e J. VINCENDEAU, *J. Méd. Bordeaux*, 19-20, 376 (1946).

⁽⁶⁹⁾ H. FINKELSTEIN, *J.A.M.A.*, 111, 17 (1938).

^(69-bis) H. LEVISON e O. THORDARSON, *Acta med. Scandinav.*, 112, 312 (1942).

⁽⁷⁰⁾ C. WEGELIN, *Schweiz. med. Wchnschr.*, 65, 249 (1935).

⁽⁷¹⁾ A. LEMIERRE, J. A. LIÈVRE e P. H. CHI, *Bull. Mém. Soc. méd. Hôp. Paris*, 16, 109 (1934).

⁽⁷²⁾ W. OLDFELT, *Nordisk Medicine*, 40, 2200 (1948).

⁽⁷³⁾ J. W. BROWN, H. B. KIRKLAND e G. E. HEIN, *Am. J. Med. Sc.*, 215, 434 (1948).

⁽⁷⁴⁾ R. LINGHTWOOD, *Brit. Med. J.*, 112, 484 (1946).

⁽⁷⁵⁾ A. PHILIBERT, *Progrès méd.*, 4, 145 (1932).

il carattere ad un tempo neuro e citotropico del virus, fornisce una spiegazione dei casi di encefalite, orchite o pancreatite isolate, la cui etiologia è indiziata dall'esposizione al contagio, dalla durata dell'incubazione, dal decorso benigno e infine dalla contagiosità verso altri individui. Argomento contrario all'ipotesi stessa è il fatto che la pleiocitosi nel liquor sebbene frequente non è costante; un argomento in favore si trova nell'esperimento di De Lavergne e coll. ⁽⁷⁶⁾ i quali ottennero una meningite linfocitaria con encefalite iniettando nello speco del coniglio il liquor prelevato da un individuo in 15° giornata d'incubazione dalla malattia.

Nel 92% degl'individui che hanno sofferto di parotite si trovano anticorpi fissatori del complemento specifici per il virus parotitico [Enders ⁽⁷⁷⁾]; gli stessi anticorpi si trovano nel 50% di tutti coloro che non sanno di aver contratto l'infezione. Se ne può arguire che sono comuni le infezioni inapparenti [Maris e coll. ⁽⁷⁸⁾] e con ciò concordano anche le ricerche col test cutaneo proposto da Habel ⁽⁷⁹⁾.

La presenza di anticorpi rende immuni verso una nuova infezione, nondimeno sono note sebbene di riscontro poco frequente le recidive. A parte le segnalazioni della letteratura antica (vedi gli autori citati da Wesselhoeft), che spesso appaiono poco resistenti alla critica, ne esistono osservazioni recenti e documentate in modo convincente: ricordiamo i 18 casi di recidiva riferiti da Laurence e Mc Gavin ⁽⁸⁰⁾ su un gruppo di 237 pazienti e i 30, dei quali alcuni anche con recidiva dell'orchite, raccolti da Eagles dall'esame di 439 pazienti. Si tratta di segnalazioni assai interessanti, giacchè in 18 dei 30 casi nominati per ultimi era preceduta una scialoadenite unilaterale, il che prova come non sia privo di fondamento il concetto da alcuni ventilato che l'immunità acquisita con una forma unilaterale sia meno permanente di quella che segue a una forma bilaterale.

La tumefazione delle ghiandole salivari è reversibile in modo completo e si assiste di regola al ripristino della loro integrità anatomica e funzionale. Secondo Eagles e Wilson le sequele a carattere ipertrofico sarebbero imputabili a infezioni sovrapposte, mentre è da ammettersi un raro esito in atrofia ghiandolare in rapporto alle lesioni prodotte dal virus parotitico. Una parotite cronica sclerosante con aumento del connettivo interstiziale e forte diminuzione del tessuto parenchimale è stata descritta

⁽⁷⁶⁾ V. DE LAVERGNE, P. KISSEL e H. ACCOYER, Bull. Acad. méd. Paris, 119, 534 (1938).

