

RENDICONTI
ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ



VOLUME XI

ROMA: FONDAZIONE EMANUELE PATERNÒ
VIALE REGINA MARGHERITA, 299 - ANNO 1948

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

DIRETTORE GENERALE

Prof. DOMENICO MAROTTA

CAPIS DEI LABORATORI E RIPARTI

BATTERIOLOGIA: Prof. ROMANO MAGGIORA - VERGANO. - *BIBLIOTECA-
SEGRETARIA DIDATTICA-MUSEO*: Dott. MASSIMO PANTALEONI. - *BIOLOGIA*:
Prof. ANTONIO GALAMINI. - *CHIMICA*: Prof. DOMENICO MAROTTA. - *CHIMICA
TERAPEUTICA*: Dott. DANIEL BOVET. - *EPIDEMIOLOGIA*: Prof. PIETRO
ZANNELLI. - *FISICA*: Prof. GIULIO CESARE TRABACCHI. - *INGEGNERIA
SANITARIA*: Ing. EUSEBIO VACINO. - *MALARIOLOGIA*: Prof. ALBERTO MISSIROLI.

FOTOGRAFIE, TAVOLE, DIAGRAMMI, DISEGNI

ESEGUITI DAI FOTOGRAFI E DISEGNATORI DELL'ISTITUTO

A. PICCIRILLI - A. PACELLI

DISEGNO NEL FRONTESPIZIO: FOCO A ROTA DI CARBONI ACCESI (1464)

1. Tommaso LUCHERINI (*) e Elvio CECCHI (**). — La tonsillite allergica. - Documentazione sperimentale dei rapporti fra tonsille e stati di ipersensibilità.

Riassunto. — In base a una serie di considerazioni di ordine clinico gli AA. prospettano il concetto che l'angina acuta eritematosa, la quale si riscontra con estrema frequenza all'inizio o in corso di processi morbosi generalizzati del tipo più vario — infettivi o tossici, acuti e cronici — rappresenti l'espressione di una reazione parallergica locale, realizzata attraverso una sensibilizzazione ad opera di antigeni cui il tessuto tonsillare si trova elettivamente esposto, e scatenata da stimoli aspecifici che anche per ragioni topografiche agiscono con particolare frequenza sulle tonsille stesse.

Allo scopo di fornire la documentazione sperimentale di una tale concezione sono state condotte delle indagini istologiche su 12 cani trattati con siero di cavallo e su 3 soggetti umani affetti da malattia da siero; indagini le quali hanno permesso di rilevare l'insorgenza di alterazioni reattive tonsillari coi caratteri della flogosi iperergica e consistenti in congestione vasale diffusa, essudazione plasmatica di alto grado e infiltrazione eosinofila.

Se ne può dedurre che in condizioni appropriate la tonsilla viene a corrispondere a un organo di shock, è cioè capace di reagire a una stimolazione adeguata con un processo di flogosi acuta da ipersensibilità, ossia con una « tonsillite allergica ».

Résumé. — Se fondant sur une série de considérations d'ordre clinique, les AA. envisagent l'idée que l'angine aiguë érythémateuse, qui se manifeste avec une extrême fréquence au début ou pendant le cours de processus morbides généralisés des types les plus variés — infectifs ou toxiques, aigus ou chroniques —, représente l'expression d'une réaction parallergique locale, réalisée à travers une sensibilisation provoquée par des antigènes auxquels le tissu tonsillaire se trouve, électivement exposé, et déclenchée par des stimulus non-spécifiques qui, aussi bien que pour des

(*) Direttore dell'Istituto di Semeiotica Medica dell'Università di Roma.

(**) Aiuto nell'Istituto id.

raisons topographiques, agissent avec une fréquence particulière sur les tonsilles elles-mêmes.

Dans le but de fournir une documentation expérimentale à l'appui de cette conception, les Auteurs ont effectué des recherches histologiques sur 12 chiens traités avec du sérum de cheval et sur 3 sujets humains atteints de maladie du sérum. Ces recherches ont permis de constater l'apparition d'altérations réactives tonsillaires ayant les caractères d'une phlogose hyperergique et consistant dans une congestion diffuse des vaisseaux, une exsudation plasmatique de haut degré et une infiltration éosinophile.

On peut en conclure que dans des conditions appropriées la tonsille se comporte comme un organe de choc, c'est-à-dire qu'elle est capable de réagir à une stimulation suffisante par un processus de phlogose aiguë dû à hypersensibilité, ou, en d'autres termes, par une « tonsillite allergique ».

Summary. — On the basis of various considerations of a clinical order, the AA. advance the concept that acute erythematous angina, which develops, with a very great frequency, at the beginning or in the course of many morbid processes of the most varied type — either infectious or toxic, acute or chronic ones, — should be interpreted as the expression of a local parallergic reaction, determined through a sensibilization due to antigens to which the tonsillar tissue is electively exposed, and breaking out through nonspecific stimuli, which, also for topographical reasons, act with a particular frequency on the tonsils themselves.

With a view to supplying an experimental documentation in support of this concept, the Authors have made histological investigations on 12 dogs treated with horse serum and on 3 human subjects affected with serum sickness. The investigations have made it possible to ascertain the onset of reactive changes in the tonsils, having the character of a hyperergic phlogosis and consisting in a diffuse vasal congestion, a plasmatic exudation of a high degree and an eosinophilous infiltration.

From the above results the conclusion may be drawn that under suitable conditions the tonsil behaves like a shock organ, namely, it is capable of reacting to an adequate stimulation by a process of acute phlogosis developing through hypersensibility, or, in other words, by an « allergic tonsillitis ».

Zusammenfassung. — Auf Grund einer Reihe Erwägungen klinischer Natur vertreten die Verfasser die Anschauung, dass die erithematöse akute Angina der man sehr häufig am Beginn oder im Laufe der verschiedensten ausgebreiteten krankhaften — ansteckenden oder toxischen, akuten oder chronischen — Prozessen begegnet, den Ausdruck einer lokalen parallergischen Reaktion darstellt, die durch eine Sensibilisierung mittels Antigene, welchen das Mandelgewebe besonders ausgesetzt ist, bewirkt und durch spezifische Reize entfesselt wird, welche auch aus topographischen Gründen mit besonderer Häufigkeit auf die Mandeln einwirken.

Um einen experimentellen Beweis einer solchen Anschauung zu erbringen, wurden histologische Forschungen auf 12 mit Pferdeserum geimpfte Hunde und auf drei mit Serumkrankheit behaftete Menschen gemacht. Durch diese Forschungen konnte das Hervortreten reaktiver tonsillärer Veränderungen, mit dem Charakter der hyperergischen Phlogose beobachtet werden, die in einer ausgebreiteten Gefässkongestion, plasmatischer Ausschwitzung höchsten Grades und eosinophiler Infiltration besteht.

Man kann daraus schliessen, dass unter geeigneten Bedingungen die Mandel einem Schockorgan entspricht; sie ist nämlich im Stande, auf einen entsprechenden Reiz mit einem Prozess akuter Phlogose durch Ueberempfindlichkeit, das heisst mit einer «allergischen Mandelentzündung» zu reagieren.

Le complesse questioni che si dibattono intorno ai problemi della patologia tonsillare rendono indubbiamente interessanti tutti gli studi rivolti a chiarirne i lati più oscuri e controversi. Non è nostra intenzione analizzare in questo lavoro tutte le questioni che riguardano l'argomento suddetto, che già da tempo è stato ampiamente trattato da altri; ci limiteremo invece a prendere in considerazione quei particolari lati che interessano più da vicino i rapporti fra amigdalopatie e molteplici processi morbosi, onde arrivare infine a prospettare una nuova concezione, non soltanto attraverso la valutazione clinica di detto problema, ma soprattutto a mezzo dei risultati di nostre ricerche sperimentali.

Le tonsille palatine e l'anello di Waldeyer rappresenterebbero secondo le vedute correnti la porta d'ingresso di germi e di virus fomentatori dei più svariati processi morbosi. A dire il vero la patologia umana registra un gran numero di malattie, sia acute che croniche, sia infettive che non infettive, le quali sono precedute da tonsilliti acute, oppure si iniziano o si accompagnano più o meno fugacemente con queste. A parte la malattia reumatica, la poliartrite cronica primaria, la pleurite essudativa primitiva, la glomerulonefrite acuta diffusa, le malattie esantematiche, la malattia meningococcica, la parotite epidemica, l'influenza, le brucellosi, le rickettsiosi ed altre affezioni comuni, è noto come anche in processi morbosi meno frequenti l'angina acuta preceda o in genere apra la scena sintomatologica (eritema nodoso, mononucleosi infettiva, polmonite primaria atipica, lupus eritematoso disseminato, periarterite nodosa, dermatomiosite, ecc.).

In affezioni così numerose e disparate dal punto di vista sia etiologico che patogenetico, la tonsillopatia che è quasi sempre osservabile e che decorre in genere col quadro caratteristico della così detta *angina rossa* o *eritematosa* colpisce la nostra attenzione e ci induce a pensare che in troppe occasioni morbose essa si riscontri costantemente con gli stessi caratteri.

E lascia dubbiosi il fatto che per la flogosi dell'anello palatino venga comunemente ammessa, se non una responsabilità vera e propria nel determinismo della malattia, per lo meno la possibilità che essa rappresenti il primo stadio del quadro morbo, nel senso che i virus, i germi o le loro tossine invadano primitivamente il tessuto tonsillare stesso. Riteniamo logica l'illazione che si è troppo proclivi ad interpretare l'arrossamento e il lieve edema dell'anello palatino come la probabile e possibile espressione della tappa di partenza di svariati processi morbosi. E' inutile aggiungere che nella pratica corrente contro tale iniziale manifestazione tonsillare si puntano con larghezza le armi della terapia locale.

Ma come mai la flogosi tonsillare apre la scena morbosa di malattie pur così diverse tanto nell'etiologia, quando questa sia nota, quanto nella patogenesi e nel decorso? Come accade che essa si accompagna persino ad alcune manifestazioni morbose tossiche, come ad esempio le anafilat-

tico-alimentari? Risulta singolare poi come la tonsillite rossa possa scomparire dopo una fugace apparizione senza lasciare alcuna traccia locale né alcun seguito morboso generale, mentre altre volte essa provoca manifestazioni complicative a carico di organi e sistemi i più diversi, quali il rene, il cuore, le articolazioni, la cute, le sierose, i muscoli, l'occhio, ecc.

E' necessario altresì ricordare che nelle evenienze sopra dette, quando cioè l'angina rossa annunzia la comparsa di una determinata malattia, le tonsille palatine colpite non mostrano affatto l'obbligatorietà di una ipertrofia o dei comuni segni di un processo locale infettivo, sia cronico-recidivante, sia acuto, del tipo lacunare, criptico, ecc. Nei pazienti a cui alludiamo il più delle volte esse sono di volume normale, od anche minore della norma; unitamente alle regioni circostanti, specie i pilastri anteriori, esse appaiono lucenti, arrossate, spesso ricoperte in parte da un tenue velo translucido di essudato catarrale, dolenti spontaneamente e alla pressione. Tale aspetto è in genere fugace, ed il ripristino alla normalità si verifica spesso in pochissimi giorni, a volte in alcune ore, senza che rimanga nessun relicto.

Naturalmente la forma suddescritta di tonsillopatia acuta, vale a dire l'angina eritematosa, va ben distinta non soltanto dalle altre tonsilliti acute, quali le follicolari, le lacunari, le pseudomembranose, le ulcero-necrotiche, ecc., ma principalmente dalle tonsilliti croniche. E tale distinzione è di capitale importanza per i rapporti che intercorrono tra queste ultime e le affezioni di competenza della medicina interna.

Per tonsillite cronica si intende secondo Canuyt ⁽¹⁾ una condizione permanente di infezione cronico-recidivante a carico delle amigdale, la quale è caratterizzata da una dilatazione delle cripte e dalla ritenzione di prodotti patologici nell'interno delle cripte stesse. Si distinguono una forma ipertrofica ed una atrofica: la seconda si differenzia dall'atrofia semplice (che alcuni autori d'altro lato non mantengono separata dalla tonsillite cronica) per la presenza di processi infiammatori e sclerotici.

Secondo Dawson ⁽²⁾ nel termine di tonsillite cronica va compreso

⁽¹⁾ CANUYT G., *Les Maladies du Pharynx*, Paris, Masson (1936).

⁽²⁾ DAWSON M. H., in: CECIL R. L., *A Textbook of Medicine*, Philadelphia & London, W. B. Saunders (1938).

sia il concetto di ipertrofia che di flogosi cronica, e le due condizioni possono tenersi distinte soltanto da un punto di vista descrittivo. La *tonsillite cronica ipertrofica* è caratterizzata da un aumento di volume a carico delle tonsille stesse. Per detto autore tale aumento non corrisponde obbligatoriamente a una condizione patologica; infatti nei fanciulli un modico grado di ipertrofia primitiva del tessuto linfatico faringeo può essere considerata fisiologica, nè risulta facile fissare un limite netto fra volume fisiologico e quello patologico. L'ipertrofia può comunque costituire un ostacolo meccanico e creare una condizione di suscettibilità verso le infezioni locali. A proposito invece della *tonsillite cronica infiammatoria* Dawson è dell'opinione che in ogni individuo esista un grado variabile di flogosi tonsillare e che non sia possibile stabilire con precisione i confini entro i quali tale processo rientra nei domini della patologia. Detto termine andrebbe pertanto riservato a quei casi nei quali, successivamente a un processo flogistico acuto, le tonsille rimangono tumefatte, congeste, edematose. Simili tonsille sarebbero suscettibili di flogosi recidivanti, divengono spesso sede di piccoli ascessi, e si fanno infine sclerotiche dopo un certo numero di riacutizzazioni.

Considerando l'importanza della tonsillite cronica nell'ambito della medicina generale, viene a porsi sul terreno la questione delle malattie da *infezione focale*.

La non più recente dottrina di Rosenow, relativa al così detto « organotropismo » dei germi e delle tossine, è, come è noto, ormai sorpassata; mentre la valorizzazione della disposizione reattiva individuale di fronte agli agenti morbosi ha aperto il campo a una più moderna dottrina interpretativa. A ciò ha contribuito Frontali ⁽³⁾ sostenendo che in molte affezioni di tipo tossi-infettivo le difese sono affidate precipuamente a quella sezione del sistema reticolo-istiocitario rappresentata dall'endotelio dei capillari; concezione questa che ha consentito di mettere in rapporto con la così detta *costituzione endoteliale* una serie di processi morbosi di interesse particolarmente pediatrico (malattia da siero, scarlattina, porpore reumatoidi e anafilattoidi, glomerulofreniti diffuse).

(³) FRONTALI G., Riforma med., 28, 1051 (1935).

Senza trattenerci da un punto di vista generale e prospettico su un soggetto intorno al quale tanto numerosi e diffusi sono stati i contributi della letteratura, ricordiamo soltanto come uno dei problemi più discussi ed incerti della patologia consista appunto nella delimitazione dei rapporti fra tonsillite cronica e processi morbosi generalizzati. In questo senso degno di menzione è il lavoro di Worms e Le Mée ⁽⁴⁾, i quali si sono ampiamente occupati dei criteri diagnostici relativi alla tonsillite causale. Alla valutazione e alla documentazione di tali rapporti non hanno però contribuito in senso positivo i risultati che si osservano a distanza di tempo dalla tonsillectomia e tanto meno le indagini sul così detto « *test tonsillare* ». E' noto come quest'ultimo si realizzi praticando un massaggio sulla tonsilla che si presume malata e studiando successivamente le modificazioni leucocitarie nel circolo periferico. Alla svalutazione di tale metodo di indagine hanno concorso, fra l'altro, le ricerche di Barraud ⁽⁵⁾ il quale ha messo in evidenza che anche l'applicazione di ventose sul dorso determina variazioni leucocitarie, corrispondenti a quelle che si osservano col test tonsillare.

A parte simili controversie alcuni autori tendono oggi a dare importanza nella patogenesi delle malattie da infezione focale all'intervento di meccanismi parallerfici. A questo proposito è noto come Moro e Keller ⁽⁶⁾ abbiano proposto il termine di *parallerfia* per designare un particolare stato di reattività che si manifesta verso un antigene diverso da quello col quale si era in precedenza creata una sensibilizzazione. Le infezioni focali corrispondono secondo i più a processi morbosi localizzati capaci di indurre nell'intero organismo uno stato di sensibilizzazione, per cui l'intervento di stimoli aspecifici i più vari (fisici, batterici, medicamentosi, ormonici, nervosi, ecc.) può scatenare le reazioni denominate parallerfiche. Ossia al lume delle moderne acquisizioni i foci infettivi non apparirebbero come focolai di partenza dei batteri o delle loro tossine, ma sarebbero considerati, sulla scorta dei risultati sperimentali e clinici [Vau-

⁽⁴⁾ WORMS G. e LE MÉE J. M., *Les foyers amygdaliens*, Paris, Chantenay (1931).

⁽⁵⁾ BARRAUD A., *Rev. méd. de la Suisse Rom.*, 62, 789 (1942).

⁽⁶⁾ MORO E. e KELLER W., *Klin. Wchnschr.*, 14, 1 (1935).

bel ⁽⁷⁾, Junghans ⁽⁸⁾, Klinge ⁽⁹⁾, Masugi e Isibasi ⁽¹⁰⁾] la fonte generatrice di una sensibilizzazione generale dell'organismo.

Per alcuni AA. infatti [Albus ⁽¹¹⁾, Tommasi ⁽¹²⁾, Horster ⁽¹³⁾] il meccanismo genetico delle malattie da infezione focale non si discosta da quello del fenomeno di Sanarelli-Shwartzman. Da ciò consegue come i foci da infezione, e fra questi, per quello che più ci interessa, le tonsilliti croniche propriamente dette, vadano considerati sotto una luce diversa che potrebbe chiarirne il significato e l'essenza.

Tornando alla posizione della tonsillite acuta nel suo particolare aspetto clinico-semeiologico di angina eritematosa, noi crediamo che quest'ultima rappresenti l'espressione di una ipersensibilità parallergica locale, giacchè, trovandosi il tessuto tonsillare frequentemente e intensamente sottoposto a una sensibilizzazione da parte di germi o di tossine, esso può reagire con particolare facilità all'azione degli stimoli aspecifici più svariati, come raffreddamenti, infezioni, intossicazioni, traumatismi, ecc. Tale interpretazione potrebbe spiegare come specialmente nel caso di malattie infettive, l'angina del tipo eritemato-catarrale apra così di frequente la scena clinica.

Esistono nella letteratura citazioni che si riferiscono a concetti del genere. Moro e Keller ⁽⁶⁾ considerano un fenomeno di ipersensibilità parallergica l'angina vaccinica segnalata da Orgler e Koch durante il periodo critico della formazione dell'areola (9°-11° giorno dalla vaccinazione, ossia all'acme dell'allergia vaccinica), come pure la forma di tonsillite che appare dal 7° al 9° giorno dopo le iniezioni di siero (Koenigsberger). L'interpretazione che gli AA. suddetti forniscono nei riguardi di tali manifestazioni è la seguente: l'organismo non è in condizioni normali recettivo verso i batteri ospiti comuni delle tonsille, mentre una variazione del suo stato di sensibilità corrisponde a una diminu-

(7) VAUBEL E., Beitr. z. path. Anat. u. z. allg. Path., 89, 374 (1932).

(8) JUNGHANS E., Beitr. z. path. Anat. u. z. allg. Path., 92, 467 (1933-34).

(9) KLINGE F., Deutsche med. Wchnschr., 6-7, 209, 19 (1936).

(10) MASUGI M. e ISIBASI T., Beitr. z. path. Anat. u. z. allg. Path., 96, 391 (1936).

(11) ALBUS G., Ztbl. f. inn. Med., 58, 801 (1937).

(12) TOMMASI L., Atti vllpp SIDES, XXXI, 1, 103 (1938).

(13) HORSTER H., Klin. Wchnschr., 17, 1610 (1938).

zione dei poteri di resistenza cosicchè i batteri divengono capaci di provocare una tonsillite. Nello stesso modo vanno interpretati gli attacchi di appendicite e di encefalite vaccinica (9°-10° dalla vaccinazione), come pure l'encefalite morbillosa che può manifestarsi al 5°-7° giorno dalla comparsa dell'esantema [M.lle Comby (14)].

Weiss Valbranca (15) ha recentemente segnalato riacutizzazioni di tonsilliti croniche in rapporto all'inoculazione di vaccino antitifico. A seguito di tale vaccinazione Randolph (16) ha notato l'insorgenza di una appendicite acuta e come è noto l'appendicite può venire considerata alla stregua di una tonsilla addominale.

Veil e Urbach (17) hanno dimostrato che con il concetto di paraller-gia si spiega il fenomeno per cui batteri comunemente non dannosi possono divenire patogeni per un organismo allergizzato e mostrano attitudine a provocare reazioni a insorgenza rapida, il cui decorso dipende dalla natura del secondo microrganismo oltre che da un fattore tempo. Tali reazioni paraller-giche non si manifestano con il quadro clinico caratteristico della malattia allergizzante fondamentale (p. es. le vescicole vacciniche o la reazione da siero locale), bensì con una sintomatologia corrispondente all'azione del secondo antigene (tubercolina, tossina difterica, ecc.). E' opportuno aggiungere che il termine di *metallergia* fu introdotto da Urbach (18) a indicare la condizione per la quale un organismo specificamente sensibilizzato — nel quale in genere la condizione allergica data da tempo e le manifestazioni cliniche sono di solito modeste — a una successiva esposizione a un allergene diverso (metallergene) risponde con una reazione che riproduce il quadro clinico corrispondente a quello del primo allergene. Così l'anticorpo specifico (per es. il tubercolare) reagisce a un antigene diverso come se questo fosse specifico. Tale concetto di metallergia vale a spiegare numerosi fenomeni il cui significato è discusso, e specialmente le così dette riaccensioni non specifiche, ossia le reazioni tubercoliniche suscitate da stimoli diversi, le riaccensioni

(14) COMBY M. T., *Les encéphalites aigües post-infectieuses de l'enfance*, Paris, Masson 1935.

(15) WEISS VALBRANCA G., Riv. di Clin. Med., 1-5, 127 (1946).

(16) RANDOLPH, T. G., J. Allergy, 15, 89 (1944).

(17) in: URBACH E. e GOTTLIEB P. M., *Allergy*, London, Heinemann (1946).

(18) URBACH E., Klin. Wchnschr., 13, 1417 (1934).

della reazione di Dick e di Schick [Schelmire ⁽¹⁹⁾], la riaccensione focale di un tuberculoderma dopo iniezione di luetina o di un sifiloderma dopo tubercolina, la reazione anamnesticca di Mackenzie e Fruehbauer ⁽²⁰⁾, l'eczema infantile [Urbach ⁽²¹⁾].

La stessa reazione parallergica che si verifica a livello delle tonsille è ovvio possa avverarsi a livello di altri tessuti (articolazioni, muscoli, ecc.) sensibilizzati da foci infettivi preesistenti, in occasione della comparsa di una malattia da infezione. Ecco perchè all'inizio di numerosi processi tossi-infettivi si osservano con tanta frequenza, il più delle volte in associazione con la tonsillite, anche manifestazioni morbose articolari e muscolari, più o meno diffuse, vaganti e fugaci, sotto forma di reumatismi mio-articolari, i quali, da un punto di vista patogenetico, rappresenterebbero la risultante di altrettante reazioni parallergiche.

Il costatare come tale complesso sintomatologico tonsillo-mio-articolare preceda o accompagni così di frequente i più vari processi tossi-infettivi generalizzati riteniamo che debba con suggestiva visione indurci a riconoscere negli apparati coinvolti, in modo preminente nella tonsilla palatina, i « *risuonatori* » abituali di uno stato di iperergia parallergica [Lucherini ⁽²²⁾].

* * *

Prima di entrare nel vivo dell'argomento e di esporre il piano delle ricerche da noi intraprese con i relativi risultati, crediamo opportuno richiamarci sommariamente alla struttura e alle funzioni della tonsilla palatina.

STRUTTURA DELLE TONSILLE

La tonsilla occupa la loggia muscolo-fibrosa compresa fra il pilastro palatino anteriore e il posteriore, e in corrispondenza della sua faccia esterna è avvolta dalla capsula tonsillare, costituita da un connettivo più stipato di quello fascicolato interposto fra corpo tonsillare e piano musco-

⁽¹⁹⁾ SHELMIER B., J.A.M.A., 113, 1085 (1939).

⁽²⁰⁾ MACKENZIE G. M. e FRUEHBAUER E., Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 24, 419 (1927).

⁽²¹⁾ URBACH E., Wien. klin. Wchnschr., 45, 1228 (1932).

⁽²²⁾ LUCHERINI T., *Clinica e Terapia delle Artropatie acute e croniche*, Roma, Universitas (1946).

lare. Un sistema di grossi fasci fibrosi ordinati in sepimenti connettivali si irradia dall'ilo entro il parenchima tonsillare, costituendo i così detti setti interlobulari. La struttura istologica della tonsilla, paragonabile sotto alcuni aspetti a quella di una linfoghiandola, diversifica da quest'ultima per l'assenza di cordoni follicollari e di seni linfatici, come pure per la mancata delimitazione di un territorio midollare da uno corticale. Più precisamente essa corrisponde a un conglomerato di ghiandole follicolari (Szymonovicz), che per opera dei setti connettivali risulta suddiviso in una serie di unità fondamentali, i così detti lobi tonsillari.

Nei singoli lobi si distinguono: un rivestimento epiteliale, che si continua con quello della mucosa orofaringea; un tessuto proprio sottoepiteliale che alberga i follicoli linfatici; uno strato esterno fibroso che si identifica con la capsula. Le cripte, o lacune, o diverticoli, corrispondono al lume delle singole unità funzionali e si approfondano in misura variabile nel parenchima tonsillare. L'organo tonsillare rappresenta in tal modo una mucosa modificata in senso linfatico e fortemente introflessa allo scopo di amplificarne la superficie.

L'epitelio, di tipo pavimentoso stratificato, è costituito di cellule appiattite con carattere epidermoide negli strati superficiali, di cellule poliedriche disposte a palizzata nello strato basale. Esso appare largamente infiltrato da linfociti, i quali dissociano e attraversano attivamente lo strato epiteliale (Stoehr), fuorchè in corrispondenza della barriera opposta dallo strato corneo al fondo delle cripte (Rondoni).

Lo strato sottoepiteliale, nel quale si rinvencono i follicoli o noduli linfatici, costituisce il tessuto tonsillare propriamente detto; tali follicoli sono di conformazione rotondeggiante oppure poliedrica e si dispongono in serie in una stratificazione unica. In essi possono distinguersi una zona periferica denominata corteccia o mantello e un'area centrale più chiara dove si rarefanno gli elementi linfoidei e predominano gl'istiociti, con aspetto iperplastico e frequenti cariocinesi. Tali aree, note col nome di centri germinativi di Fleming o di centri chiari secondo Mottura ^(22-bis), vanno, in rapporto col loro particolare significato funzionale (vedi appresso), denominate più opportunamente follicoli o noduli secondari (De Vecchi).

^(22-bis) MOTTURA, Arch. Sc. Med. LXXI, 82 (1946).

Simili noduli sono dotati di una finissima impalcatura di tessuto linfadenoidale, costituita da fibrille e da cellule reticolari in più o meno manifesto atteggiamento istiocitario, e si trovano immersi in un tessuto stromatico fibrillare nel quale abbondano i vasi e sono sparsi numerosi elementi linfocitari.

Vasi e nervi si distribuiscono al parenchima tonsillare seguendo il percorso dei setti interlobulari. La circolazione linfatica che collega la tonsilla alle linfoghiandole distrettuali non è completamente nota. Mentre l'esistenza di una corrente linfatica afferente è negata, viene invece data per certa la presenza di vasi efferenti, con inizio a fondo cieco e da considerare quindi come territori del sistema linfatico a contatto quasi diretto col mondo esterno; il che con ogni verosimiglianza non è privo di significato funzionale (Schlemmer).

Alla documentazione delle connessioni linfatiche fra tonsille palatine e linfoghiandole cervicali profonde ha contribuito Lucherini ⁽²³⁾, il quale, per mezzo dell'inoculazione di thorotrast nel parenchima tonsillare dell'uomo ha potuto, con indagini radiografiche condotte in serie e con tecnica adatta, seguire la progressione del torio colloidale lungo la catena cervicale profonda e costatare il suo arresto definitivo in corrispondenza delle linfoghiandole sopraclavicolari. Ricerca questa che è valsa a dimostrare come non esistano nell'uomo connessioni linfatiche dirette fra gangli cervicali e gangli peribronchiali e mediastinici; ciò che infirma il concetto da più parti affacciato della possibile propagazione di un'infezione, rispettivamente dell'infezione tubercolare, attraverso una presunta via linfatica cervico-toracica.

FUNZIONE DELLE TONSILLE

Per alcune funzioni delle tonsille esistono ancora delle incertezze e non si è raggiunta una concordanza di opinioni.

Alle tonsille le quali risultano costituite da conglomerati di follicoli linfatici va attribuita la stessa funzione propria del tessuto linfatico in genere, cioè la produzione dei linfociti. Ai centri chiari di Fleming viene da alcuni AA. (Mollier, Mottura) attribuito il significato di focolai a funzione non già linfopoietica ma linforeticolare, e si è pensato che corri-

(²³) LUCHERINI T., Radiologia med. XXIII, fasc. 6 (1936).

spondano ad aggregati cellulari con compiti soprattutto difensivi in quanto dotati di particolare reagibilità (centri di reazione di Hellman).

L'importanza degli accumuli cellulari linfatici e l'entità della tras migrazione attiva dei linfociti attraverso l'epitelio, ammessa per opera di Stoechr, sembrano essere in rapporto con l'età del soggetto ed appaiono assai spiccate nel bambino.

In passato è stata da alcuni AA. attribuita alla tonsilla una funzione secretoria, sia esocrina come endocrina (produzione di enzimi glicolitici, rapporti con la funzionalità sessuale e con la fecondità, attività endocrina consensuale con quella del timo, solidarietà funzionale nei riguardi dell'insulina); tali concetti non sono oggidì più accettati da alcuno.

Le tonsille pur presentando una struttura diversa da quella dei gangli linfatici per non essere dotate di vasi afferenti e dei caratteristici seni, svolgono però come le linfoghiandole stesse una funzione di difesa. Tale funzione si esplica non soltanto attraverso la tras migrazione cellulare a livello del rivestimento epiteliale, ma anche a mezzo dell'attività fagocitaria, granulopessica e immunitaria degli elementi che costituiscono l'importante stazione tonsillare del sistema reticolo-istiocitario.

Per quanto le tonsille siano relativamente più esposte in confronto di ogni altro tessuto linfatico dell'organismo all'azione di fattori esogeni (meccanici, infettivi, tossici, ecc.), pur tuttavia esse hanno cessato di rappresentare, come in passato si usava inespressivamente dire, un « locus minoris resistentiae »; mentre sono indubbiamente da considerare elementi di difesa e centri di raccolta per molte sostanze estranee e nocive all'organismo. E' nota a questo proposito la costatazione sperimentale che attraverso di esse può dimostrarsi l'eliminazione di sostanze coloranti introdotte per via generale e poi convogliate alle tonsille stesse [Barraud ⁽⁵⁾].

Ma il ruolo più importante nell'attività difensiva del tessuto linfatico tonsillare consiste nel processo di produzione degli anticorpi.

Fin dal 1915 Hektoen e successivamente Murphy e Sturm nel 1925 dimostrarono che allorchè si riduce la quantità del tessuto linfatico in un animale per mezzo dell'irradiazione roentgen, oppure si esalta l'attività dello stesso tessuto esponendo l'animale al calore secco, si ottiene nel primo caso una diminuzione, nel secondo un aumento nella produzione di an-

ticorpi. Del 1925 è anche la teoria formulata da Bunting ⁽²⁴⁾ di un'origine degli anticorpi dal tessuto linfatico, concetto questo che trovò scarso seguito e non valse a detronizzare quello classico della genesi reticolo-endoteliale degli anticorpi stessi.

Dopo gli studi di McMaster e Hudack ⁽²⁵⁾ relativi sempre a tale soggetto, furono le recenti ricerche di Ehrich e Harris ⁽²⁶⁾ che valsero a stabilire una salda base sperimentale alla concezione suddetta. Tali AA. dimostrarono che l'iniezione di un antigene è seguita da una marcata iperplasia della linfoghiandola regionale con esaltata produzione di linfociti; contemporaneamente si osserva che l'anticorpo specifico appare più precocemente e in maggiore quantità nella linfa che proviene da detta linfoghiandola a paragone che nella linfa afferente e nel sangue circolante.

Seguì una serie di indagini condotte dallo stesso gruppo di AA. [Harris e Ehrich ⁽²⁷⁾; Harris, Grimm, Mertens e Ehrich ⁽²⁸⁾; Ehrich, Harris e Mertens ⁽²⁹⁾] che portò ad altre acquisizioni importanti. La linfoghiandola iperplastica non soltanto contiene anticorpi ad alto titolo, ma produce in gran numero linfociti nei quali si trovano anticorpi a una concentrazione maggiore che nella linfa circostante. Per stabilire se i linfociti producono realmente gli anticorpi che contengono e li lasciano successivamente diffondere nel plasma, oppure se il loro ufficio è quello di adsorbire dal plasma gli anticorpi elaborati da altre cellule, è stata ideata l'esperienza seguente. Linfociti contenenti anticorpi, ossia provenienti da animali immunizzati, e linfociti privi di anticorpi, ossia provenienti da animali controllo, vennero tenuti a contatto con un plasma privo di anticorpi oppure fornito di anticorpi di altro tipo, e furono successivamente separati per centrifugazione. Studiando poi il loro contenuto si poté constatare che lo scambio di anticorpi avviene in senso unico, ossia dalle cellule al liquido, ciò che prova in modo definitivo la loro produzione per opera dei linfociti.

⁽²⁴⁾ BUNTING C. H., *Handbook of Hematology*, Vol. I, New York, Hoeber (1938).

⁽²⁵⁾ McMASTER S. e HUDACK K. J., *J. Exper. Med.* 61, 783 (1935).

⁽²⁶⁾ EHRLICH W. E. e HARRIS T. N., *J. Exper. Med.*, 76, 335 (1942).

⁽²⁷⁾ HARRIS T. N. e EHRLICH W. E., *J. Bact.*, 49, 201 (1945).

⁽²⁸⁾ HARRIS T. N., GRIMM E., MERTENS E. e EHRLICH W. E., *J. Exper. Med.*, 81, 73 (1945).

⁽²⁹⁾ EHRLICH W. E., HARRIS T. N. e MERTENS E., *J. Exper. Med.*, 83, 373 (1946).

Riprendendo e sviluppando la teoria già accennata da Bunting, Ehrich e Harris (³⁰) sono giunti alla concezione seguente: germi e cellule con potere antigenico sono captati e distrutti per fagocitosi dai polinucleati e dagli istiociti macrofagi del connettivo; i quali liberano successivamente gli antigeni, destinati a venire fissati dai linfociti che li elaborano fino ad anticorpi specifici. Tale potere di elaborazione sarebbe esclusivo delle cellule che sono sede di sintesi proteica attiva; cellule le quali appaiono dotate di una tipica basofilia, caratteristica questa che si riscontra appunto nella serie linfatica. La partecipazione dei granulociti e dei macrofagi alla reazione immunitaria umorale resterebbe in tal modo limitata all'assunzione delle frazioni antigeniche che vengono poi gradualmente cedute alle cellule sintetizzanti le globuline seriche (fra le quali i linfoblasti e i linfociti), cui spetta il compito specifico della produzione degli immunocorpi.

Un altro gruppo di ricercatori americani [Withe, Dougherty e Chase (^{31a-b})] ha nello stesso periodo di tempo espletate analoghe indagini con risultati parimenti interessanti, probativi per un'origine linfocitaria delle globuline normali, oltre che per un meccanismo ormonale di liberazione delle globuline normali e delle globuline-anticorpo da parte dei linfociti formatori. Mentre nell'estratto di tessuto linfoide proveniente da un animale immunizzato si rinvenivano anticorpi ad alta concentrazione, lo stesso estratto di un animale controllo dimostra un contenuto ad alto titolo di una proteina che appare identica alla siero-globulina gamma normale di Tiselius, sia per le sue proprietà generali che per il comportamento in sede di elettroforesi. Lo stesso contenuto in gamma-globulina dei linfociti umani è stato, in connessione con le dette ricerche, dimostrato da Kass (³²). E' stato poi accertato che la liberazione delle globuline normali e delle globuline-anticorpo da parte del tessuto linfatico e la loro immissione nel plasma avviene sotto il controllo diretto degli

(³⁰) EHRLICH W. E. e HARRIS T. N., *Science*, 101, 28 (1945).

(^{31a}) WHITE A. e DOUGHERTY T. F., *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.* 56, 26 (1944); *Endocrinology*, 36, 207 (1945).

(^{31b}) DOUGHERTY T. F., CHASE J. H. e WHITE A., *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 57, 295 (1945).

(³²) KASS E. H., *Science*, 101, 337 (1945).

ormoni sterolici corticosurrenali e sotto quello indiretto dell'ormone preoteinico ipofisario corticotropo.

I risultati di queste ricerche hanno chiaramente posto in luce l'importanza che nello svolgimento dei meccanismi di difesa spetta alle strutture linfatiche dell'organismo e di conseguenza anche al tessuto linfatico costitutivo delle tonsille.

A proposito dell'attività difensiva locale svolta dalle amigdale è ancora da considerare il fatto che fra l'anello linfatico di Waldeyer e le linfoghiandole regionali esiste una ricca rete di connessioni linfatiche che sbarrano per quanto è possibile la via alla penetrazione dei germi; la reazione consensuale dei gangli regionali effettivamente costituisce in determinate condizioni l'indice di un fenomeno difensivo locale.

Ricordiamo infine come col progredire dell'età il tessuto tonsillare divenga sempre meno recettivo verso le infezioni e acquisti una così detta «immunità di barriera», che appare pienamente sviluppata negli adulti, mentre è ancora scarsamente efficiente nei bambini e negli adolescenti.

Non è in effetti possibile negare l'esistenza di tonsilliti di origine esogena ossia legate alla penetrazione diretta di germi dall'esterno; ma appare anche indubbio che in altre contingenze possano essere occasionalmente presenti nelle tonsille germi a provenienza endogena. A tale proposito cade opportuno un richiamo alla concezione di Fein ⁽³³⁾, secondo il quale la tonsillite è sempre di origine endogena, nel senso che va considerata come una manifestazione morbosa locale di una malattia infettiva generale («anginosi di Fein»). Una simile teoria, che riconosce alle tonsilliti una genesi ematogena e nega alla tonsilla il significato di porta d'ingresso e di luogo di incubazione per i germi in agguato e le loro tossine, pur avendo avuto poco sviluppo e scarsa risonanza fra gli studiosi, ha costituito il punto di partenza per indagini intese a considerare l'organo tonsillare come un centro di reazione e di eliminazione.

* * *

Le moderne acquisizioni intorno alla complessa dottrina dell'allergia ci hanno indotto a studiare l'argomento in profondità onde arri-

⁽³³⁾ in: SCHULTZ W., *Die akuten Erkrankungen der Gaumenmandeln*, Berlin, Springer (1923).

vare a documentare in senso sia clinico che sperimentale come l'angina acuta eritematosa non costituisca la localizzazione secondaria da parte dei germi o dei virus responsabili di molte infezioni nel senso di Fein, ma rappresenti invece l'espressione di uno stato di reattività parallergica del tessuto tonsillare stesso.