⁽⁷⁷⁾ J. F. ENDERS, Ann. Int. Med., 18, 1015 (1943).

⁽⁷⁸⁾ E. P. MARIS, J. F. ENDERS, J. STOKES jr. e L. W. KANE, J. Exper. Med., 84, 323 (1946).

⁽⁷⁹⁾ K. HABEL, Pub. Health Rep., 60, 201 (1945).

⁽⁸⁰⁾ D. LAURENCE e D. MCGAVIN, Brit. Med. J., 116, 94 (1948).

da Gamna ⁽⁸¹⁾ come successione della parotite epidemica; rilievo quest'ultimo che per quanto non comune risulta di notevole importanza teorica.

Se per la parotite epidemica è praticamente accertato trattarsi di malattia dovuta a un microrganismo filtrabile, resta da definire quanto delle sue manifestazioni cliniche possa considerarsi legato all'azione primaria ed esclusiva dell'agente specifico e quanto invece a fenomeni di variata reattività. Il problema dell'importanza che questi ultimi assumono nell'etiopatogenesi delle malattie da infezione viene dunque a proporsi anche per la parotite epidemica.

Molti argomenti inducono a considerare l'affezione sullo stesso piano di quelle definite da Aschoff come «allergizzanti». Sono queste le malattie infettive che presentano manifestazioni a patogenesi allergico-iperergica e per spiegare le quali, accanto alla modalità dell'infezione e alle caratteristiche dell'agente infettivo, va tenuto conto anche della predisposizione individuale, cioè del substrato diatesico di variata reattività allergica oppure angiofilica [Lunedei ⁽⁸²⁾].

E' indubbio che nel quadro clinico-sintomatologico della parotite epidemica molti siano gli elementi che, per il loro carattere flussionario, per il loro aspetto di reazioni fugaci con eventuali alternanze e con risoluzione spontanea, appaiono sostenuti da episodi di flogosi iperergica a localizzazione varia. Raggruppando insieme quelli di riscontro corrente e quelli di osservazione meno comune ricordiamo sulla guida di Wesselhoef: i risentimenti articolari e le reumatalgie in genere, le lesioni oculari del tipo congiuntivitico e iritico, le eruzioni cutanee dagli esantemi morbiliformi all'eritema nodoso, le reazioni del sistema linfatico espresse dall'angina acuta, dalle linfopatie localizzate o diffuse e dal tumore di milza, l'edema della glottide, la glomerulonefrite acuta e infine i fenomeni meningoencefalitici. Ricordiamo ancora come degni di particolare interesse sebbene di rilievo non usuale l'edema presternale [Gellis e Peters ⁽⁸³⁾, Eagles e Wilson] e la miocardite con carattere sieroso-interstiziale [Felknor e Pullen ^(83-bis)]. E' utile qui aggiungere che su molti elementi del quadro morboso un rapido effetto risolvante si ottiene con la piressia provocata che è metodo terapeutico di significato chiaramente antiallergico [Lucherini e coll. ⁽⁸⁴⁾].

⁽⁸¹⁾ Cit. da REITANO, vedi ⁽⁴⁹⁾.

⁽⁸²⁾ A. LUNEDEI, Riv. di Clin. Med. Marg. Dermatol., 3, 1 (1947).

⁽⁸³⁾ S. S. GELLIS e M. PETERS, Bull. Johns Hopkins Hosp., 75, 241 (1944).

^(83-bis) G. E. FELKNOR e R. L. PULLEN, Am. Heart J., 31, 2 (1946).

⁽⁸⁴⁾ T. LUCHERINI, E. CECCHI e A. ALBERINI, Rend. Ist. Sup. Sanità, 9, 27 (1946); 9, 42 (1946); 9, 60 (1946).