Abbiamo già parlato del criterio clinico-semeiologico di frequenza secondo il quale la tonsillite acuta, coi caratteri costanti e comuni dell'angina eritematosa, suole riscontrarsi all'inizio e durante il corso delle più disparate malattie infettive e tossi-infettive, tanto acute come cronico-recidivanti. Questo già costituisce un motivo di notevole importanza per elevare qualche dubbio sulla responsabilità delle tonsille quale porta di ingresso in un così gran numero di affezioni.

Argomenti clinici in favore dell'interpretazione allergica della reazione tonsillare in occasione di processi morbosi generalizzati sono poi i seguenti:

1) Il riscontro di una tonsillopatia acuta, con carattere di flussionarietà e del tipo edematoso-congestizio, all'inizio ed in corso di affezioni con genesi squisitamente allergica, quali le intossicazioni di origine anafilattico-alimentare e la malattia da siero. In quest'ultima infatti, accanto alle manifestazioni cutanee, congiuntivali, articolari, muscolari, intestinali e quelle linfoghiandolari di frequente generalizzate, è rilevabile l'insorgenza anche di fenomeni flogistici acuti a carica del faringe, che possono culminare nella comparsa della così detta *angina da siero* [v. Corelli ⁽³⁴⁾].

Anche nella malattia reumatica, tipico esempio di mesenchiomopatia allergica, molte volte la tonsillite rossa non è accompagnata da reazione articolare, e costituisce con la febbre l'unica manifestazione clinico-reattiva di una ricorrenza reumatica.

2) La costatazione di una solidarietà reattiva più o meno spiccata e consensuale da parte di tutte le sezioni dell'apparato linfatico dell'organismo (milza, linfoghiandole, tonsille, appendice, timo) di fronte all'insorgenza di una malattia infettiva e negli stati di sensibilizzazione sia spontanea che sperimentale [Fischer e Kaiserling ⁽³⁵⁾].

⁽³⁴⁾ CORELLI F., *Emopatie ed allergia*, Roma, Pozzi 1944.

⁽³⁵⁾ FISCHER E. e KAISERLING H., *Klin. Wchnschr.*, 16, 1143 (1937).

Il riconoscimento di una tale solidarietà spesso sfugge a una giusta interpretazione, mentre viceversa essa indica chiaramente come le varie strutture linfoidi mantengano lo stesso contegno, in senso sia morfologico che clinico, di fronte alla nuova situazione allergica realizzatasi nell'organismo. Perchè mai in evenienze consimili si rimane colpiti precipuamente dalla risposta splenica e da quella linfoghiandolare più o meno palesemente generalizzata, mentre non si tiene nell'istesso tempo un conto adeguato anche della possibile reazione tonsillare?

Appare inoltre notevole la frequenza con la quale una tonsillopatia acuta si accompagna consensualmente all'esplosione di una reattività dell'appendice (la tonsilla addominale), con un quadro fenomenologico anche acutissimo e grave; sino alla possibilità della comparsa drammatica di una sindrome di appendicite necrotica, il cui riferimento al fenomeno sperimentale di Arthus rende assai verosimile l'ammetterne il determinismo allergico.

I rapporti fra tonsille e appendice, come fra tonsillite e appendicite, sono stati oggetto di numerosi studi e in passato si è emessa l'ipotesi che sul determinismo consensuale della tonsillite e dell'appendicite influisca l'analogia fra flora batterica tonsillare e quella appendicolare [Hilgermann e Pohl ⁽³⁶⁾]. Secondo Fischer e Kaiserling ⁽³⁵⁾ la reazione iperergica del tessuto linfatico dell'appendice sarebbe con ogni probabilità condizionata dalla speciale attitudine immunitaria indotta nell'organismo a seguito di una infezione focale. Detti AA. in base a ricerche condotte su conigli sensibilizzati, nei quali fu provocato uno scatenamento locale iniettando il siero negli spazi linfatici sottomucosi, ammettono come assai probabile l'intervento di fattori iperergici nelle genesi dell'appendicite acuta.

Beluffi ⁽³⁷⁾ ha ottenuto alterazioni sperimentali simili a quelle dell'appendicite umana iniettando siero di maiale nel plesso linfatico sottomucoso dell'appendice e provocando lo scatenamento con l'inoculazione dell'antigene per via generale. Cirenei ⁽³⁸⁾ studiando comparativamente strisci di tonsilla e di appendice in pazienti affetti da appendicite, ha messo in evidenza un'analogia di comportamento degli elementi reticolo-endoteliali del tessuto linfatico di entrambi gli organi.

⁽³⁶⁾ HILGERMANN H. e POHL S. K., Deutsche med. Wchnschr, 55, 1216 (1929).

⁽³⁷⁾ BELUFFI T. L., Ann. Ital. Chir., 17, 615 (1938).

⁽³⁸⁾ CIRENEI A., Valsalva, 9, 374 (1940).

A proposito della solidarietà reattiva delle strutture linfatiche dell'organismo è opportuno ricordare come secondo Urbach e Gottlieb (¹⁷) nelle manifestazioni di anafilassi locale (fenomeno di (Arthus) sia possibile dimostrare una condizione di ipersensibilità generale; così Grégoire (³⁹) ha osservato che negli animali sensibilizzati, oltre all'edema e all'iperplasia dei centri germinativi e delle strutture reticolo-endoteliali nelle linfoghiandole regionali, esiste una reazione generalizzata alle altre linfoghiandole, naturalmente di grado minore.

Secondo le ricerche di Cassano (⁴⁰), e analogamente a quanto hanno osservato Fraser (⁴¹), Klinge (⁴²), Robecchi e Rigoletti, (⁴³), le linfoghiandole possono presentare alterazioni anche in rapporto alla malattia reumatica. Tali alterazioni consistono in una tumefazione di modico grado rilevabile clinicamente, e sostenuta da una sistematica e diffusa proliferazione reticolo-istiocitaria che invade la compagine del parenchima ghiandolare, nel quale si rinvencono i seni dilatati e i cordoni assottigliati. In uno stadio ulteriore, cedendo la proliferazione, si manifesta una fibroadenia cordonale, con comparsa di un tessuto connettivo giovane che occupa e occlude completamente i seni. Processo questo che ricorda secondo Cassano la diffusa reazione istiocitaria sottoendoteliale caratteristica dell'endocardite verrucosa.

3) L'immediata influenza benefica che sulla tonsillite eritemato-catarrale, come anche sul quadro sintomatologico associato (reumatismo allergico mio-articolare, congiuntivite, rinite acuta vasomotoria, eritema essudativo e nodoso) svolge, anche secondo la nostra esperienza, la piresia provocata, alla quale, in forza di acquisizioni cliniche e sperimentali, va decisamente attribuita un'azione antiallergica. Le indagini eseguite recentemente da Lucherini, Cecchi e Alberini (⁴⁴), hanno infatti permesso di stabilire come sia possibile a mezzo dell'ipertermia artificiale, prevenire l'insorgenza dello shock serico nella cavia, e del fenomeno di Sanarelli-

(³⁹) GRÉGOIRE R., Mém. Acad. de Chir., 63, 930 (1937).

(⁴⁰) CASSANO C., Pathologica, 513, 472 (1934).

(⁴¹) FRASER C. S., Lancet, 36, 1117 (1932).

(⁴²) KLINGE F., *Der Rheumatismus*, Berlin, Springer (1933), in: BERGER W. e HANSEN K. (ed.) *Allergie*, Leipzig, Thieme (1940).

(⁴³) ROBECCHI A. e RIGOLETTI L., Minerva med., 17, 11 (1942).

(⁴⁴) LUCHERINI T. CECCHI E. e ALBERINI A., Policlinico (Sez. med.), 50, 1174 (1946); Progresso med., 12, 355 (1946); Rendic. Ist. Sup. Sanità, Vol. IX, P. I (1946).

Shwartzman oltre che del quadro istopatologico dell'artrite allergica nel coniglio. Allo stesso modo è importante la provata efficacia che nei riguardi dell'angina rossa mostrano [Corelli (³⁴)] tanto il piramidone come il salicilato di sodio, che una serie di ricerche sperimentali permette di considerare medicinali ad azione elettivamente antiallergica.

Per Eppinger il piramidone modifica la permeabilità della parete capillare, donde ostacolo al passaggio di plasma nei tessuti, il che vale ad attenuare o inibire lo svolgimento della flogosi sierosa. Analogamente Bergmann sostiene il concetto che il piramidone sia capace di esercitare una tipica azione antiessudativa [vedi le variazioni citologiche nel liquido di bolla a seguito della somministrazione di piramidone, osservate dalla Winternitz-Koranyi (⁴⁵)].

Swift (⁴⁶) ha sperimentalmente dimostrato come la somministrazione di salicilici deprima la formazione degli anticorpi; mentre Meyer e Mezey (⁴⁷) hanno messo in evidenza l'influenza ostacolante che il piramidone esercita sullo svolgimento della prova di Schultz-Dale.

Coburn e Kapp (⁴⁸) hanno osservato che a mezzo del salicilato può ottenersi inibizione della precipitazione in un sistema ovoalbumina-anti-ovoalbumina. Ciò è stato confermato da Salazar e Del Refugio (⁴⁹), i quali hanno dimostrato inoltre come col salicilato sia possibile inibire la precipitazione in un sistema streptolisina-antistreptolisina, il che è spiegabile ammettendo un bloccaggio degli anticorpi, verosimilmente per una combinazione di questi ultimi col salicilato stesso; ipotesi la quale appare raffrontabile con quanto è ammesso in via teorica da Perry (⁵⁰) a proposito dell'azione curativa svolta dal salicilato contro le manifestazioni della malattia da siero.

Infine secondo le ricerche di Cecchi (⁵¹) è possibile a mezzo della somministrazione di salicilato prevenire la comparsa dello shock serico nella cavia.

(⁴⁵) WINTERNITZ-KORANYI M., Deutsche med. Wchnschr., 42, 1779 (1930).

(⁴⁶) SWIFT H., J.A.M.A., 24, 1668 (1920).

(⁴⁷) MEYER A. e MEZEY K., Klin. Wchnschr, 30, 1048 (1937).

(⁴⁸) COBURN A. e KAPP E., J. Exper. Med., 77, 173 (1943).

(⁴⁹) SALAZAR M. e DEL REFUGIO B., Arch. Inst. Cardiol. de Mexico, XVI, 5, 432 (1946).

(⁵⁰) PERRY B. C., Arch. Dis. Child., 14, 32 (1939).

(⁵¹) CECCHI E., Riv. di Clin. Med., 6-9, 460 (1946).

Ricordiamo come Danielopolu, Popescu e Crivetz ⁽⁵²⁾ raccomandino l'impiego del piramidone nella prevenzione degli accidenti anafilattici, in quanto il piramidone, inibendo l'azione dell'istamina e dell'acetilcolina, diminuisce il tono del parasimpatico.

Riportiamo per ultimo le parole di Aikawa ⁽⁵³⁾, secondo il quale la crisi iperergica reumatica « corrisponde a una reazione antigene-anticorpo, che può essere bloccata profilatticamente o terapeuticamente dal salicilato, il quale agisce sugli anticorpi con meccanismo sconosciuto ».

* * *

Nell'ampio e complesso quadro delle correlazioni fra tonsillopatia acuta eritematosa e processi morbosi generalizzati riteniamo opportuno parlare, come di esempio tipicamente paradigmatico, dei *rapporti fra tonsillite rossa e malattia reumatica*.

E' noto come per Aschoff, Fahr e Graeff l'unico agente etiologico di tale affezione debba essere considerato un microrganismo ancora sconosciuto; mentre per altri autori, particolarmente di lingua inglese [Birkhaug ⁽⁵⁴⁾; Keefer, Myers e Oppel ⁽⁵⁵⁾; Brenner ⁽⁵⁶⁾; Coburn e Pauli ⁽⁵⁷⁾; Ritchie ⁽⁵⁸⁾; Traut ⁽⁵⁹⁾; Brown ⁽⁶⁰⁾] il principale agente, diretto o indiretto, della malattia è lo streptococco emolitico del gruppo A di Lancefield. Tale concetto risulta comunque ancora lontano dall'essere definito e molti, in forza di considerazioni di ordine clinico, batteriologico e immunobiologico, prudentemente sostengono soltanto come ogni ricorrenza reumatica sia preceduta o accompagnata da esacerbazioni infettive per opera dello streptococco emolitico [Comroe ⁽⁶¹⁾].

⁽⁵²⁾ DANIELOPOLU, POPESCU M. e CRIVETZ D., Presse Méd., 35, 947 (1946).

⁽⁵³⁾ AIKAWA J. K., Ann Int. Med., 23, 983 (1945).

⁽⁵⁴⁾ BIRKHAUG K. E., J. Infect. Dis., 44, 363 (1929).

⁽⁵⁵⁾ KEEFER C. S., MYERS W. K. e OPPEL T. W., J. Clin. Invest., 12, 267 (1933).

⁽⁵⁶⁾ BRENNER O., Birmingham Med. Rev., 9, 193 (1934).

⁽⁵⁷⁾ COBURN A. F. e PAULI R. H., J. Clin. Invest., 14, 755 (1935).

⁽⁵⁸⁾ RITCHIE W. T., Trans. Med.-Chir. Soc. Edinburgh, 117, 128 (1934-35).

⁽⁵⁹⁾ TRAUT E. F., Med. Clin. North America, 18, 1237 (1935); J. Allergy, 8, 501 (1937).

⁽⁶⁰⁾ BROWN G. T., J. Lab. & Clin. Med., 20, 247 (1934); Jour. Lancet, 57, 97 (1937).

⁽⁶¹⁾ COMROE B. I., Arthritis and allied Conditions Philadelphia, Lea (1947).

E' anche noto come principalmente ad opera di Klinge ⁽⁴²⁾ e di Talalajeff ⁽⁴³⁾ sia stato prospettato il concetto che alla malattia reumatica, per le sue caratteristiche anatomo-cliniche, vada riconosciuta una patogenesi allergica; concetto questo che ha trovato i più ampi consensi [Swift, Hitchcock, Derick e McEwen ⁽⁶³⁾; Harkavy ⁽⁶⁴⁾; Gudzent ⁽⁶⁵⁾].

Ricordiamo come l'essenza della malattia reumatica sia fondata su alterazioni regressive del mesenchima, su una capillaropatia diffusa [Griffith ⁽⁶⁶⁾] e su una proliferazione reattiva degli elementi reticolo-istiocitari. Infatti nel cuore, nelle pareti vasali, nelle capsule articolari, nei muscoli, nelle sierose, nei reni, nel fegato, nelle linfoghiandole il quadro istopatologico è caratterizzato da una reazione mesenchimale, la quale si estrinseca attraverso tre noti stadi. Nel primo stadio (dell'infiltrato precoce reumatico di Klinge o stadio della disorganizzazione di Talalajeff) dominano i segni della degenerazione fibrinoide del connettivo e l'accumulo di cellule di tipo linfoistiocitario e di eosinofili. Nel secondo stadio si verifica una ricca proliferazione di elementi mesenchimali a ridosso delle zone di necrosi fibrinoide, venendosi così ad originare gli infiltrati granulomatosi che evolvendo acquistano le caratteristiche del nodulo submiliario di Aschoff. Quest'ultimo è com'è noto costituito da un aggregato di linfociti, polinucleati, fibroblasti e da speciali cellule grandi, con nucleo lobato, derivate dagli elementi istiocitari perivasali (miociti di Anitschow). Il terzo stadio corrisponde infine alla fase cicatriziale del tessuto granulomatoso sopradescritto.

I fondamenti istopatologici della malattia reumatica poggiano in effetti sui classici pilastri della floglosi iperergica, la quale colpisce le strutture mesenchimali dell'intero organismo, e fra queste, oltre a quelle articolari, vasali e cutanee, sono da porsi in primo piano le endocardiche. Venendo quest'ultima localizzazione ad assumere un aspetto analogo a quello degli altri distretti, essa non costituisce l'espressione di un focus infettivo recidivante, ma rientra nel tipico quadro dell'infiamma-

⁽⁶²⁾ TALALAJEFF V., *Acta Rheumat.*, 8, 204 (1936).

⁽⁶³⁾ SWIFT H. F., HITCHCOCK C. H., DERICK C. L. e McEWEN C., *Am. J. Med. Sc.* 181, 1 (1931).

⁽⁶⁴⁾ HARKAVY J., *Med. Clin. North America*, 17, 193 (1933).

⁽⁶⁵⁾ GUDZENT F., *Deutsche med. Wchnschr.*, 61, 901 (1935).

⁽⁶⁶⁾ GRIFFITH F., *J.A.M.A.*, 133, 974 (1947).

zione reattivo-iperergica. Infatti l'endocardite reumatica, che macroscopicamente corrisponde all'endocardite verrucosa, è caratterizzata istologicamente dalle tre classiche fasi: all'inizio da un rigonfiamento fibrinoide del connettivo valvolare sottoendocardico; successivamente da un'attiva proliferazione col carattere di un tessuto di granulazione, riferibile per i suoi elementi costitutivi al nodulo di Aschoff; infine dalla trasformazione fibroblastica cui segue la sclerosi dei veli valvolari, con le note dannose conseguenze funzionali [Koeniger, Klinge (⁴²), Garuton e Rodriguez (^{67-a}), Gonzales e Lotomayer (^{67-b})].

Tali concetti hanno trovato negli anni recenti importanti sostegni di ordine sperimentale, i quali hanno dimostrato la riproducibilità a mezzo di antigeni aspecifici in animali sensibilizzati di alterazioni anatomo-istologiche sovrapponibili a quelle della malattia reumatica, e reperibili non soltanto nell'ambito delle articolazioni e dei vasi, ma anche del miocardio e dell'endocardio.

Ricordiamo come fin dal 1902 Menzer (⁶⁸) abbia emesso l'ipotesi che la malattia reumatica consista in una reazione allergica dei tessuti in precedenza sensibilizzati da un'infezione streptococcica specifica o meno, localizzata di preferenza nelle vie respiratorie. Swift (⁶⁹) ha in seguito formulato il concetto che le lesioni reumatiche non siano da attribuire all'azione diretta di un virus o di una tossina; ma rappresentino l'espressione di una reazione di ipersensibilità verso prodotti batterici. Idee analoghe ha emesso Coburn (⁷⁰) il quale ammette che, in individui predisposti da fattori sia ereditari che ambientali, si verifichi una sensibilizzazione del sistema reticolo-endoteliale ad opera di antigeni di origine streptococcica, di guisa che la febbre reumatica verrebbe a corrispondere ad una flogosi reattiva da ipersensibilità per esposizione ripetuta agli antigeni suddetti. Si deve infine a Schultz (⁷¹) l'aver osservato che negli individui reumatici

(^{67a-b}) Recensiti in: Schweiz. med. Wchnschr., 16, 3, (1946).

(⁶⁸) MENZER A., *Die Aethiologie des akuten Gelenkrheumatismus, nebst kritischen Bemerkungen zu seiner Therapie*, Berlin, Hirschwald (1902).

(⁶⁹) SWIFT H. F., J.A.M.A., 92, 2071 (1929).

(⁷⁰) COBURN A. F., *The Factor of Infection in Rheumatic State*, Baltimore, William & Wilkins 1931.

(⁷¹) SCHULTZ M. P., Publ. Health Rep., 54, 1273 (1939).

è dimostrabile più di frequente che nei non reumatici una ipersensibilità verso le iniezioni intracutanee di siero di coniglio.

Una ampissima messe di documentazioni in favore dello stretto legame fra malattia reumatica ed ipersensibilità ha fatto sì che l'ipotesi di una patogenesi allergica risulti oggidì la più diffusamente seguita.

Zinsser e Grinell ⁽⁷²⁾ allergizzando la cavia poterono dimostrare un definito parallelismo fra ipersensibilità della cute e quella delle articolazioni; non riuscirono però a produrre lesioni articolari se non con l'inoculazione diretta di siero entro le articolazioni.

Klinge ⁽⁴²⁾, Gudzent ⁽⁷³⁾ e Bruun ⁽⁷⁴⁾ iniettarono nelle articolazioni del coniglio siero, estratti di alimenti contenenti proteine, sospensioni di batteri uccisi, e reinocularono in seguito lo stesso antigene attorno e all'interno delle articolazioni. Dopo una o più di tali iniezioni comparvero delle manifestazioni flogistiche di tipo iperergico non soltanto in corrispondenza della sinoviale e della capsula dell'articolazione trattata, ma anche nei tendini e nei tessuti periarticolari, come pure nelle articolazioni non trattate. Furono inoltre dimostrate lesioni dello stesso tipo nell'ambito delle pareti arteriose, delle valvole cardiache, del miocardio e dei muscoli scheletrici. In altre parole erano reperibili alterazioni istologiche in tutti i distretti dove usualmente si riscontrarono le tipiche manifestazioni della febbre reumatica nell'uomo. Fu inoltre constatato che l'iniezione endovenosa di proteine negli animali sensibilizzati dà origine alla comparsa di noduli microscopici situati nel miocardio e altrove nel resto dell'organismo, simili ai granulomi reumatici dell'uomo [Vaubel ⁽⁷⁾, Jungmans ⁽⁸⁾], e da Roessle considerati per ogni verso identici ai noduli di Aschoff.

Rich e Gregory ⁽⁷⁵⁾, provocando una malattia da siero sperimentale nel coniglio, notarono in alcuni casi la comparsa di lesioni cardiache sostanzialmente simili a quelle della cardite reumatica e ne dedussero che è possibile ammettere per quest'ultima una genesi anafilattica, analoga-

⁽⁷²⁾ ZINSSER H. e GRINELL F., J. Immunol., 10, 725 (1925).

⁽⁷³⁾ GUDZENT F., Ztschr. f. klin. Med., 125, 672 (1933).

⁽⁷⁴⁾ BRUUN E., *Experimental Investigations in Serum Allergy with Reference to the Etiology of Rheumatic Joint Diseases*, London, Oxford (1940).

⁽⁷⁵⁾ RICH A. R. e GREGORY J. E., Bull. Johns Hopkins Hosp., 72, 65 (1943); 73, 239 (1943); 75, 115 (1944); 78, 1 (1946).

mente a quanto può osservarsi nel campo della periarterite nodosa. [Rich ⁽⁷⁶⁾]. Tale reperto corrispondeva a lesioni focali ed anche diffuse del connettivo miocardico e dell'endocardio murale e valvolare, consistenti in edema e rigonfiamento con degenerazione fibrinoide delle fibre collagene, in comparsa di noduli di Aschoff e in una ulteriore fibrosi riparativa con deformazione valvolare. Tali autori hanno fatto notare come molti dei caratteri clinici della febbre reumatica siano ravvicinabili a quelli della malattia da siero: la febbre, le manifestazioni articolari, il rigonfiamento focale e la degenerazione del collagene cardiaco, le lesioni vasali del tipo periarterite nodosa, gli esantemi cutanei, specie quelli a carattere purpurico [Coburn ⁽⁷⁰⁾], le paresi transitorie. Le indagini istologiche di Clark e Kaplan ^(76-bis) in corso della malattia da siero umana hanno poi messo in evidenza alterazioni mesenchimali, rispettivamente vasali ed endocardiche, raffrontabili con quelle della malattia reumatica. Ricordiamo inoltre come nella cardite acuta reumatica un reperto istologico di grande interesse, notevolmente frequente ma poco noto, sia l'infiltrazione estensiva di eosinofili messa in evidenza da Watjen ⁽⁷⁷⁾ e da Monckenberg ⁽⁷⁸⁾. Boots e Swift ⁽⁷⁹⁾ hanno infine dimostrato come la citologia e la chimica dell'essudato articolare siano identici nella malattia reumatica e nella malattia da siero. Altro argomento di notevole interesse è fornito dal fatto che la peculiare lesione della polmonite reumatica appare fundamentalmente identica a quella della polmonite che insorge in rapporto a un'ipersensibilità da sulfamidici. A Gregory e Rich si deve ancora la dimostrazione che nell'anafilassi sperimentale del coniglio si rinvennero lesioni focali nel polmone (trombosi capillare, edema, emorragie, formazione di membrane ialine alveolari) del tutto simili a quelle della polmonite reumatica; donde un ulteriore argomento in favore del concetto che le alterazioni istologiche della febbre reumatica siano il risultato di una reazione di ipersensibilità.

⁽⁷⁶⁾ RICH A. R., Bull. Johns Hopkins Hosp., 71, 123 (1942); 71, 375 (1942).

^(76-bis) CLARK E. e KAPLAN B. I., Arch. Path., 24, 458 (1937).

⁽⁷⁷⁾ WATJEN H., Verhdl. d. dtsh. path. Gllschft., 18, 233 (1921).

⁽⁷⁸⁾ MONCKENBERG J., *Die Erkrankungen des Myocards und des spezifischen Muskelsystems*, in: Hencke-Lubarsch - *Handbuch d. spez. path. Anat. u. Histol.*, Berlin, S. 290 (1924).

⁽⁷⁹⁾ BOOTS R. H. e SWIFT H. F., J.A.M.A., 80, 12 (1923).

Fox e Jones ⁽⁸⁰⁾ osservarono che nella maggior parte dei conigli sopravvissuti allo shock da siero di cavallo sono reperibili alterazioni di solito limitate alle coronarie e strettamente simili a quelle dell'arterite reumatica; così pure può occasionalmente riscontrarsi un'infiltrazione eosinofila del miocardio; meno spesso si rinvencono alterazioni vascolari di modesta entità nel fegato, polmoni, testicolo, rene e mesentero.

Secondo Urbach ⁽⁸¹⁾ sono da interpretare di natura allergica le alterazioni ottenute da Selye e coll. in particolari condizioni sperimentali nei ratti, a mezzo di un sovradosaggio di acetato di desossicorticosterone, e consistenti in artriti di tipo reumatico, in noduli miocardici e in lesioni di tipo arteritico.

Grande rilievo hanno sortito le ricerche di Bieling ⁽⁸²⁾ condotte sui cavalli inoculati con germi per la produzione degli immunsieri, nei quali è stata dimostrata l'insorgenza delle alterazioni caratteristiche del reumatismo: endocardite verrucosa cronica, miocardite granulomatosa, compromissione dei muscoli scheletrici, artriti e periartriti croniche gravi. Secondo Bieling molte specie di batteri possono costituire i fattori responsabili di sensibilizzazione nel determinismo delle malattie reumatiche dell'uomo, benchè la massima importanza spetti agli streptococchi e ai bacilli tubercolari. Le manifestazioni cardiache e articolari non vanno comunque attribuite alle loro proprietà patogene primarie, ma vanno considerate la espressione di un'alterata reattività insorta a seguito della ripetuta esposizione all'azione dei germi suddetti.

Con un tale complesso di sperimentazioni si è dunque sostanzialmente dimostrato [Urbach e Gottlieb ⁽¹⁷⁾] come le iniezioni ripetute di proteine e la successiva esposizione a stimoli aspecifici provochino la comparsa di una flogosi iperergica diffusa a tutto il mesenchima, con alterazioni localizzate caratteristiche, costituite da una componente degenerativa e da una proliferativa, del tutto simili a quelle riscontrabili nel reumatismo umano.

Secondo Lichtwitz ⁽⁸³⁾ deve concludersi che la malattia reumatica è essenzialmente non infettiva e prodotta dalla sensibilizzazione verso an-

⁽⁸⁰⁾ FOX R. A. e JONES L. R., Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 55, 294 (1944).

⁽⁸¹⁾ URBACH E., J.A.M.A., 124, 731 (1944).

⁽⁸²⁾ BIELING, R., Ann. d. Tomarkin-Fond, 2, 26 (1932).

⁽⁸³⁾ LICHTWITZ L., *Pathology and Therapy of Rheumatic Fever*, New York, Grune & Stratton (1944).

tigeni di natura proteica, provenienti nella massima parte dei casi da microrganismi sia patogeni che non patogeni.

Per Levinthal ⁽⁸⁴⁾ infine la causa fondamentale del reumatismo è una costituzionale o temporanea debilità del sistema produttore degli anticorpi, con risposta insufficiente al raggiungimento di uno stato di immunità. Tutti i fattori che incidono sull'integrità funzionale dell'organismo, come malattie, denutrizione, raffreddamenti, fatica fisica e mentale, costituiscono altrettanti elementi indiretti e precipitanti che interferiscono sulla produzione di anticorpi e contribuiscono quindi allo scatenamento dei fenomeni di ipersensibilità.

A nostro modo di vedere dalle concezioni e dai contributi ora riportati può dedursi che la malattia reumatica intesa come entità nosografica a se stante diviene indecisa nell'essenza e indefinita nei confini. Nel senso che un tale processo morboso, fondato su alterazioni mesenchimali ad evoluzione cronica, con ricorrenze più o meno frequenti e gravi in soggetti particolarmente recettivi, viene a riprodurre in misura più estesa, più danneggiante e meno reversibile, lo stesso quadro di flogosi iperergico-reattiva che caratterizza quel complesso di affezioni, le quali, da un esempio di grado tenue e fugace come la malattia da siero, vanno fino ai reumatismi infettivi recidivanti acuti e cronici e agli analoghi processi articolari non infettivi a substrato squisitamente allergico.

Costituendo in ogni caso le ricorrenze reumatiche dei fenomeni di shock, è verosimile che, a parte ogni considerazione relativa all'importanza dei foci infettivi, esse possano venire provocate da allergeni di tipo e natura i più svariati, a provenienza sia esogena che endogena (batterici, tossici, proteici e persino alimentari secondo il russo Pevsner), i quali ordiscano in organismi preparati una peculiare e periodica crisi parallergica.

Tornando a riferirci all'endocardio valvolare, è da tener presente come la sua reattività si manifesti anche con la comparsa della così detta *endocardite verrucosa aspecifica*, altrimenti denominata *semplice*, o *terminale*, o *endocardite trombotica abatterica* [Gross e Friedberg ^(84-bis)], la quale si osserva non già in rapporto alla localizzazione di germi, ma

⁽⁸⁴⁾ LEVINTHAL W. M., Edinburg M. J., 50, 415 (1943).

^(84-bis) GROSS L. e FRIEDBERG C. K., Arch. Int. Med., 58, 620 (1936).

per una condizione di ipersensibilità che può stabilirsi in corso di varie malattie infettive, tossi-infettive e cachettizzanti. E' infatti frequente il riscontro al tavolo anatomico [Klinge (⁴²), Rich (⁷⁶)] di piccole vegetazioni verrucose, di colorito grigio-rosso e della grandezza di grani di miglio, disposte a orletto più o meno continuo sui margini liberi dei veli valvolari, in soggetti deceduti a seguito di affezioni il più delle volte a decorso prolungato (tubercolosi, nefrite cronica, carcinoma, leucemia, artrite reumatoide); verrucosità che vengono in genere considerate come un epifenomeno aspecifico della malattia che ha condotto a morte il paziente. Ed in tali endocarditi abatteriche, le quali riproducono in miniatura l'aspetto dell'endocardite verrucosa reumatica, si distinguono come in quest'ultima le tre caratteristiche fasi: la essudativo-degenerativa, la proliferativa e la cicatriziale. E' da notare come secondo Allen e Sirota (⁸⁵) vadano microscopicamente distinti 3 tipi: il degenerativo, nel quale domina il rigonfiamento e l'alterazione del collagene valvolare; l'essudativo, costituito in prevalenza da piastrine, plasma, fibrina e da pochi frammenti di fibre degenerate; e quello fibroso corrispondente all'organizzazione di un'antica verruca. Essendo il primo tipo quello che si rinviene con la massima frequenza, gli autori hanno proposto per la lesione in questione la denominazione di *endocardiosi verrucosa degenerativa*.

Accanto alla precedente ricordiamo poi la così detta *endocardite verrucosa atipica* di Libman-Sacks (⁸⁶) che si differenzia dalla comune forma verrucosa reumatica soltanto per una maggiore estensione e per una distribuzione meno uniforme, ma che riconosce una struttura istologica sostanzialmente identica. Una tale endocardite è stata inizialmente descritta in casi di lupus eritematoso acuto disseminato e di periarterite nodosa, ossia in connessione con processi morbosi la cui genesi viene attualmente riferita dai più a un meccanismo allergico.

Allo stesso gruppo di affezioni va infine ascritta anche l'*endocardite parietale fibroplastica* descritta da Loeffler (⁸⁷) alla stregua di una reazione di ipersensibilità, come denuncia la costante coesistenza di un'eosinofilia ematica.

(⁸⁵) ALLEN A. C. e SIROTA J. H., Am. J. Path., 6, 1025 (1944)

(⁸⁶) LIBMAN E. e SACKS B., Arch. Int. Med., 33, 701 (1924).

(⁸⁷) Riferito da MUMME S. e BUECHLER K., Schweiz. med. Wchnschr., 16, 427 (1944).

Fra gli organi di shock, oltre al cuore e alle articolazioni, svolgono un ruolo importante nella malattia reumatica anche le tonsille.

I rapporti fra tonsillite e malattia reumatica, già intravvisti da Hig-Brown ⁽⁸⁸⁾ nel 1886 e da Cheadle ^(89-a) nel 1889, si prestano a considerazioni di notevole interesse. Dice lo stesso Cheadle: « La frequente insorgenza di una tonsillite in diretta ed immediata associazione con un reumatismo articolare non permette di dubitare che fra i due processi esista un nesso diverso dalla semplice coincidenza. Essa precede in genere il reumatismo, ma ciò non corrisponde ad una regola fissa, giacchè può manifestarsi in qualsiasi momento della malattia. La tonsillite non mostra caratteri particolari e si tratta comunemente di un arrossamento e di una tumefazione uniformi. Può eventualmente venire ammesso che il raffreddamento che determina la condizione favorevole per l'invasione reumatica, costituisca anche la causa della tonsillite come processo morboso a se stante. La tonsillite può d'altro canto rappresentare una manifestazione reumatica isolata ».

Un concezione del tutto moderna si trova nelle idee espresse nel 1913 da Wintraud ^(89-b), al quale si deve la primitiva ipotesi che la malattia reumatica vada riguardata come una particolare reazione di ipersensibilità in un organismo preparato da processi tonsillitici recidivanti.

E' a tutti noto come la tonsillite acuta eritematosa apra o accompagni il primo attacco ed ogni ulteriore ricorrenza della malattia reumatica. E' anche noto come i noduli di Aschoff, ossia l'espressione istologica fondamentale di tale affezione, si ritrovino diffusi a tutto il connettivo collagene dell'organismo, compresi i tessuti peritonsillari, testimoniando così la sistematica uniformità della granulomatosi reumatica.

Fra i tentativi di considerare le tonsille come porta di ingresso del virus reumatico sono da ricordare le ricerche istopatologiche di Graeff ⁽⁹⁰⁾, il quale comunicò nel 1931 l'esistenza, in prossimità delle tonsille degli individui colpiti recentemente da reumatismo, di particolari infiltrati da lui denominati « *Primaerinfekten* », che secondo tale autore avrebbero il

⁽⁸⁸⁾ HIG-BROWN C., *Tonsillitis in adolescents*, London, Baillière & Tindall 1886.

^(89a-b) in: WILSON M., *Rheumatic Fever* New York, The Commonwealth Fund (1940).

⁽⁹⁰⁾ GRAEFF S. *Rheumaprobleme*, 2, 79 (1931).

significato della « lesione reumatica iniziale ». Detti rilievi appaiono di interpretazione dubbia e non sono stati ulteriormente confermati da altri ricercatori, fra i quali in Italia da Chini e Ferrannini ⁽⁹¹⁾.

Gli autori ora nominati, in un accurato studio sulle alterazioni anatomico-patologiche tonsillari nel reumatismo, hanno rilevato la costante presenza di note di tonsillite acuta, subacuta oppure cronica, consistenti in infiltrati, simili per molti aspetti a quelli reumatici, ma senza alcun carattere di specificità. In rari casi di tonsillite « semplice » senza manifestazioni reumatiche in atto è stata inoltre osservata la presenza nei tessuti peritonsillari di lesioni che richiamano l'aspetto del nodulo reumatico. Questa ultima osservazione assume notevole importanza in quanto dimostra, pur se l'esiguità della casistica imponga delle riserve, come anche in caso di tonsillite non reumatica possano riscontrarsi alterazioni morfologicamente simili a quelle del nodulo reumatico.

Sempre in questo campo merita menzione il concetto espresso da Chini ⁽⁹²⁾ di « sovrapposizione morbosa », ossia della possibilità che un focolaio tonsillitico cronico attraverso ripetute recidive solleciti in via aspecifica e in parte specifica il risveglio, l'evoluzione e la cronicizzazione di un'affezione (renale, cardiaca, articolare), la cui origine prima può essere indipendente dalla tonsillopatia. In tale concezione è evidente il riferimento a un meccanismo di tipo parallergico.

La sistematicità e l'uniformità delle alterazioni di tipo granulomatoso rilevabili nelle articolazioni, nel cuore, nella cute ed anche nelle tonsille del reumatico ci sembrano effettivamente costituire un valido argomento che, in associazione coi rilievi clinico-sintomatologici della malattia, convalida l'opinione dello speciale stato iperergico a cui soggiace l'organismo dei pazienti. E d'altro lato non ci sembra verosimile supporre che le tonsille costituiscano le aree di infezione dalle quali l'agente morboso verrebbe immesso in circolo, quando esse mostrano di reagire con manifestazioni cliniche (dolore, tumefazione, arrossamento) del tutto simili a quelle che si riscontrano in altri distretti, come i tessuti articolari e periarticolari, la cute, ecc.

⁽⁹¹⁾ CHINI V. e FERRANNINI A., Riv. di Clin. Med., 4-5, 205 (1939).

⁽⁹²⁾ CHINI V., Policlinico (Sez. med.), 7, 309 (1936); 8, 361 (1936).

Pensiamo di concludere che le tonsille nei loro rapporti con la malattia reumatica si comportano allo stesso modo di altri tessuti e che non esistono elementi probativi per il loro eventuale ruolo di porta d'ingresso o di tappa di partenza per i germi e le loro tossine.

Ricordiamo infine come anche nell'artrite reumatoide, affezione che presenta così numerose attinenze patogenetiche con la malattia reumatica, ogni sequela e ricorrenza articolare sia il più delle volte preceduta o accompagnata da una tonsillite eritematosa.

A sostegno della tesi che nella malattia reumatica, come anche nella glomerulonefrite acuta, le tonsille non costituiscono una tappa dell'invasione dell'organismo da parte di germi o di tossine, ma alla stessa guisa di altri tessuti vanno considerate veri e propri organi di shock e di reazione, soccorrono argomenti correlati al problema terapeutico della *tonsillectomia*.

Senza addentrarci in un soggetto che è già stato diffusamente trattato, ricorderemo come detto intervento abbia trovato un quarto d'ora di fanatica applicazione allorchè, presumendosi che le tonsille rappresentino un foco infettivo dei più frequenti, si era giunti all'illazione che la loro asportazione dovesse comportare un beneficio d'ordine sia profilattico che terapeutico nei riguardi delle malattie a genesi focale.

In effetti le osservazioni clinico-statistiche sono oggi pressochè concordi nell'affermare come la malattia reumatica non risparmi i soggetti tonsillectomizzati e come dopo l'intervento le sue localizzazioni endomiocardiche tendano a proseguire nella loro fatale evoluzione. Sono importanti le conclusioni a cui è giunto Kaiser (⁹³), dopo aver studiato gli effetti della tonsillectomia praticata su 48.000 bambini reumatici, conclusioni enunciate nei termini seguenti: — il reumatismo muscolare e la corea si sviluppano con identica frequenza negli operati e nei non operati; — la febbre reumatica e la cardite insorgono con la stessa frequenza nei tonsillectomizzati e nei non tonsillectomizzati; — l'incidenza delle ricorrenze non appare influenzata dalla tonsillectomia praticata prima oppure dopo l'attacco iniziale.