Non v'è dubbio, come provano esaurientemente le possibilità di isolamento del virus e la riproduzione sperimentale a mezzo della saliva, che l'impegno delle ghiandole salivari corrisponda a una localizzazione del microrganismo specifico. Nello stesso tempo non può negarsi che le caratteristiche cliniche delle reazioni scialoadenitiche, tipicamente episodiche, accessionali e flussionarie, suggeriscono un ravvicinamento con le manifestazioni a substrato iperergico sopra elencate. E' cioè possibile concepire, sia pure in via di ipotesi, che la sindrome parotitica, compendiata nella tumefazione, nel dolore e nell'ipofunzione, non costituisca esclusivamente l'esponente di un'aggressione diretta e localistica del virus, ma rappresenti anche, per una quota non precisamente valutabile ma di sicuro varia in rapporto a fattori molteplici, la risultante di una reazione di ipersensibilità locale.

Suggestivo in questo senso è anche il confronto che può istituirsi in campo anatomopatologico fra le alterazioni parenchimatose e interstiziali quasi esclusivamente di tipo edematoso-essudativo da noi osservate nella parotite allergica e quelle del tutto simili descritte nella parotite sperimentale da Johnson e Goodpasture. Ed è noto che il quadro istomorfologico della parotite epidemica, per quanto permettono di giudicare le ricerche finora espletate (vedi Reitano), è dominato dalle note della flogosi sierosa: « ben poco è da ricercarsi nella ghiandola all'infuori di un'essudazione sierosa » dice testualmente Boyd ⁽⁸⁵⁾.

In considerazione va inoltre tenuta l'esistenza in clinica di casi che decorrono « sine parotite » e di altri nei quali la parotite recidiva, come pure la possibilità di infezioni inapparenti che le indagini siero-diagnostiche dimostrano come relativamente frequenti. Se per spiegare il diverso rilievo acquistato di volta in volta dalle manifestazioni adenosciaiotropiche possono in una certa misura invocarsi le variazioni dei caratteri biologici dell'agente infettivo, è necessario d'altro lato attribuire un giusto valore anche alla costituzione individuale e più precisamente a una determinata predisposizione d'organo. Ammettendo cioè che la ghiandola salivare, oltre a rappresentare un centro di raccolta per il virus, corrisponda nel contempo a un distretto di cui sia modificata la capacità di reazione, appare giustificato, ripetiamo in via puramente speculativa, prospettare l'ipotesi che nel determinismo della scialoadenite intervenga anche un fattore di iperrecettività locale.

Ricordiamo infine che l'obiettività clinica della localizzazione parotidea, sia in corso di epidemie che nei casi sporadici, può entro determinati limiti paragonarsi all'esantema morbillosa, concepito secondo le vedute di Pirquet ⁽⁸⁶⁾ come l'espressione di una risposta iperergica all'a-

⁽⁸⁵⁾ W. BOYD, A Textbook of Pathology, Philadelphia, Lea (1939).

⁽⁸⁶⁾ C. F. von PIRQUET, Ztschr. f. Kinderhkl., 6, 1 (1913).

gente causale, e così pure all'esantema e alla nefrite interstiziale della scarlattina, che sulla guida di Meyer e Schlossmann ⁽⁸⁷⁾ molti autori considerano il risultato di una variata reattività allergica individuale [Bristol ⁽⁸⁸⁾, Dochez e Stevens ⁽⁸⁹⁾, J. Cooke ⁽⁹⁰⁾].

Un criterio di analogia clinico-biologica ravvicina alla parotite epidemica anche la « tonsillite essudativa non batterica » ⁽⁹¹⁾ originata con grande probabilità da un virus filtrabile, e che per il suo decorso a carattere flussionario con le note di un'angina eritemato-congestizia [Dingle ⁽⁹²⁾] riproduce tipicamente il paradigma della tonsillite allergica come è stato da noi prospettato ^(1-a).