E' noto d'altro lato, quando non si voglia escludere l'importanza dei foci, che le tonsille palatine non rappresentano l'unico centro faringeo

(⁹³) KAISER A. D., J. Lab. & Clin. Med., 21, 609 (1936).

di infezione focale, giacchè l'intero anello linfatico di Waldeyer, ossia l'insieme delle amigdale palatine, di quella faringea, dei follicoli linfatici della base della lingua, come pure i tessuti paratonsillari profondi, potrebbero costituire altrettante porte d'ingresso per gli agenti morbosi. Ecco perchè la tonsillectomia non potrebbe comunque sopprimere che in parte il foco infettivo, giacchè nelle residuali formazioni linfatiche permangono sempre altre fonti di sensibilizzazione. Ricordiamo come Barraud abbia rilevato che l'asportazione delle tonsille palatine comporta spesso un'ipertrofia della tonsilla faringea, donde ulteriore possibilità di flogosi faringee poco riducibili. Secondo Lautenschlaeger ⁽⁹⁴⁾ poi i tonsillectomizzati andrebbero soggetti più facilmente che non prima dell'intervento a malattie da raffreddamento come riniti, corize e sinusiti.

Può dirsi che i facili entusiasmi suscitati dalla tonsillectomia siano oggi in gran parte estinti, e non soltanto nei confronti della malattia reumatica e della glomerulonefrite acuta; mentre un atteggiamento di maggiore rispetto conservativo è stato adottato nei riguardi delle amigdale, sulla cui importanza come centri di raccolta e di protezione granulopessica, immunitaria, ecc. ci siamo già intrattenuti.

Come giustificare in realtà una tonsillectomia in quei processi morbosi come la malattia reumatica, i reumatismi infettivi acuti e cronici, le nefropatie ematogene, nei quali delle tonsille di aspetto normale partecipano al quadro iniziale della malattia, non già come presunti focolai generatori di infezione, ma come centri di crisi iperergica alla stessa guisa di altri tessuti? Il carattere flussionario della tonsillite eritematosa, che inizia e accompagna il corso della malattia reumatica e dell'artrite reumatoide e che si ripete con il medesimo aspetto ad ogni ricorrenza, insieme con le caratteristiche manifestazioni articolari e muscolari, non conduce forse il pensiero alla possibilità dell'intervento di un meccanismo patogenetico di tipo allergico?

Non vi è dubbio che la tonsillectomia, abbinata nei bambini all'adenotomia, sia raccomandabile allorchè le tonsille appaiono ipertrofiche o colpite da un processo di flogosi cronica, come possibili premesse di complicazioni di ordine generale e locale. In tali evenienze infatti le tonsille non rappresentano più un organo di difesa e la tonsillectomia permette

⁽⁹⁴⁾ LAUTENSCHLAEGE A., Klin. Wchnschr., 30, 764 (1941).

di allontanare un pericoloso focolaio di infezione, migliorando nel contempo gli eventuali difetti di sviluppo fisico e intellettuale. Le indicazioni della tonsillectomia vanno pertanto attentamente vagliate caso per caso, potendosi molte volte provocare danni a carico dell'intero organismo, non soltanto a causa della perdita di un attivo elemento di difesa e anche di *allarme* (a mezzo del dolore), ma anche per la possibilità di temibili sequele postoperatorie. Secondo le moderne vedute queste ultime non vanno più attribuite a nuove localizzazioni di germi o tossine a partenza dal focolaio traumatizzato, ma sono invece da considerarsi legate a reazioni allergiche scatenatesi a seguito dell'intervento su tonsille malate, e preparate da precedenti sensibilizzazioni per opera di allergeni di ogni tipo.

A questo proposito sono numerose le citazioni reperibili nella letteratura. E' stata descritta l'insorgenza di asma bronchiale a seguito della tonsillectomia [Durk ⁽⁹⁵⁾, Bray ⁽⁹⁶⁾]. Uno studio di Bullen ⁽⁹⁷⁾ su 300 bambini tonsillectomizzati, a confronto di altrettanti non operati, ha rilevato una maggiore percentuale di manifestazioni allergiche nei primi (4,1%) rispetto ai secondi (2,6%). In un gruppo di 750 bambini Piness e Miller ⁽⁹⁸⁾ osservarono la prima insorgenza di manifestazioni allergiche in immediata successione con la tonsillectomia nel 17% dei casi, mentre in altri tali manifestazioni subirono un aggravamento.

Vari autori hanno riferito su complicazioni di natura tubercolare (meningite, pleurite, ecc.) insorte dopo tonsillectomia e legate ad un'azione scatenante aspecifica in organismi sensibilizzati [Aguillar e Hansen ⁽⁹⁹⁾, Campodonico ⁽¹⁰⁰⁾, De Martini ⁽¹⁰¹⁾, Liège ⁽¹⁰²⁾]. Weiss Valbranca ⁽¹⁵⁾ ha recentemente descritto un caso di meningite tubercolare manifestatasi dopo una tonsillectomia praticata in corso di eritema nodoso, e un caso di pleurite essudativa specifica dopo tonsillectomia in corso di glomerulonefrite diffusa subacuta. Secondo detto autore la tonsillectomia (fattore scatenante aspecifico), venendo ad agire su un organismo in stato di ipersensi-

⁽⁹⁵⁾ DURK C. K., J. Allergy, 1, 466 (1930).

⁽⁹⁶⁾ BRAY H. S., Brit. med. J., 2, 43 (1933).

⁽⁹⁷⁾ BULLEN S. S., J. Allergy, 5, 484 (1934).

⁽⁹⁸⁾ PINESS G. e MILLER H., J.A.M.A., 85, 339 (1925).

⁽⁹⁹⁾ AGUILLAR O. P. e HANSEN J., Arch. de Tisiol, 9, 136 (1933).

⁽¹⁰⁰⁾ CAMPODONICO E., Gac. méd. de México, 65, 174 (1934).

⁽¹⁰¹⁾ DE MARTINI R., Accad. med. Genova, 6, 527 (1939).

⁽¹⁰²⁾ LIÈGE R., Progrès méd., 68, 351 (1940).

bilità tubercolinica, avrebbe provocato, col meccanismo di una reazione parallergica, una riaccensione del processo specifico preesistente (adenite ilare), donde la disseminazione ematogena e la localizzazione del bacillo di Koch nelle meningi e nella pleura.

Sempre in questo tema ricordiamo come le così dette « reazioni da tonsillectomia », caratterizzate da una più o meno notevole elevazione febbrile, come pure le « reazioni a focolaio secondarie a tonsillectomia », evidenti specie a livello di quegli apparati che avevano già offerto in precedenza sintomi morbosi (cute, articolazioni, cuore, reni, nervi, occhio), reazioni su cui riferisce ampiamente la letteratura medica, vengano comunemente collegate all'infezione focale tonsillare. Crediamo giustificato avanzare l'ipotesi che tali reazioni, indipendentemente dall'intervento di un fattore parallergico, vadano interpretate con un meccanismo più o meno analogo a quello della proteinoterapia (piretoterapia); e la analogia del quadro clinico di entrambe le evenienze (tonsillectomia = piretoterapia), a parte l'ovvia possibilità di spiegazione, ci appare particolarmente suggestiva [Lucherini (²²)].

Da quanto si è detto risulta evidente che le tonsille palatine non possono considerarsi sistematicamente come la « porta malorum » (Sanarelli), e che invece, fatta una riserva per i casi nei quali esse abbiano subito il danno di ripetute aggressioni flogistiche con complicazioni settiche o colliquative e con esito in sclerosi, vanno concepite come una complessa barriera anatomico-funzionale di difesa contro la penetrazione di germi e di tossine, ed anche come possibili centri di reazione iperergica, vale a dire come organi di shock.

Le nostre ricerche sono state rivolte alla documentazione di tale capacità reattiva caratteristica del tessuto tonsillare. Gran peso crediamo possa venire attribuito ai criteri di ordine clinico da noi esposti in proposito; considerati isolatamente essi non costituiscono comunque che la premessa necessaria a legittimare le indagini sperimentali da noi espletate.

* * *

ESPERIENZE CONDOTTE SUL CANE

Un primo gruppo di ricerche è stato intrapreso e condotto a termine sul cane, con le modalità e la tecnica che riferiamo in dettaglio più oltre,

e che siamo venuti modificando man mano che l'esperienza ce ne suggeriva l'opportunità, in rapporto alle condizioni e agli scopi delle nostre indagini. *Dette ricerche sono state condotte presso l'Istituto Superiore di Sanità, dove il Direttore prof. Marotta ha con grande liberalità e squisita cortesia messo a nostra disposizione lo stabulario e gli animali.*

L'esperimento è consistito sostanzialmente nel sensibilizzare il cane verso il siero normale di cavallo e nel praticare in epoca opportuna uno scatenamento generale. Si è poi ricercato se in relazione con quest'ultimo fossero dimostrabili alterazioni del parenchima tonsillare da interpretare come manifestazioni del tipo iperergico.

Onde facilitare la comparsa di simili alterazioni sono stati applicati in determinati casi particolari accorgimenti con finalità di richiamo, ossia intesi a favorire la realizzazione di uno shock locale.

Le condizioni di vita degli animali sono state per tutta la durata delle esperienze mantenute uniformi ed il regime alimentare è stato completo.

Abbiamo scelto il cane in quanto animale che ben si presta ad una tale ricerca essendo fornito di tonsille molto analoghe a quelle dell'uomo e chiaramente sviluppate e individuabili, agevoli quindi ad aggredire e asportare. A differenza di altri animali da esperimento nei quali la tonsilla non si affaccia verso il cavo orale e può venire scoperta solo con una dissezione, oppure non raggiunge uno sviluppo sufficiente al perseguimento di indagini in serie, la tonsilla del cane si rintraccia senza difficoltà sotto forma di un corpicciolo rossastro, allungato a foggia di mandorla, cosparso di cripte, e sporgente da una sorta di tasca o fessura limitata dai pilastri palatini, subito al di sotto e all'indietro del velo pendolo, il quale appare di regola intensamente pigmentato in nero (vedi il trattato: *Anatomie comparée des animaux domestiques* di Chauveau, Arloing e Lesbre, Paris, Baillière, 1903).

Onde poter controllare se le modificazioni tonsillari fossero o meno da mettersi in rapporto con le condizioni indotte artificialmente, ossia potessero senza riserve considerarsi la risultante dell'esperimento, si è proceduto per ogni cane all'asportazione preliminare di una tonsilla, mentre la tonsilla controlaterale veniva prelevata al termine del trattamento. Si è potuto in tal modo istituire in ogni caso un preciso raffronto fra le due

tonsille dello stesso animale e stabilire quali modificazioni andassero correlate con la provocazione dello shock.

La tonsillectomia veniva eseguita a mezzo di un concotomo di formato ridotto, in lieve anestesia generale con Evipan sodico iniettato endovena. Complicazioni operatorie di ordine generale o locale non sono state di regola osservate in nessun caso.

L'esperimento è stato condotto complessivamente su 12 cani di età giovane, raggruppati nel modo seguente: Gruppo 1° (cani A, B, C); Gruppo 2° (cani D, E, F); Gruppo 3° (cani G, H, I, L, M, N).

Nei cani del gruppo 1° è stato realizzato uno stato di sensibilizzazione generale a mezzo di inoculazioni ripetute e distanziate di siero normale di cavallo, introdotto per via endovenosa (vena safena) nei cani A e C, per via endomuscolare nel cane B. Lo scatenamento è stato provocato per via endovenosa, a 14-18 giorni di distanza dall'inizio della sensibilizzazione. Le dosi impiegate sia per la sensibilizzazione che per lo scatenamento hanno variato in rapporto tanto col peso dell'animale quanto con la via di inoculazione prescelta; è stato cioè applicato il criterio di somministrare una dose complessiva maggiore nei cani di peso corporeo più elevato e nel caso che la sensibilizzazione venisse realizzata per via endomuscolare. Le dosi singole di siero, il ritmo e la via di inoculazione adottati pei singoli casi sono dettagliati nello schema riportato dalla tabella 1.

Nel tentativo di realizzare un richiamo che facilitasse la provocazione dell'organo di shock, abbiamo escogitato l'accorgimento di esercitare in corrispondenza della tonsilla una stimolazione ritmica e graduabile. A tale scopo, e per tutta la durata del periodo di sensibilizzazione, si è periodicamente provocato un raffreddamento sui tegumenti cervicali del cane, applicando sulla superficie corrispondente alla regione tonsillare una cravatta di ghiaccio, ossia del ghiaccio contenuto in una borsa di gomma foggata a nastro e fornita di un dispositivo di fissaggio, di quelle comunemente impiegate per il trattamento dell'angina tonsillare nell'uomo. Tale applicazione veniva mantenuta per la durata di 2 ore circa ed è stata praticata quotidianamente per un numero di giorni variabile nei cani A e B (vedi tabella 1); è stata invece tralasciata nel cane C, allo scopo di controllare se l'accorgimento escogitato risultasse realmente efficace agli intenti che ci si era proposti.

In questo gruppo di cani la seconda tonsilla veniva prelevata 24 ore dopo lo scatenamento praticato al 14°-18° giorno.

TABELLA I

GRUPPO 1° — CANI A, B, C.

Cane A (Kg. 13)	1° giorno	prelevamento della prima tonsilla siero cc. 10 endovena
	10°, 11°, 12° giorno	applicazione di ghiaccio sulla regione tonsillare per la durata di 2 ore
	12° giorno	siero cc. 10 endovena
	16°, 17°, 18° giorno	applicazione di ghiaccio
	18° giorno	siero cc. 5 endovena
Cane B (Kg. 11)	19° giorno	prelevamento della seconda tonsilla
	1° giorno	prelevamento della prima tonsilla siero cc. 10 endomuscolare
	10°, 11°, 12° giorno	applicazione di ghiaccio
	12° giorno	siero cc. 10 endomuscolare
	14° giorno	siero cc. 5 endovena
Cane C (Kg. 15)	15° giorno	prelevamento della seconda tonsilla
	1° giorno	prelevamento della prima tonsilla siero cc. 10 endomuscolare
	3°, 6°, 9° giorno	idem
	12° giorno	siero cc. 15 endomuscolare
	14° giorno	siero cc. 8 endovena
	15° giorno	prelevamento della seconda tonsilla

Nei cani del gruppo 2° si è proceduto alla sensibilizzazione per via endomuscolare, con una dose complessiva di siero maggiore di quella impiegata pei cani del gruppo precedente, e somministrata con un'iniezione unica (cani E, F) oppure con 2 iniezioni ravvicinate (cane D).

Allo scopo di realizzare un « richiamo » si è escogitato in questo caso un accorgimento diverso dal precedente e consistente nell'inoculazione, praticata poco prima dello scatenamento per via endovenosa, di una quantità minima di siero (cc. 0, 25) entro lo spessore del pilastro palatino anteriore corrispondente alla tonsilla da prelevare al termine dell'esperimento. Detta iniezione di siero, eseguita nell'intento di imbibire i tessuti circonvicini alla tonsilla onde aumentare l'apporto locale di antigene, è stata praticata nei cani D ed E, e tralasciata nel cane F, allo scopo di controllare quanto dei risultati potesse venire attribuito all'impiego di tale artificio.

Le dosi singole e complessive nei riguardi del peso e della distribuzione nel tempo sono riportate in dettaglio nella tabella II.

Anche in questo gruppo 2° la seconda tonsilla è stata prelevata a 24 ore di distanza dall'iniezione scatenante (11°-14° giorno).

TABELLA II

GRUPPO 2° — CANI D, E, F.

Cane D (Kg. 10)	1° giorno	prelevamento della prima tonsilla siero cc. 20 endomuscolare
	2° giorno	siero cc. 20 endomuscolare
	14° giorno	siero cc. 0,25 nel pilastro palatino anteriore siero cc. 5 endovena
	15° giorno	prelevamento della seconda tonsilla
Cane E (Kg. 11)	1° giorno	prelevamento della prima tonsilla siero cc. 50 endomuscolare
	14° giorno	siero cc. 0,25 nel pilastro palatino anteriore siero cc. 5 endovena
	15° giorno	prelevamento della seconda tonsilla
Cane F (Kg. 13)	1° giorno	prelevamento della prima tonsilla siero cc. 50 endomuscolare
	11° giorno	siero cc. 10 endovena
	12° giorno	prelevamento della seconda tonsilla

Nei cani del gruppo 3° la sensibilizzazione è stata realizzata con una singola iniezione endomuscolare di una dose massiva (cc. 60-70) di siero e al 13° giorno si è proceduto in tutti allo scatenamento per via endovenosa. Come per il gruppo precedente è stato provocato un richiamo locale nei cani G, H, I, per mezzo dell'inoculazione di cc. 0,25 di siero, praticata nello spessore del pilastro palatino anteriore, in immediata precedenza dello scatenamento per via generale. Nei cani L, M, N ci si è invece limitati a praticare unicamente l'iniezione preparante e quella scatenante con le modalità già dette (vedi tabella III).

In questo gruppo 3° il prelevamento della seconda tonsilla è stato eseguito in epoca varia da animale a animale, ossia a 24, a 48 e a 72 ore dalla scatenante, e questo allo scopo di sorprendere possibilmente le successive fasi del quadro istologico reattivo tonsillare.

In tutti gli animali impiegati nell'esperimento non sono stati osservati, in occasione della provocazione dello scatenamento, fenomeni morbosi generali di rilievo, ad eccezione della comparsa in singoli casi di un tremore generalizzato di lieve entità e di breve durata, e talora di un transitorio stato di depressione. Tutti i cani dei vari gruppi hanno bene

sopportato l'intervento operativo. Sul reperto osservato in corrispondenza delle tonsille viene riferito in seguito per esteso.

TABELLA III

GRUPPO 3° — CANI G, H, I, L, M, N.

	G (Kg. 9)	H (Kg. 13)	I (Kg. 12)	L (Kg. 8)	M (Kg. 12)	N (Kg. 9)
1° giorno - prelevamento della prima tonsilla	+	+	+	+	+	+
siero endomuscolare	cc. 60	cc. 70	cc. 70	cc. 60	cc. 70	cc. 60
13° giorno - scatenamento	siero cc. 0,25 nel pilastro palatino anteriore siero cc. 8 endovena			siero cc. 10 endovena		
14° giorno } prelevamento del- 15° giorno } la seconda tonsilla 16° giorno }	+	+	+	+	+	+

ESPERIENZE CONDOTTE SULL'UOMO

Una seconda serie di ricerche è stata da noi intrapresa nell'uomo, con l'intento di studiare il comportamento della tonsilla normale nel corso di un processo morboso generalizzato a genesi chiaramente ed esclusivamente allergica, quale è la malattia da siero.

Si è infatti pensato che il costatare l'insorgenza di alterazioni flogistico-reattive a carico del parenchima tonsillare avrebbe potuto costituire un argomento importante a sostegno del concetto che il tessuto tonsillare è dotato di particolare reagibilità nei confronti di una sensibilizzazione generale dell'organismo.

E' noto come la somministrazione parenterale di siero eterologo possa dare origine a una serie di sintomi morbosi, che vengono designati collettivamente col nome di « *malattia da siero* » (*serum disease* degli AA. di lingua inglese), e che possono venire raggruppati secondo 3 tipi principali:

1) la reazione ritardata, o malattia da siero come viene intesa dal linguaggio corrente (*serum sickness*), che si manifesta da 8 a 12 giorni dopo la prima iniezione negli individui mai trattati con siero;

2) la reazione accelerata (*accelerated serum sickness*) che compare entro i primi 5 giorni, nei casi già trattati con siero e nei quali l'intervallo minimo è stato di 4 mesi;

3) la reazione immediata o shock anafilattico, per un intervallo minore di 4 mesi, oppure negli individui con apparente ipersensibilità « naturale » per il siero.

Una reazione locale grave nel luogo dell'iniezione può aversi entro 24-48 ore dall'inoculazione e corrisponde al fenomeno da Arthus sperimentale. Non c'è differenza fondamentale fra malattia da siero e shock anafilattico: « ogni singola fase del problema della malattia da siero trova la sua contropartita nell'anafilassi degli animali inferiori » (Ratner).

Il quadro clinico della malattia da siero fu descritto nel 1667 da Denis che praticò trasfusioni con sangue di agnello, ma fu Johannsen (1895) che fornì per primo la prova sperimentale che l'affezione è provocata dall'introduzione di siero eterologo. A Pirquet e Schick (Pirquet C., e von Schick B., *Die Serumkrankheit*, Wien, Deuticke 1905) va il merito di aver identificato l'affezione con una reazione allergica e di aver creato il nome della malattia.

Che la malattia da siero abbia una genesi allergica è provato dalle osservazioni seguenti [Urbach e Gottlieb (¹⁷)]:

1) Il periodo latente o di « incubazione » (8-12 giorni) corrisponde al tempo medio necessario per la formazione degli anticorpi, ed è più breve dopo la reiniezione che dopo la prima iniezione;

2) il sangue delle persone colpite o da poco guarite dalla malattia da siero contiene anticorpi: infatti il siero di detti individui è capace di allergizzare passivamente la cavia (De Besche) e di sensibilizzare localmente la cute di un soggetto normale per mezzo del trasporto passivo (De Besche, Ramel). E' dimostrabile la presenza di precipitine nel sangue dei pazienti o degli animali colpiti da malattia da siero (Marfan e Le Play).

Allo scopo di spiegare l'insorgenza della malattia dopo la prima iniezione, v. Pirquet e Schick emisero la seguente ipotesi che venne universalmente accettata: l'iniezione di siero eterologo provoca la formazione di anticorpi nello spazio di 8-12 giorni, dopo di che questi entrano in reazione con la porzione restante di antigene; il siero partecipa quindi al processo in due modi, come stimolante la produzione di anticorpi e come componente della reazione antigene-anticorpo. In occasione della seconda o terza iniezione i tessuti sono già allergizzati, ossia contengono già gli anticorpi specifici, oppure sono capaci di produrne più rapida-

mente di prima. Ciò spiega l'insorgenza della reazione immediata e di quella accelerata, come pure, entro certi limiti, la maggiore severità delle manifestazioni cliniche.

E' stato occasionalmente osservato come una singola iniezione possa essere seguita da 2, 3 e anche più attacchi di malattia da siero separati e distinti, con intervalli talora anche di parecchi giorni. Doerr li spiega col fatto che la formazione di anticorpi verso le varie proteine contenute nel siero totale (euglobulina, pseudoglobulina e albumina) non ha luogo simultaneamente ma in stadi successivi. Può anche pensarsi che le varie proteine contenute nel siero non entrino sempre in azione contemporaneamente, ossia che le loro reazioni non sempre coincidano.

Nella grande maggioranza dei casi la sensibilizzazione segue alla somministrazione parenterale di siero eterologo; ma talora, e ciò è importante nei riguardi della questione della ipersensibilità così detta « naturale » o « congenita », può prodursi: per via *orale* [osservazioni di Auricchio⁽¹⁰³⁾ in bambini trattati con preparati di siero di cavallo; di Urbach⁽¹⁰⁴⁾, il quale tentò di ridurre l'incidenza della malattia da siero con la somministrazione orale di propeptone di siero di cavallo, ottenendo invece reazioni più pronte e più gravi; di Ratner su soggetti nutriti ordinariamente con carne di cavallo; di Kolle e Hetsch su bambini allevati con latte di cavalla]; per via *inalatoria* [Forster⁽¹⁰⁵⁾ e Ratner e Gruehl⁽¹⁰⁶⁾ hanno dimostrato che esiste un elemento antigenico comune alla forfora e al siero di cavallo, donde la possibilità teorica che un individuo sensibilizzato per inalazione a contatto del cavallo possa acquistare un'ipersensibilità per il siero]; e per via *placentare* [osservazioni di Brusa su madri sieroterapizzate durante la gravidanza, nei cui neonati la prima iniezione può scatenare la reazione dopo un'incubazione abbreviata; di Ratner e coll.⁽¹⁰⁷⁾ su cavie che trattate con siero prima della gravidanza generano animali nei quali la sensibilizzazione è dimostrabile fino a 3 mesi dopo la nascita].

(¹⁰³) AURICCHIO L., *Pediatrics*, 39, 289 (1931).

(¹⁰⁴) URBACH E., *Wien. med. Wchnschr*, 50, 1398 (1937).

(¹⁰⁵) FORSTER G. F., *J. Exper. Med.*, 47, 903 (1928).

(¹⁰⁶) RATNER B. e GRUEHL H. L., *Arch. Path.*, 8, 635 (1929).

(¹⁰⁷) RATNER B., JACKSON H. C. e GRUEHL H. L., *J. Immunol.*, 14, 291 (1927).

La malattia da siero può venire provocata oltre che dal siero eterologo anche dal siero omologo, nella terapia con siero autogeno o di convalescente [Fox e Hardgrove ⁽¹⁰⁸⁾, Mc KAHNN⁽¹⁰⁹⁾]. Anche l'iniezione di plasma umano può provocare reazioni, alcune delle quali su base allergica; tanto meno di frequente se il plasma è mescolato, il che provoca attenuazione per diluizione degli antigeni, degli apteni e degli anticorpi, come pure sopprime o assorbe le agglutinine eventualmente presenti.

Riguardo al quadro clinico ricorderemo che la manifestazione iniziale della malattia da siero, è come è noto, costituita dalla tumefazione della linfoghiandole regionali. Seguono la comparsa di febbre, prurito intenso, eruzione di orticaria in loco; dopo pochi giorni, talora fin dall'inizio, l'eruzione è generalizzata e presenta il tipo dell'eritema orticato, più di rado di un esantema morbilliforme o scarlattiniforme, in casi singoli si osserva un rash emorragico. Spesso oltre alla cute è colpito anche il sottocutaneo con edema delle palpebre e delle labbra. E' costante una compromissione articolare consistente in dolori più o meno vivi, in una percentuale variabile di casi in arrossamento e tumefazione di preferenza delle grandi articolazioni. C'è linfadenopatia generalizzata e dolente; è frequente una leucopenia con monocitosi; può osservarsi tumore di milza [Corelli ⁽³⁴⁾]. La febbre ha una durata di 2-3 giorni; talora è a tipo settico. Si osservano ancora dolori muscolari e sono possibili complicazioni neurologiche di ogni tipo, riducibili o meno in periodi di tempo variabili.

Secondo Bullova⁽¹¹⁰⁾ la durata dei sintomi è di 1-3 giorni nel 54% dei casi, di 4-7 nel 35%, di più nell'11%.

La frequenza della malattia da siero è del 35-43% dopo la prima iniezione [Lucchesi e Bowman ⁽¹¹¹⁾, Toomey e Kimball ⁽¹¹²⁾, Fox ⁽¹¹³⁾]; secondo Iwerson è del 54% dopo la prima, del 74% dopo la seconda infezione.

⁽¹⁰⁸⁾ FOX M. e HARDGROVE M., J.A.M.A., 108, 586 (1937).

⁽¹⁰⁹⁾ MCKAHNN C. F., J.A.M.A., 109, 2034 (1937).

⁽¹¹⁰⁾ BULLOWA J. G. M., *The Management of the Pneumonia* New York, Oxford (1937).

⁽¹¹¹⁾ LUCCHESI P. F. e BOWMAN J. E., J.A.M.A., 103, 1049 (1934).

⁽¹¹²⁾ TOOMEY J. A. e KIMBALL E. R. jr., J. Pediatr., 15, 238 (1939).

⁽¹¹³⁾ FOX M. J., J. Infect. Dis., 61, 341 (1937).

L'incidenza della malattia da siero dipende dal grado di purificazione, dalla freschezza e dalla quantità del siero iniettato, dal suo contenuto in antitossine, dalla specie animale (il siero aviario non dà malattia da siero). Non risulta che la m. da s. compaia più di frequente negli individui allergici a confronto dei non allergici [Tuft ⁽¹¹⁴⁾].

Questi brevi cenni intorno a quanto di più interessante è acquisito nei riguardi della malattia da siero ci sono sembrati opportuni per un migliore intendimento delle nostre esperienze, volte oltre tutto a chiarire i rapporti fra tale processo morboso e la reazione allergica tonsillare.

La nostra indagine è stata condotta su 3 soggetti con le modalità seguenti.

In anestesia locale e per mezzo di un comune concotomo si è proceduto al prelevamento di un frammento di tessuto tonsillare (biopsia tonsillare). Successivamente è stato iniettato sottocute del siero normale di cavallo e in coincidenza della comparsa della consecutiva malattia da siero si è prelevato, sempre con la stessa tecnica, un frammento della tonsilla controlaterale. Si è potuto in tal modo osservare in ognuno dei 3 casi il quadro istologico tonsillare prima e durante la malattia da siero e istituire i possibili confronti.

Caso n. 1. — Ragazzo di 15 anni, affetto dagli esiti di un coxite tubercolare insorta circa 4 anni prima e che ha condotto all'anchilosi dell'anca. Viene ricoverato per un accertamento radiologico al fine di un eventuale intervento ortopedico. Non ricorda di aver sofferto di tonsilliti; non ha mai praticato iniezioni di siero.

Si tratta di un soggetto in condizioni mediocri di nutrizione, ma che all'infuori della limitazione dei movimenti dell'anca non presenta un'obiettività morbosa di qualche interesse. Il volume e la conformazione delle tonsille non appaiono indicativi di processi ipertrofici o flogistici sia acuti che cronici; così pure risultano indenni le linfoghiandole cervicali.

Dopo il prelevamento di un frammento dalla prima tonsilla si inoculano sottocute complessivamente 100 cm³ di siero normale di cavallo distribuiti in 2 giorni. La malattia da siero si manifesta dopo 7 giorni dalla prima inoculazione, e inizia con febbre alta, malessere, dolori muscolari vaganti. Compaiono in breve un'eruzione orticarioide generaliz-

(¹¹⁴) TUFT L., J. Allergy, 6, 25 (1934).

zata e tumefazione evidente delle linfoghiandole dell'inguine, in minor grado delle ascellari. La gola è diffusamente e modicamente congesta e c'è disfagia.

Il prelevamento del frammento dalla seconda tonsilla viene effettuato a 24 ore dall'inizio delle prime manifestazioni della malattia.

Caso n. 2. — Ragazzo di 14 anni, affetto da epilessia idiopatica le cui manifestazioni iniziali datano dalla seconda infanzia, il quale viene ricoverato per l'espletamento delle indagini relative all'affezione neurologica. Non ha sofferto di tonsilliti di qualche rilievo, nè ha mai ricevuto iniezioni di siero.

E' normalmente costituito dal punto di vista sia somatico che psichico; l'esame obbiettivo distrettuale non pone in evidenza alterazioni degne di menzione. Le tonsille appaiono rosee, del volume di una nocciola; manca ogni segno di flogosi pregressa o recente; le linfoghiandole cervicali non risultano palpabili.

Prelevato un frammento di tonsilla vengono iniettati sottocute 30 cm³ di siero normale di cavallo e la somministrazione di una identica dose viene ripetuta il giorno successivo. La malattia da siero insorge al 6° giorno dalla prima iniezione, con eritema orticato fortemente pruriginoso localizzato alle regioni glutee, che in poche ore invade l'intera superficie cutanea. Compaiono modica febbre, cefalea, prostrazione; c'è lieve tumore di milza; le linfoghiandole sono palpabili e dolenti alle regioni inguinali; modicamente tumefatte e dolenti appaiono le articolazioni interfalangee delle mani. L'istmo delle fauci è arrossato, con un tenue velo di catarro; le tonsille sono edematose e congeste.

A 24 ore dall'insorgenza dei primi sintomi morbosi si preleva un frammento di parenchima dalla tonsilla controlaterale a quella aggregata precedentemente.

Caso n. 3. — Giovane di 19 anni, convalescente di bronchite acuta, guarita spontaneamente in una settimana circa, e nel quale l'apiressia e la guarigione del processo locale datano da più di 10 giorni.

Non ha sofferto di tonsilliti e non ha mai praticato sieroterapia.

Appare regolarmente conformato, con obbiettività per ogni senso negativa. Il volume, la forma e la superficie della tonsille non presentano alterazioni riferibili a iperplasia o a flogosi sia acuta che cronica; linfoghiandole dal collo indifferenti.

Dopo il primo prelevamento tonsillare vengono iniettati in 2 giorni 80 cm³ complessivamente di siero normale di cavallo. Al 6° giorno compaiono febbre sui 38° ed eruzione ponfoide alle regioni glutee. Persistendo la febbre l'eruzione si generalizza entro 24 ore; si palpa la milza a un dito dall'arco; vengono accusati dolori vivi alle articolazioni senza un reperto obbiettivo evidente; le linfoghiandole inguinali e quelle cervicali si fanno sensibili. Le fauci appaiono congeste, con lieve edema e arrossamento delle tonsille.

Il prelevamento del frammento dalla seconda tonsilla viene eseguito a 48 ore di distanza dalla comparsa dei fenomeni iniziali della malattia da siero.

REPERTI ISTOLOGICI

Le sezioni istologiche, sia nelle tonsille dei cani che in quelle umane, sono state orientate il più possibile in modo analogo, onde permettere i migliori raffronti comparativi.

I metodi di colorazione impiegati per i preparati sono stati:

- l'ematossilina-eosina;
- il metodo di Mallory per lo studio del connettivo;
- il metodo di Bielschowski per le fibrille argentofile.

I preparati istologici sono stati sottoposti all'autorevole controllo del prof. G. Vernoni, Direttore dell'Istituto di Patologia generale dell'Università di Roma.

TONSILLE DEI CANI

Cane A). - *Tonsilla controllo.* — Epitelio di aspetto normale. Il tessuto linfoide è omogeneo e ben conservato. Nulla di notevole nel connettivo dei setti e nella capsula (figg. 1, 2, 3, 4).

Tonsilla dopo lo scatenamento. — L'epitelio si presenta di aspetto normale. Un modico grado di edema si osserva in talune zone del connettivo sottoepiteliale e di quello dei setti. Il parenchima tonsillare appare nel suo insieme notevolmente congesto. I vasi sono assai dilatati e stipati di emazie. In prossimità di questi si rileva frequentemente la presenza di spazi chiari occupati da residui di fibrina. In talune zone in vicinanza dei vasi si osservano istiociti ricolmi di pigmento ematico. Il

tessuto linfoide appare dissociato per opera di un omogeneo processo di edema che dà particolare evidenza ai centri germinativi. Sensibilmente rilasciate appaiono anche le maglie del connettivo interfollicolare (figg. 5, 6, 7, 8).

Cane B). - *Tonsilla controllo*. — L'epitelio appare normale; così pure nessuna alterazione di struttura si rileva a carico del parenchima linfoide e del connettivo.

Tonsilla dopo lo scatenamento. — Il tessuto tonsillare non presenta nei confronti della tonsilla precedente sensibili differenze morfologiche, se si eccettua un discreto grado di congestione linfatica presente in alcune aree del preparato.

Cane C). - *Tonsilla controllo*. — L'aspetto del tessuto tonsillare è regolare in tutti i suoi componenti.

Tonsilla dopo lo scatenamento. — L'epitelio è normale in tutti i suoi strati. Nel connettivo si osserva un discreto grado di iperemia. Nel tessuto linfoide si rilevano spesso i segni di una congestione capillare. In corrispondenza di un follicolo si osserva una diffusa infiltrazione eritrocitaria da riferirsi probabilmente ad una emorragia locale. Nei territori circoscrivibili coesiste una vivace reazione proliferativa istiocitaria. Alcuni istiociti appaiono carichi di pigmento ematico e di residui fagocitari (figg. 9, 10, 11).

Cane D). - *Tonsilla controllo*. — Il parenchima tonsillare si mostra di struttura normale nei suoi diversi costituenti. Il tessuto linfoide si presenta compatto ed omogeneo. Nel connettivo nessuna anomalia degna di rilievo (figg. 12, 13).

Tonsilla dopo lo scatenamento. — L'epitelio è normale ed omogeneo. Notevole evidenza delle strutture follicolari per rilasciamento delle maglie connettivali dei sepimenti interlobulari, conseguente a uno stato diffuso di congestione e di edema. Le stesse modificazioni si riscontrano in corrispondenza dei follicoli linfatici. I vasi appaiono ovunque congesti. Taluni di essi mostrano segni di sofferenza parietale per aumentata permeabilità, dimostrata dalla considerevole trasudazione plasmatica osservabile nelle vicinanze. Qualche eosinofilo è reperibile nel connettivo (figure 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20).

Cane E). - *Tonsilla controllo*. — Epitelio di aspetto normale. Il tessuto linfoide è omogeneo in tutte le sue parti. Nel connettivo non si rileva nessuna particolare anomalia.

Tonsilla dopo lo scatenamento. — Il parenchima di questa tonsilla non mostra apprezzabili differenze rispetto a quella di controllo. I costituenti epiteliale, linfatico e connettivale si mostrano infatti ovunque di struttura normale.

Cane F). - *Tonsilla controllo*. — Il tessuto tonsillare si presenta ovunque di aspetto normale, sia nella parte epiteliale sia in quella linfoide e connettivale (fig. 21).

Tonsilla dopo lo scatenamento. — Nello strato epiteliale non si rileva alcuna alterazione patologica. Nel tessuto linfoide si osserva in talune zone una considerevole iperplasia delle cellule reticolari, che appaiono anche di volume aumentato rispetto alla norma. Talune di esse hanno il citoplasma edematoso e sfrangiato. Nulla di anormale nel connettivo (figg. 22, 23).

Cane G) - *Tonsilla controllo*. — Il parenchima tonsillare si presenta di struttura normale in tutti i suoi costituenti.

Tonsilla dopo lo scatenamento. — L'epitelio è regolarmente stratificato. Il connettivo sottoepiteliale mostra i sepimenti non infiltrati. Regolare è anche la struttura del parenchima linfoide; in taluni punti si nota una rarefazione dei suoi elementi imputabile però alle manipolazioni tecniche. Nel connettivo si osserva un modico stato di congestione vasale.

Cane H). - *Tonsilla controllo*. — Tutti i costituenti del parenchima tonsillare non mostrano alcuna particolare deviazione dal quadro normale (fig. 24).

Tonsilla dopo lo scatenamento. — Nello strato epiteliale non si rileva alcuna anomalia di struttura. Il connettivo sottoepiteliale appare rilasciato. Netto rilievo delle strutture follicolari per la presenza di una notevole congestione e per l'edema che dissocia i sepimenti connettivali dei follicoli stessi. L'edema è evidente anche in corrispondenza dei seni perifollicolari e nel corpo dei follicoli dove dà rilievo alle cellule istiocitarie (figg. 25, 26).

Cane I). - *Tonsilla controllo*. — Nessuna particolare anomalia di struttura si osserva a carico dei vari costituenti del parenchima.

Tonsilla dopo lo scatenamento. — Questa tonsilla non mostra nei confronti della precedente alcuna sostanziale differenza di struttura. Il tessuto epiteliale, il linfoide e il connettivale appaiono ovunque regolari nei loro dettagli.

Cane L). - *Tonsilla controllo*. — Tessuto tonsillare di aspetto normale.

Tonsilla dopo lo scatenamento. — L'epitelio, il connettivo e il parenchima linfoide appaiono di struttura normale. Un modico grado di congestione vasale si osserva in taluni setti interlobulari.

Cane M). - *Tonsilla controllo*. — Parenchima tonsillare di aspetto ovunque normale.

Tonsilla dopo lo scatenamento. — Nello strato epiteliale e specialmente in taluni distretti del connettivo si osserva una discreta infiltrazione di neutrofili. Rispetto a quella di controllo la tonsilla appare notevolmente congesta.

Cane N). - *Tonsilla controllo*. — Parenchima tonsillare di aspetto normale.

Tonsilla dopo lo scatenamento. — Nulla di particolare nell'epitelio. Nel connettivo si osserva una congestione vasale. Nel parenchima linfatico frequenti e dense le aree di imbibizione plasmatica (figg. 27, 28, 29).