In vista della possibilità che in particolari contingenze le ghiandole salivari abbiano a subire l'aggressione di episodi protratti e recidivanti di flogosi iperergica è da prendere in considerazione un gruppo di affezioni non del tutto definite nell'etiopatogenesi e nel significato clinico e comunemente designate come parotiti croniche.

Le *parotiti croniche* sono caratterizzate da un aumento del connettivo interstiziale con riduzione fino a scomparsa completa del tessuto parenchimale [De Vecchi ⁽⁹³⁾, Reitano, Caliceti], a cui corrispondono un aumento del volume e della consistenza.

Esse si originano a seguito:

— di una flogosi batterica cronica [in rapporto a una scialolitiasi o a una stomatite, De Lavergne e Henry ⁽⁹⁴⁾], o di episodi ripetuti di flogosi acuta (Mead), oppure di una parotite epidemica [Gamna ⁽⁸¹⁾, Bradbury];

— di intossicazioni croniche esogene (oppio, piombo, rame) e endogene (uremia), o dell'uso prolungato di medicamenti che, come lo iodio, il mercurio e il bismuto, provocano ptialismo (Meakin) e irritazione della mucosa gengivale.

Si trovano poi descritte da Aschoff ⁽⁹⁵⁾ « delle tumefazioni a tipo infiammatorio cronico, sconosciute nella loro genesi, talora confuse con le neoplasie e caratterizzate microscopicamente da un'infiltrazione parvicel-

⁽⁸⁷⁾ In: E. URBACH e P. M. GOTTLIEB, Allergy, London, Heinemann (1948).

⁽⁸⁸⁾ L. D. BRISTOL, Am. J. Med. Sc., 166, 853 (1923).

⁽⁸⁹⁾ A. R. DOCHEZ e F. A. STEVENS, J. Exper. Med., 46, 487 (1927).

⁽⁹⁰⁾ J. COOKE, Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 24, 315 (1927).

⁽⁹¹⁾ COMMISSION ON ACUTE RESPIRATORY DISEASES, Am. J. Publ. Health, 35, 675 (1945); Bull. Johns Hopkins Hosp., 79, 97 (1946); J.A.M.A., 133, 588 (1947).

⁽⁹²⁾ J. H. DINGLE, J.A.M.A., 136, 1084 (1948).

⁽⁹³⁾ B. DE VECCHI, Anatomia patologica dell'apparato digerente in: F. VANZETTI, Trattato Italiano di Anatomia Patologica, vol. I, Torino, Utet (1944).

⁽⁹⁴⁾ V. DE LAVERGNE e G. HENRY, Semaine d. hôp., 22, 257 (1946).

⁽⁹⁵⁾ L. ASCHOFF, Pathologische Anatomie, Jena, Fischer (1928).

lulare del connettivo e da una ricca emigrazione di eosinofili ». Pensiamo che con ogni verosimiglianza sia questa la base anatomo-patologica da attribuire alla tumefazione correntemente intesa come *ipertrofia della parotide*, senza che peraltro ne risultino precisati i confini con le così dette parotiti croniche.

Per alcuni Autori le due entità sarebbero morfogeneticamente affini. Così secondo De Vecchi quelli anticamente denominati come tumori infiammatori vanno compresi nel gruppo delle parotiti croniche sclerotizzanti, nelle quali la flogosi interstiziale di tipo infiltrativo-fibrotico consegue ai vari fattori etiologici sopra elencati. Analogamente Kaufmann ⁽⁹⁶⁾ sotto l'appellativo di tumore flogistico della parotide parla di « un'inflammatione cronica a genesi sconosciuta, che decorre con formazione di tessuto interstiziale di granulazione ricco di plasmacellule e con tendenza alla sclerosi fino a scomparsa del parenchima ghiandolare ».

Va comunque riconosciuto che in clinica si osservano tumefazioni della parotide per le quali non è dimostrabile un momento causale di ordine infettivo o tossico e che il termine di ipertrofia, anche se da presumere improprio dal punto di vista istogenetico, sembra esprimerne meglio che non quello di parotite sclerotica le caratteristiche semeiologiche.