TONSILLE DELL'UOMO

N. 1). - *Tonsilla prima del trattamento con siero*. — Nessuna particolare alterazione a carico dell'epitelio. Il parenchima linfoide appare modicamente rilasciato, ma difettano segni di sofferenza circolatoria o di flogosi tanto acuta che cronica (fig. 30).

Tonsilla durante la malattia da siero. — L'epitelio presenta una modica infiltrazione leucocitaria. Tale infiltrazione appare più evidente in corrispondenza di alcuni focolai emorragici del connettivo sottoepiteliale. Il tessuto linfoide è in taluni punti assai dissociato da un processo di edema. Anche il connettivo è notevolmente alterato per un edema di alto

grado che appare evidente sia nello strato sottoepiteliale, sia nei sepimenti interlobulari e in corrispondenza della capsula. E' poi di particolare rilievo una sua diffusa infiltrazione eosinofila (figg. 31, 32, 33, 34).

N. 2). - *Tonsilla prima del trattamento con siero.* — Nessuna particolare alterazione a carico del parenchima tonsillare. L'epitelio è ben conservato. Il tessuto linfoide è compatto. Normale la struttura del connettivo.

Tonsilla durante la malattia da siero. — Questa tonsilla nei confronti della precedente mostra un tenue grado di congestione del connettivo con un discreto edema del tessuto linfoide. Tale edema si riscontra in minuscole aree, specie in corrispondenza dei centri germinativi.

N. 3). - *Tonsilla prima del trattamento con siero.* — Il tessuto tonsillare è di aspetto normale. In taluni centri germinativi si osservano con particolare evidenza degli istiociti (figg. 35, 36).

Tonsilla durante la malattia da siero. — Lo strato epiteliale appare di struttura normale. Il parenchima linfoide mostra i centri germinativi considerevolmente ingranditi; la loro estensione prevale su quella del limitrofo parenchima linfocitario. I vasi dei detti centri appaiono assai congesti. Le cellule sono dissociate per un processo di edema che si rileva anche in corrispondenza del connettivo. Notevole infiltrazione eosinofila, evidente sia nel connettivo che nel parenchima linfoide (figg. 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43).

Dal complesso delle osservazioni istologiche condotte sulle tonsille tanto prima della preparazione che al termine dell'esperimento è possibile dedurre quanto segue:

Nei cani il tessuto tonsillare ha reagito fundamentalmente con una congestione diffusa cui si sono variamente accompagnati episodi di edema, lesioni vascolari, emorragie circoscritte, imbibizioni plasmatiche di varia intensità e qualche modesto focolaio di infiltrazione eosinofila. Lo stato congestizio si è manifestato con una certa costanza in tutta l'estensione del parenchima tonsillare, in corrispondenza sia dei vasi follicolari che di quelli dei setti interlobulari, ed è risultato evidente per una considerevole ampiezza del lume che appariva stipato di elementi ematici.

Anche l'edema si è constatato con chiarezza sia nel connettivo quanto nel tessuto linfoide. In corrispondenza di quest'ultimo l'aspetto era variabile in quanto talora si è manifestato dissociando fra di loro gli elementi singoli in modo uniforme, con conseguente « rischiaramento » del tessuto; talora invece denunciando la natura fibrinoide del materiale trasudato attraverso la comparsa di fini granuli negli spazi interposti fra le singole cellule.

La sofferenza vascolare si è palesata con un edema della parete, oppure per mezzo di processi disgregativi che hanno alterato la normale contiguità dei singoli elementi citologici. In conseguenza di queste lesioni la stessa permeabilità dei vasi è risultata alterata per cui, attraverso lo strato sconnesso degli endoteli, delle fibre muscolari e del mantello avventiziale, si è a volte osservato il plasma farsi strada e depositarsi in chiazze nell'immediata periferia dei vasi; altre volte si è verificata la fuoriuscita degli elementi morfologici del sangue, con infiltrazione dei tessuti circostanti sotto forma di vere emorragie e con consecutiva reazione delle cellule istioidi.

A queste alterazioni è da aggiungere il reperto, piuttosto infrequente, di un'infiltrazione eosinofila, reperibile di solito nel vallo di connettivo lasso che limita i follicoli.

Nel tessuto connettivale non si sono rilevate particolari alterazioni.

Riassumendo nella tonsilla del cane la crisi iperergica si è sostanzialmente manifestata con una reazione vascolare che va da un edema, evidente per l'omogeneo ampliamento dei centri germinativi e tale da conferire particolare risalto ai singoli follicoli, sino ai fenomeni emorragici.

Per le tonsille umane si è potuta constatare una reattività più intensa giacchè nei casi dimostrativi, accanto ai fenomeni vascolari, è stata osservata una vivace reazione eosinofila, prevalente in sede connettivale. Mentre anche in queste tonsille il disegno del parenchima linfatico assume una particolare evidenza attraverso l'ampliamento dei centri germinativi, si è osservato che in corrispondenza del connettivo, accanto a una spiccata congestione vasale, sono dimostrabili chiazze di edema e un'infiltrazione spesso notevole di eosinofili, tanto in sede connettivale che alla periferia dei follicoli linfatici.

Volendo poi valutare i risultati in rapporto alle condizioni sperimentali, si può constatare che, su 12 cani sottoposti alla ricerca, il reperto di una reazione allergica tonsillare è stato chiaramente evidente in 6 casi (cani A, C, D, H, M, N), ha assunto caratteri di minore intensità in 4 casi (cani B, F, G, L), è completamente mancato nei rimanenti (cani E, I).

Mettendo a confronto questi risultati coi protocolli delle esperienze, è facile rilevare come nessuna relazione è possibile stabilire fra positività del reperto tonsillare e tipo di tecnica adottato. Vale a dire che gli accorgimenti già esposti e da noi messi in opera nel tentativo di realizzare un « richiamo » alla fissazione dell'antigene nel parenchima tonsillare (raffreddamento locale discontinuo, iniezione di siero nei tessuti paratonsillari) non hanno sortito alcuna evidente efficacia; giacchè risultati dimostrativi sono alternativamente riusciti oppure mancati, sia nei casi in cui furono praticati gli espedienti di cui sopra, sia in quelli in cui furono tralasciati.

Allo stesso modo non sono apparsi di particolare significato le modificazioni nel dosaggio del siero adottate nei singoli casi, nè l'aver praticato il prelevamento della tonsilla a distanza variabile dall'epoca dello scatenamento. Risulta in tal modo evidente che la disparità dei reperti istologici, per non essere in alcun modo addebitabile al variare degli accorgimenti tecnici, va con ogni verosimiglianza attribuita a fattori peculiari intrinseci ai singoli animali; ciò che risulta sostanzialmente in accordo con quanto è noto dal dottrinale dell'allergia, che cioè l'entità di ogni reazione di ipersensibilità tanto spontanea come sperimentale appare dipendere per una determinata quota da momenti endogeni, riferibili con espressione convenzionale alla costituzione individuale.

In modo del tutto simile dall'esame dei 3 esperimenti condotti sull'uomo risulta che mentre in 2 casi (n. 1 e 3) si è realizzata una flogosi allergica tonsillare documentata da un ricco reperto istologico, in quello restante (n. 2) la reazione tonsillare è apparsa di grado tenue e limitata a un modico grado di congestione vasale e di edema.

Anche qui è mancata la possibilità di istituire un raffronto fra reperto tonsillare e condizioni sperimentali, ossia l'entità delle alterazioni istologiche non è apparsa correlata alla quantità di siero impiegata nel singolo soggetto nè all'epoca in cui è stata praticata la biopsia tonsillare

(in 2 casi, il 1° e il 2°, a 24 ore, nel 3° a 48 ore di distanza dall'insorgenza della malattia da siero). Un commento esplicativo è peraltro possibile applicando le stesse considerazioni esposte nel paragrafo precedente.

CONSIDERAZIONI

Lo studio tanto clinico che sperimentale dei rapporti fra tonsille e flogosi allergica permette conclusioni di indubbio interesse, le quali consentono una più approfondita visione di alcuni fenomeni oscuri e controversi della patologia tonsillare.

In campo sperimentale già da tempo è stato dimostrato come sia possibile provocare a mezzo di una reazione anafilattica l'insorgenza di alterazioni che, a seconda della localizzazione, offrono molte analogie con svariati quadri clinico-morfologici propri della patologia umana. Ricordiamo, a titolo di esempio, gli esperimenti di Masugi e Sato (¹¹⁵), i quali, iniettando del siero nell'arteria renale di animali sensibilizzati, sono riusciti a riprodurre alterazioni di tipo allergico localizzate al rene, con le caratteristiche della glomerulonefrite; esperimenti questi che hanno consentito a Masugi (¹¹⁶) di sostenere che nel determinismo della glomerulonefrite acuta dell'uomo il fattore predominante è rappresentato da una reazione allergica nell'ambito dell'apparato vascolare del rene.

Tale richiamo costituisce anche un riferimento alla fondamentale acquisizione per la quale risulta provato come sia possibile « localizzare » una crisi iperergica a un determinato organo o tessuto. E' infatti accertato in base a contributi di notevole ampiezza che con uno scatenamento da contatto si suscita un attrito antigene-anticorpo limitato a un particolare distretto e quindi uno shock localizzato. La provocazione di un così detto *organo di shock* può ottenersi inoltre a mezzo di stimolazioni specifiche del più vario tipo, di natura chimica, fisica, ormonica, nervosa, ecc.

Il fenomeno della flogosi locale da ipersensibilità non è ancora chiaramente compreso, sia nel suo meccanismo di produzione che nei suoi rapporti con l'immunità. Pur essendo la sua specificità generalmente riconosciuta, sono ancora incerti il tipo e l'origine degli anticorpi: mentre per alcuni non vi è dubbio che la reazione anafilattica sia il risultato dell'unione

(¹¹⁵) MASUGI M. e SATO Y., Virchows Arch. f. path. Anat., 293, 615 (1934).

(¹¹⁶) MASUGI M., Klin. Wchnschr., 14, 373 (1935).

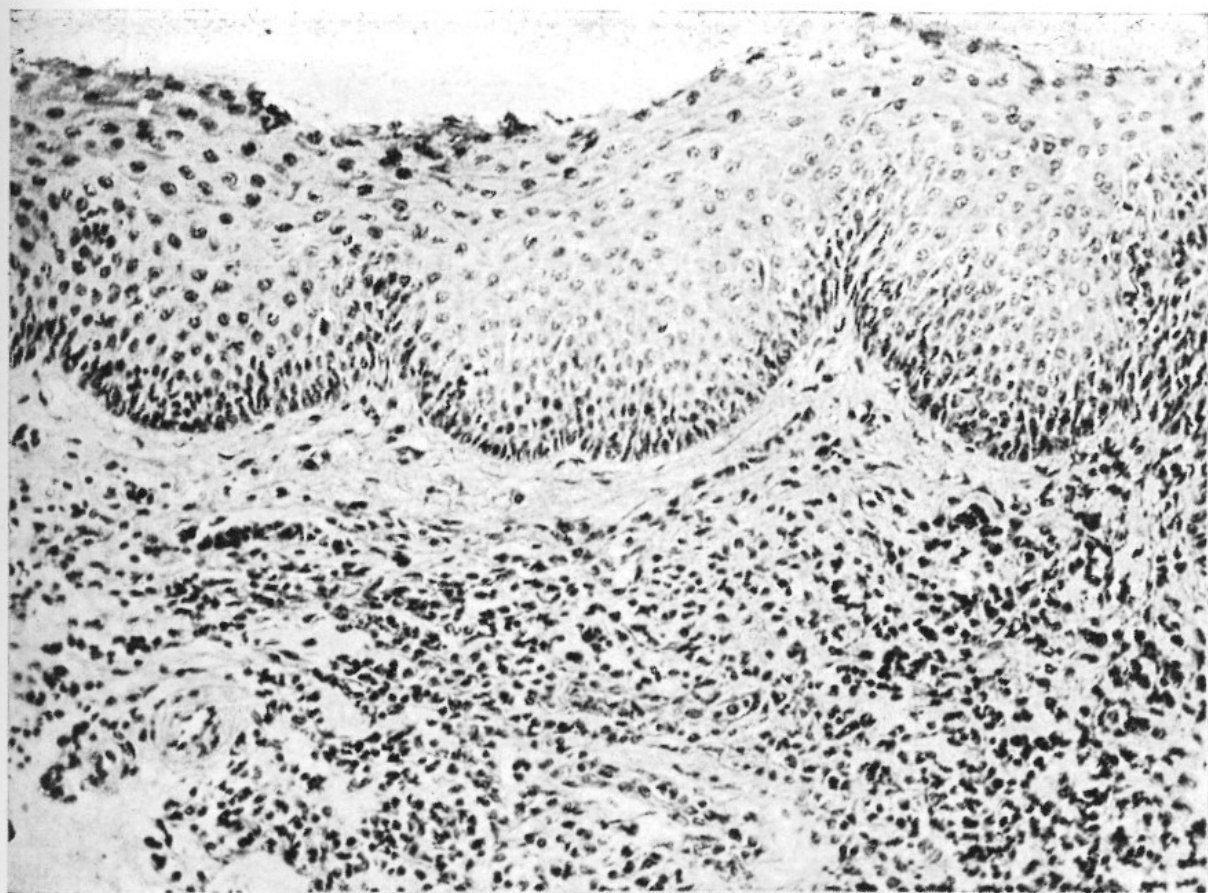


FIG. 1 - *Cane A, prima della preparazione.*
Epitelio tonsillare e tessuto sottostante.

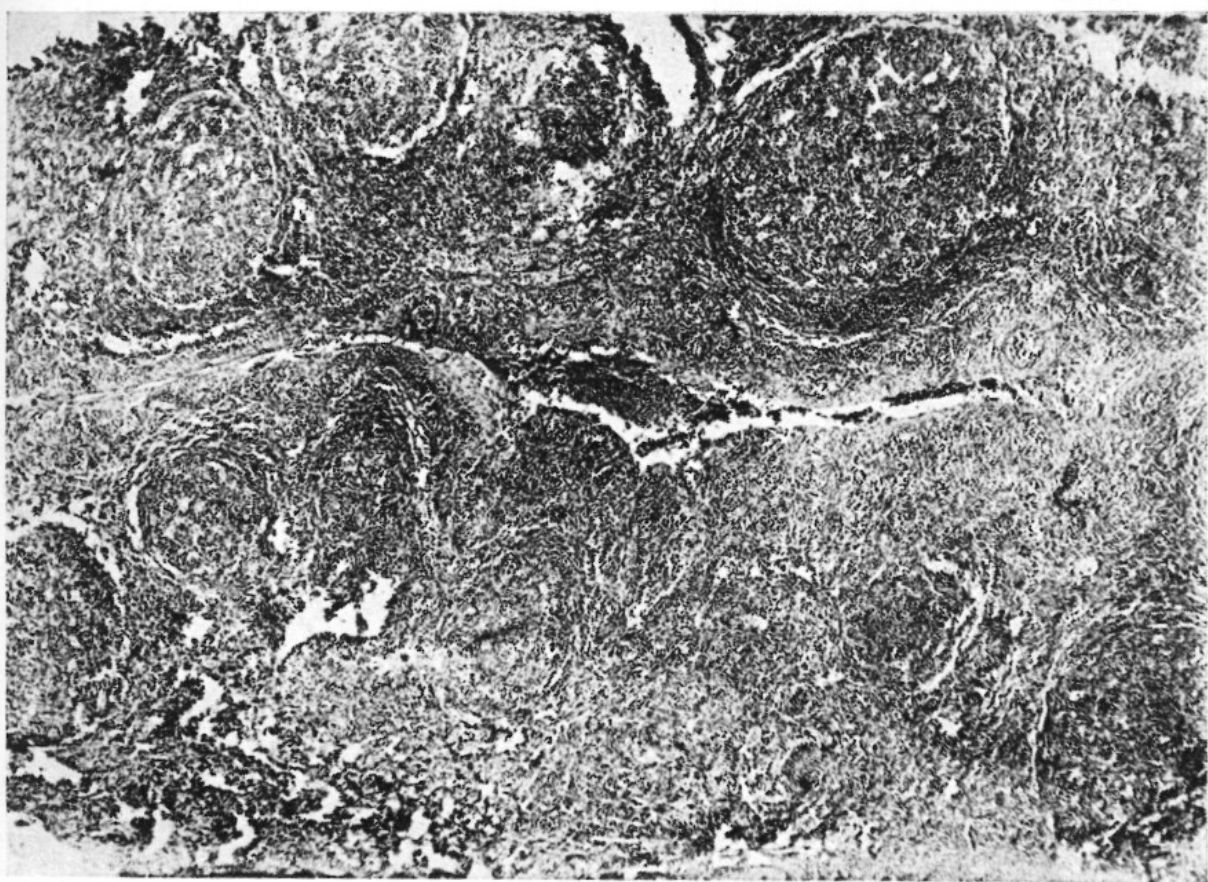


FIG. 2 - *Cane A, prima della preparazione.*
Aspetto del tessuto linfoide.

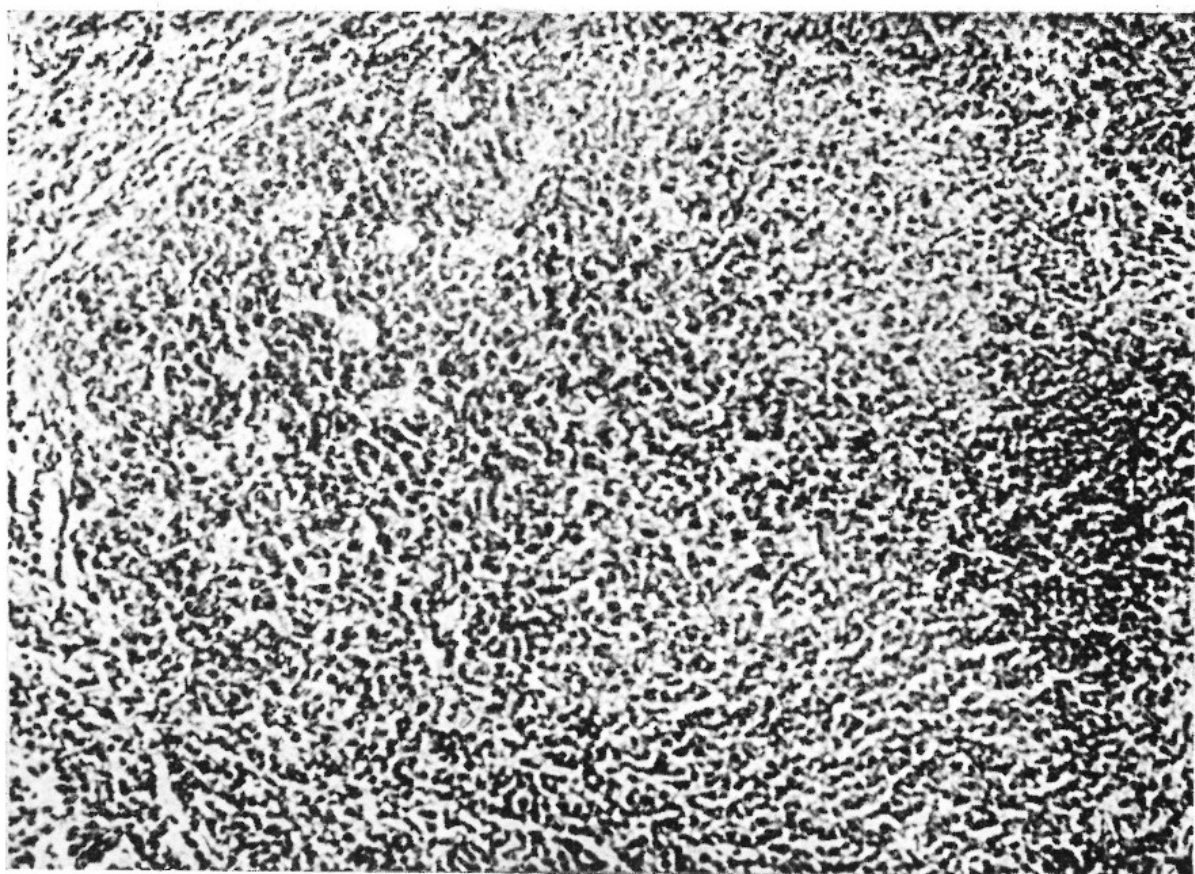


FIG. 3 - *Cane A, prima della preparazione.*
Un follicolo linfatico.