All'infuori della sindrome di Mikulicz o pseudoipertrofia parotidea [Mead; Bellenger e Bellenger ⁽⁹⁷⁾] nella quale la tumefazione è sostenuta prevalentemente da un accumulo di elementi linfocitari fra gli acini ghiandolari e in minor grado da un tessuto interstiziale di granulazione, e all'infuori della sindrome di Heerfordt ricondotta modernamente a una varietà clinica della malattia di Besnier-Boeck-Schaumann, l'ipertrofia della parotide è stata segnalata in associazione con le più svariate entità morbose. Ricordiamo fra queste: l'obesità, l'etilismo cronico, l'asma bronchiale, la cirrosi epatica, svariate endocrinopatie, le affezioni del sistema digerente (Mc Caskey), il diabete tanto degli adulti come infantile [Freundenberg ⁽⁹⁸⁾], il parkinsonismo post encefalitico [Businco e De Lisi ⁽⁹⁹⁾], la frenastenia [Fowlkes ⁽¹⁰⁰⁾].

E' occorso alla nostra osservazione un paziente di 30 anni affetto da una distrofia muscolare progressiva tipo Erb, nel quale le parotidi erano da epoca indeterminata tumefatte in notevole grado, di consistenza duro elastica e indolenti alla palpazione; senza particolari disturbi funzionali se si eccettui una modica e periodica sensazione di aridità alla mucosa

⁽⁹⁶⁾ E. KAUFMANN, Trattato di Anatomia Patologica speciale, Milano, F. Vallardi (1929).

⁽⁹⁷⁾ W. L. BELLENGER e H. C. BELLENGER, Diseases of the Nose, Throat and Ear, Philadelphia, Lea (1943).

⁽⁹⁸⁾ E. FREUNDENBERG, Ann. paed., 16/1, 53 (1945).

⁽⁹⁹⁾ Cit. da REITANO, vedi ⁽⁴⁹⁾.

⁽¹⁰⁰⁾ Discuss. dell'articolo di Mc CASKEY, vedi ⁽¹⁵⁾.

orale e senza precedenti anamnestici di affezioni locali. Ci è sembrato interessante procedere all'indagine bioptica della parotide in un caso che nella letteratura a nostra conoscenza trova raffronto soltanto nelle segnalazioni di ipertrofie parotidiche in miopatici riferite da Schoenborn ^(101-a) e da Beck e Clarke ^(101-b). L'esame istologico non ha messo in evidenza particolari alterazioni del parenchima ghiandolare, mentre il connettivo interstiziale è risultato diffusamente infiltrato da cellule di tipo linfomonocitoide e da eosinofili (figg. 27, 28 e 29). La tumefazione parotidea trovava dunque giustificazione in un processo infiltrativo interstiziale simile a quello menzionato da Aschoff.

In tema di affezioni croniche dell'apparato salivare è ravvicinabile alle forme ora ricordate la tumefazione della parotide con aumento della consistenza e talora della sensibilità che può osservarsi nella sindrome di Sjögren, ossia nel noto quadro di « keratoconjunctivitis sicca » o meglio di « dacrio-sialoadenopathia atrophicans » associata con poliartrite cronica di tipo primario.

E' acquisito come tale tumefazione abbia carattere accessionale e ricorrente, e tenda a regredire durante i periodi di remissione della malattia, fino talora a scomparire in modo permanente; più spesso essa progredisce ed evolve a poussées con alterne riaccensioni e soste, parallelamente alle manifestazioni poliartritiche. All'indagine istologica, oltre alle alterazioni degenerative a carico dell'epitelio acinoso, si rinvencono i segni di una flogosi interstiziale con ricca infiltrazione di cellule mononucleari e di eosinofili; nei casi più progrediti la proliferazione connettivale conduce all'atrofia del parenchima ghiandolare [Lutman e Favata ⁽¹⁰²⁾]. L'intero apparato salivare risulta impegnato ed è accertato come la xerostomia sia l'espressione di un processo di flogosi lenta con evoluzione alla sclerosi e all'atrofia, estesa a tutte le strutture del cavo orale [Sjögren ⁽¹⁰³⁾].

Ricordiamo come secondo la tesi etiopatogenetica dominante, accanto ai fattori infettivi, endocrinopatici e carenziali, si tenda a valorizzare anche quelli iperergici, e come nel determinismo delle alterazioni tissurali intervenga con ogni probabilità una variata capacità di reazione nel senso allergico specifico oppure extra-allergico. In accordo con tale concetto sta il frequente riscontro di un reumatismo cronico primario, ossia della più tipica espressione di una situazione disreattiva. E' quindi concepibile che le alterazioni proprie del Sjögren e quindi anche la tumefazione parotidea siano subordinate a un processo cronico di flogosi iperergica nello stadio evolutivo il più vario.

^(101-a-b) Cit. da F. ROCCHI, La parotite epidemica, Roma, Ediz. Mediche (1933).

⁽¹⁰²⁾ F. C. LUTMAN e B. V. FAVATA, Acta ophth., 35, 227 (1946).

⁽¹⁰³⁾ H. SJÖGREN, Acta med Scandinav., 5, 361 (1948).

In una donna di 38 anni, con una dacrioscialoadenite secca di tipo sistemico e con un reumatismo poliarticolare a carattere subacuto, una tumefazione di alto grado delle parotidi si era venuta stabilizzando dopo una serie di attacchi acuti ravvicinati, che, unitamente alle ricadute dell'artrite, si manifestavano in dipendenza di fattori di pafallergia fisica, quali i raffreddamenti, le variazioni meteorologiche, ecc.

In detta malata, la quale rifiutò di sottoporsi all'esplorazione chirurgica della parotide, il primo di noi ha avuto occasione di far praticare una biopsia tonsillare. Accanto a una modesta infiltrazione del connettivo sottoepiteliale e capsulare e accanto a una discreta ricchezza di elementi citologici connettivali nel tessuto linfoide, il reperto istologico di maggiore rilievo è risultato corrispondere a particolari alterazioni vasali, dimostrabili nell'ambito di tutto il parenchima tonsillare (figg. 30, 31, 32, 33, 34 e 35). Esse consistono fondamentalmente in un ispessimento delle pareti per apposizione concentrica di fibre collagene, stipate a guisa di manicotti perivasali. Tali fibre appaiono di volume inconsueto per un rigonfiamento uniforme dei singoli fasci, e frammiste con esse si riconoscono frequenti immagini di fibroblasti. Il lume dei vasi non risulta ridotto di ampiezza ma è normalmente pervio, fuorchè in alcune piccole arterie dove si riscontra una reazione proliferativa intimale a tipo polipoide. Un altro reperto di notevole importanza consiste negli infiltrati parvicellulari perivasali, costituiti in prevalenza da plasmacellule, talora disposti a manicotto, più spesso addensati in piccole formazioni nodulari, che si rinvencono immediatamente contigue alla tunica avventiziale.

Si tratta dunque di un processo sistemico di perivascolarite, in taluni distretti di tipo sclerotico, in altri prevalentemente infiltrativo. Dal punto di vista patogenetico se l'infiltrazione parvicellulare può genericamente riferirsi a uno stimolo che abbia agito in modo cronico sul tessuto tonsillare, il reperto dei noduli perivasali trova il più diretto riscontro nei granulomi allergici e in quelli provocabili sperimentalmente a mezzo dell'istamina [Businco e coll. (104)]. Tali noduli sono cioè con tutta verosimiglianza interpretabili come prevalentemente originati da una attività reattiva degli istiociti periavventiziali verso stimoli irritativi di natura ipereergica; e in effetti della flogosi normergica mancano il carattere più estensivo e il polimorfismo reattivo assai più accentuato e diffuso.

Considerazioni di analogia clinica e di ordine istogenetico consentono dunque di prospettare l'ipotesi che le affezioni croniche della parotide a genesi talora oscura nominate nel presente paragrafo possano, in

(104) L. BUSINCO, F. CELESTINO e A. DI PORTO, Arch. De Vecchi Anat. Pat. Med. Clin., 10, 57 (1947).

particolari condizioni ed entro determinati limiti, corrispondere a manifestazioni di variata reattività. Anche nel campo della patologia salivare di recente studiata troverebbero quindi applicazione i concetti che informano tale dottrina, cioè la possibilità che a seguito di una sensibilizzazione ad opera di allergeni batterici o di diversa natura venga a costituirsi un organo di shock parotideo, e che per il passaggio a una posizione di parallergia si stabiliscano condizioni di flogosi cronico-recidivante aspecifica. L'esito in sclerosi si raggiungerebbe attraverso una o più fasi di infiammazione sierosa — ad esempio la fibrosi che può conseguire alla parotite epidemica —, oppure come successione di una fase più o meno prolungata di essudazione e di proliferazione cellulare, come nella parotite della sindrome di Sjögren.

In tema di parotite, come già di tonsillite allergica ^(1-b), non riteniamo possa valere l'eventuale obiezione che se in determinate contingenze il tessuto parotideo risulta colpito da una flogosi iperergica acuta o cronico-recidivante, ciò non vada considerato come l'espressione univoca ed elettiva di un processo morboso a sè stante, ma semplicemente come un aspetto particolaristico della reazione universale dell'organismo di fronte all'urto antigene-anticorpo. Come per la tonsilla e per qualsiasi altro organo o distretto è ovvio che anche per la parotide un'indagine di anafilassi sperimentale non possa relizzarsi se non con criterio strettamente localistico; d'altro lato è evidente che i risultati di tale indagine si prestino a illuminare il concetto scaturito dall'osservazione clinica dell'esistenza di manifestazioni morbose da variata reattività parotidea.

Un particolare interesse spetta quindi alle nostre ricerche nell'attuale periodo di progresso e di elaborazione nel campo della fisiologia ed istopatologia salivare: si prospettano oggi alcuni problemi che, come quello del Sjögren, sembrano promettere significativi sviluppi per ulteriori chiarimenti patogenetici.

Non è superfluo osservare che il dispositivo sperimentale dell'anafilassi serica da noi applicato nell'attuale come nei precedenti lavori è quello che meglio garantisce le genuinità dei risultati che nella loro espressione biomorfologica appaiono sicuramente dimostrativi. L'impiego di tale dispositivo non è in effetti passibile di obiezione, come accade invece per quei procedimenti intesi a riprodurre processi infettivi a mezzo di estratti di organo, di materiali di lavaggio, di filtrati batterici, di preparati di membrana corion-allantoidea, ecc.; giacchè trattandosi in ogni caso di derivati proteici più o meno disintegrati non è possibile con tali metodi evitare di provocare artificialmente una sensibilizzazione. Questa nostra considerazione trova il conforto in recenti analoghe affer-

mazioni da parte di numerosi Autori americani, come Ratner e Untracht ⁽¹⁰⁵⁾, Stull ⁽¹⁰⁶⁾, Rifkin ⁽¹⁰⁷⁾, Rubin ⁽¹⁰⁸⁾ e Curphey ⁽¹⁰⁹⁾.

I vari quesiti via via esaminati nel corso del presente lavoro si ricollegano al principio fondamentale secondo il quale anche le ghiandole salivari e in special modo la parotide subiscono, alla stessa guisa di altri organi e tessuti, le conseguenze dell'interreazione antigene-anticorpo. Pur riflettendosi l'effetto di tale reazione sull'intero sistema mesenchimale può accadere che in determinate contingenze (particolari vie d'introduzione o elettivo tropismo degli allergeni; parotido-labilità nel senso di una localistica recettività ereditaria secondo Cooke) le manifestazioni d'ipersensibilità colpiscano in modo preminente le ghiandole salivari e diano origine a quadri morbosi di carattere acuto oppure cronico-recidivante in rapporto all'intensità, alla fugacità, alla persistenza o alla ricorrenza degli stimoli.

Ma un'ulteriore considerazione concerne la possibilità che in adeguate condizioni spontanee o sperimentali gli organi che riconoscono un'analogia di struttura abbiano a comportarsi solidalmente nei riguardi delle manifestazioni di variata reattività. Quello che avviene per il sistema linfatico potrebbe ad esempio verificarsi anche per quei tessuti ghiandolari che, come l'apparato salivare e il pancreas, sono da considerarsi assai vicini dal punto di vista istomorfologico e da quello funzionale. Indipendentemente da quanto mostra il quadro clinico-sintomatologico della parotite epidemica è in effetti noto che il pancreas può costituire organo di reazione iperergica, come si desume sia dai dati della patologia spontanea (sono evidenti le rassomiglianze in senso biologico fra citosteatonecrosi pancreatica da un lato e fenomeni di Arthus e di Schwartzman dall'altro) e da quelli dell'esperimento [vedi le pancreatiti anafilattiche riprodotte da Bezza ^(110-a) e da Vanoni ^(110-b) e le ricerche già ripetutamente accennate di Ehrlich e Seifter] (*).

(105) B. RATNER e S. UNTRACHT, J.A.M.A., 132, 899 (1946).

(106) A. STULL, J. Immunol., 53, 343 (1946).

(107) H. RIFKIN, Ann Int. Med., 25, 346 (1946).

(108) S. S. RUBIN, J. Allergy, 17, 21 (1946).

(109) T. J. CURPHEY, J.A.M.A., 133, 1062 (1947).

(110-a-b) Cit. da G. CAPUANI, Allergia e Malattie allergiche, Torino, Ediz. Minerva Medica (1945).

(*) Indagini sul comportamento del pancreas sono state da noi intraprese nel corso degli esperimenti di cui si parla nella presente nota, ma non se ne è creduto opportuno il proseguimento per le difficoltà tecniche che si prospettavano in rapporto all'eccessiva estensione che avrebbero assunto le ricerche stesse. Sulle ricerche di Solowow, relative alla verosimile genesi allergico-iperergica della necrosi acuta del pancreas, vedi H. BOSCHMER, Mediz. Klin., 13, 216 (1941).

Concetti analoghi sono infine da prospettare correlazionalisticamente nel campo delle ghiandole endocrine, giacchè non è possibile escludere che anche nell'ambito di queste ultime abbiano a originarsi condizioni morbose in conseguenza di modificazioni della situazione iperergico-reattiva locale.

Ipotesi molteplici nel senso ora detto affiorano allorchè si consideri l'incerto meccanismo di produzione di alcune sindromi endocrinopatiche acute [ad esempio il Basedow post-infettivo, e il quadro di Waterhouse-Friderichsen (*)] oppure croniche (così il diabete giovanile, l'infantilismo poliartritico, ecc.). Si tratta di argomenti particolarmente suggestivi come tema di indagini sperimentali e cliniche, intese a illuminare un arduo e tuttora oscuro capitolo di fisiopatogenesi endocrinologica.

Roma. — Istituto Superiore di Sanità - Istituto di Semeiotica medica dell'Università. Luglio 1949.

(*) Sulle possibilità che il Waterhouse-Friderichsen abbia, entro determinati limiti, a interpretarsi come un fenomeno di Shwartzman vedi le ricerche di B. BLACK-SCHAFER, T. G. HIEBERT e G. P. KERBY, Arch. Path., 43, 28 (1947).