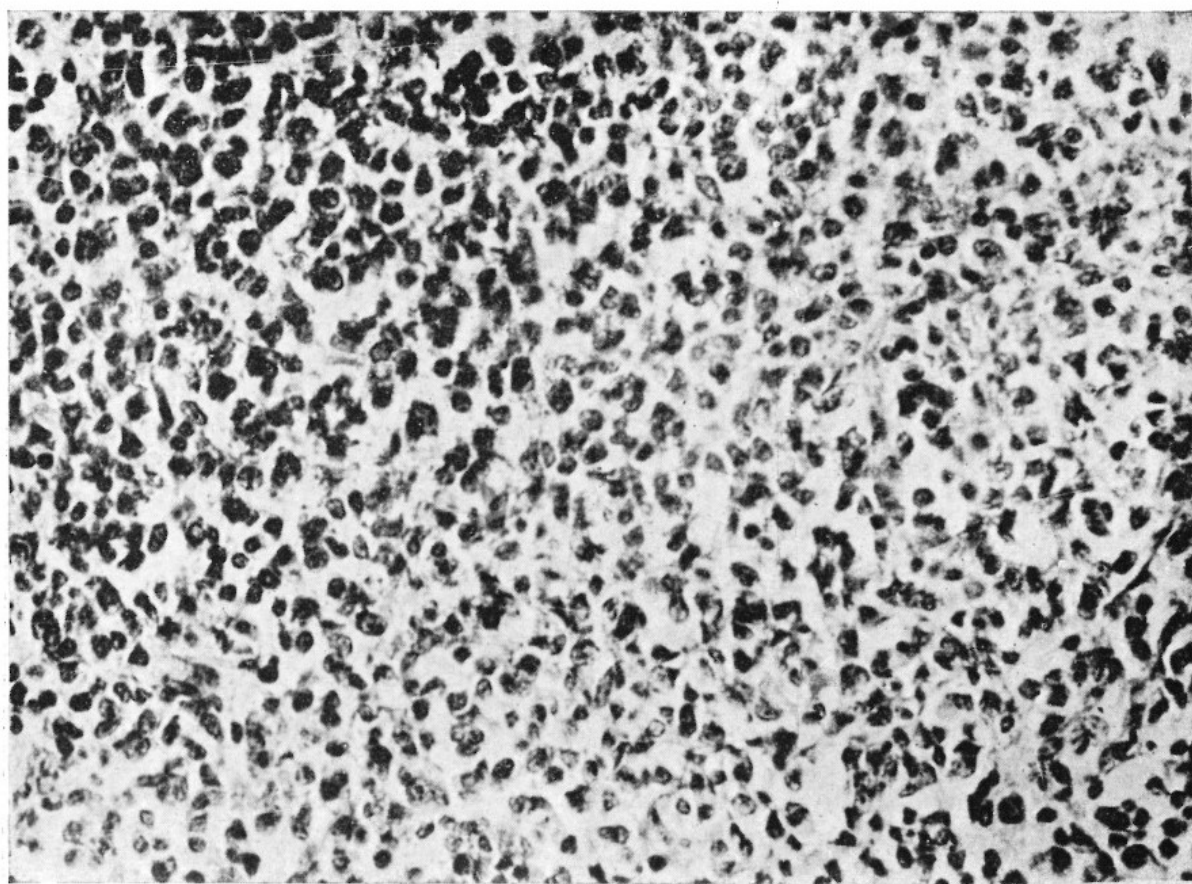


FIG. 4 - *Cane A, prima della preparazione.*
Dettaglio del tessuto linfoide

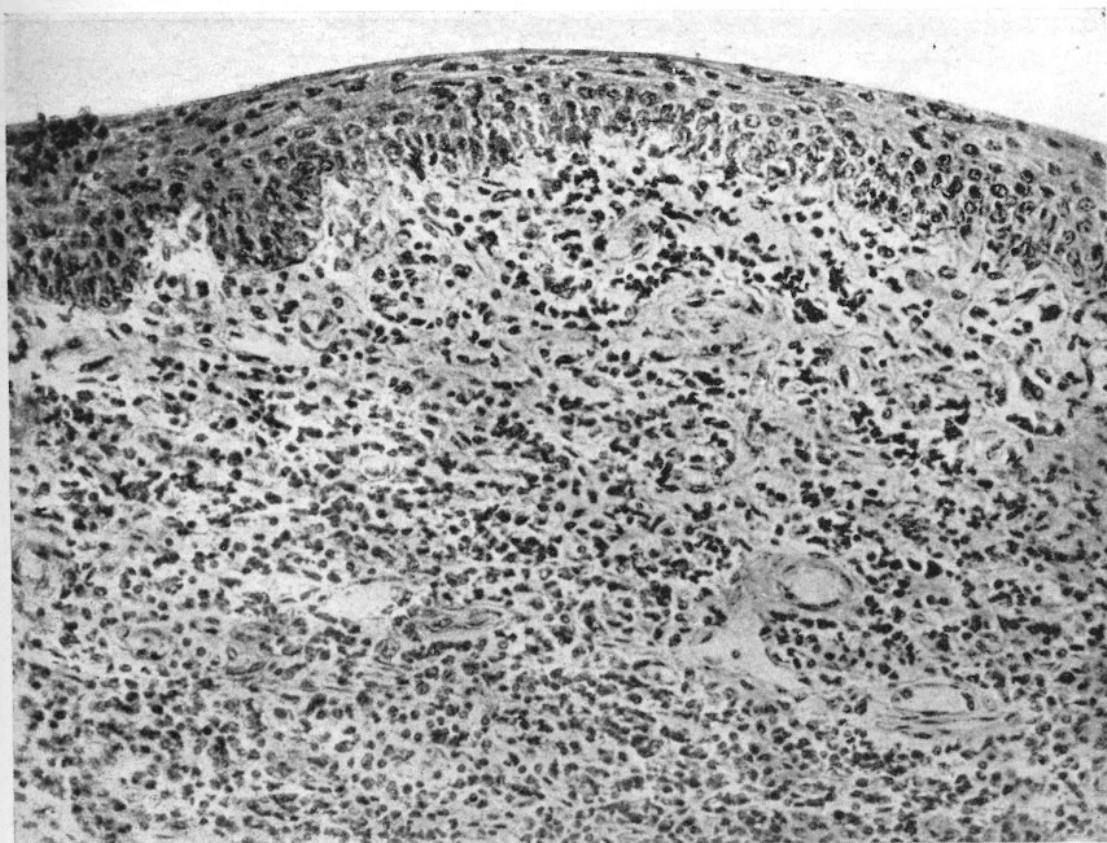


FIG. 5 - *Cane A*, dopo lo scatenamento.
Modico edema del tessuto sottoepiteliale (confr. fig. 1).



FIG. 6 - *Cane A*, dopo lo scatenamento.
Spiccata evidenza delle strutture follicolari (confr. fig. 2).

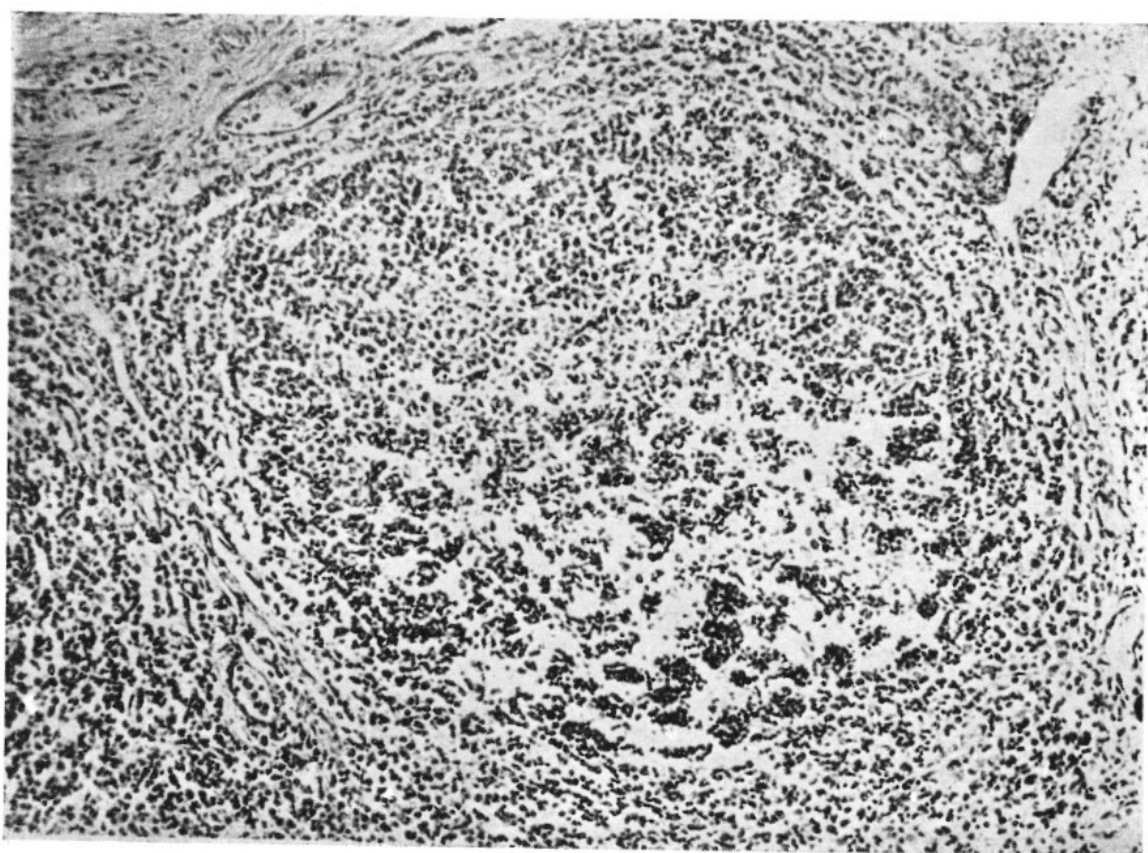


FIG. 7 - *Cane A*, dopo lo scatenamento.
Follicolo linfatico con elementi dissociati dall'edema (confr. fig. 3).

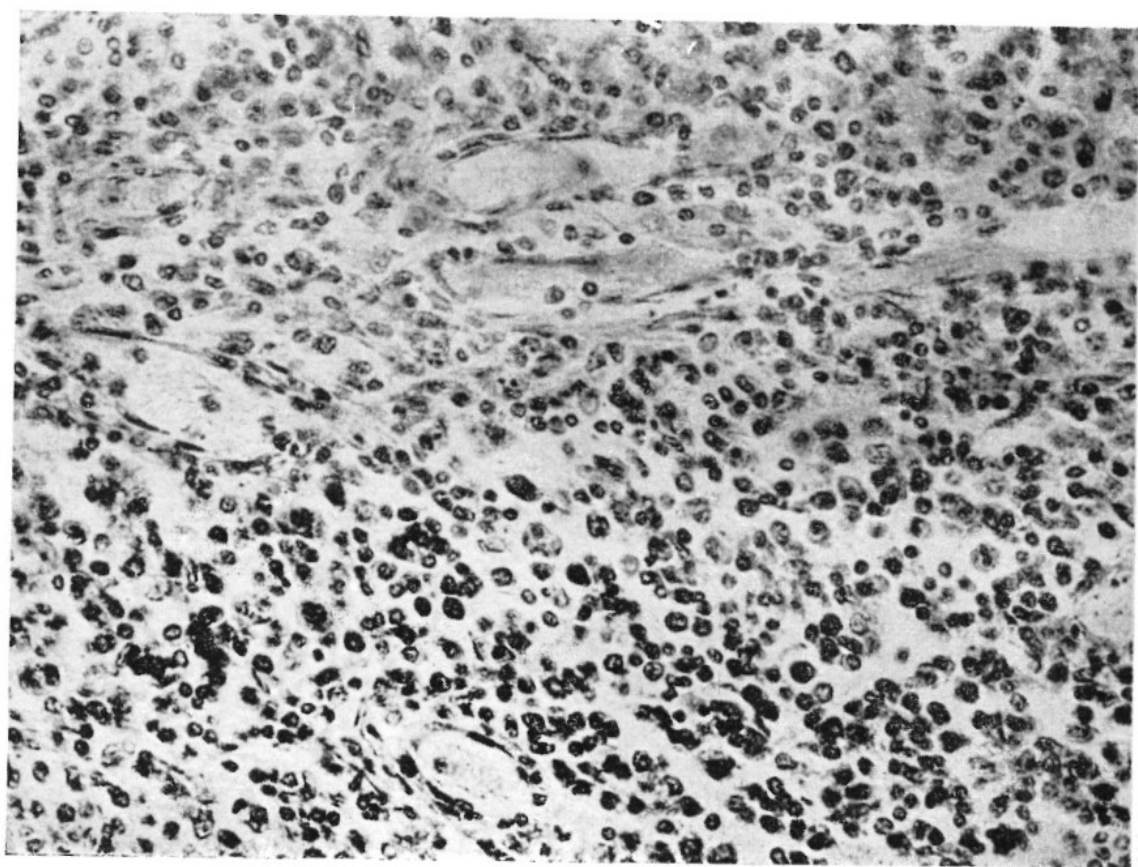


FIG. 8 - *Cane A*, dopo lo scatenamento.
Vasi ectasici e congesti.

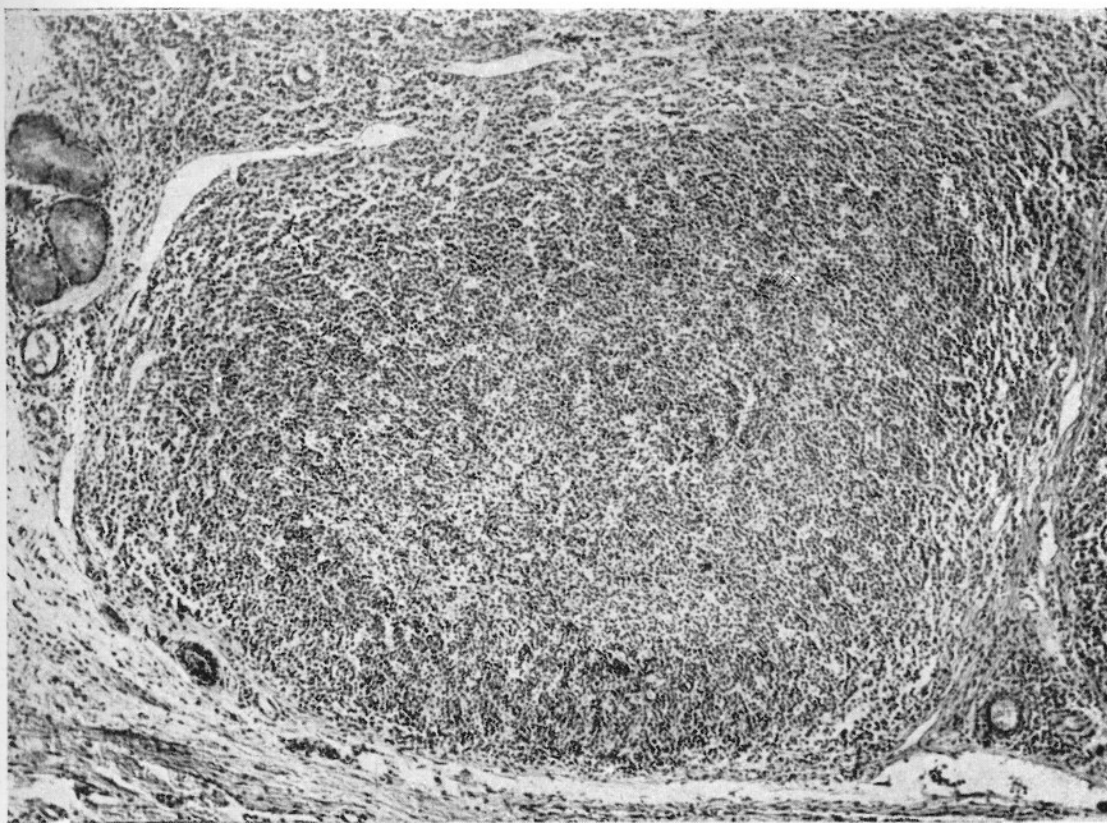


FIG. 9 - *Cane C, dopo lo scatenamento.*
 Il centro follicolare appare diffusamente infiltrato da emazie.

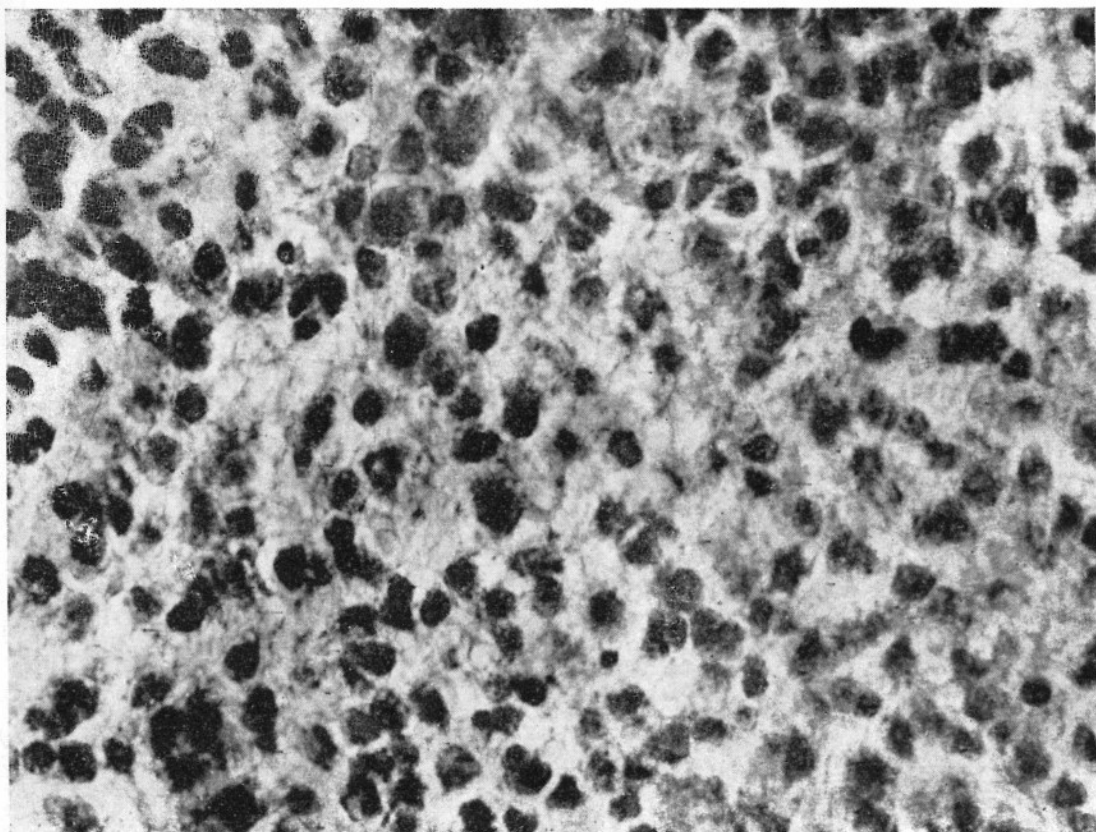


FIG. 10 - *Cane C, dopo lo scatenamento.*
 Dettaglio della figura precedente, dal quale risultano meglio visibili le emazie
 entro la trama del tessuto linfatico.

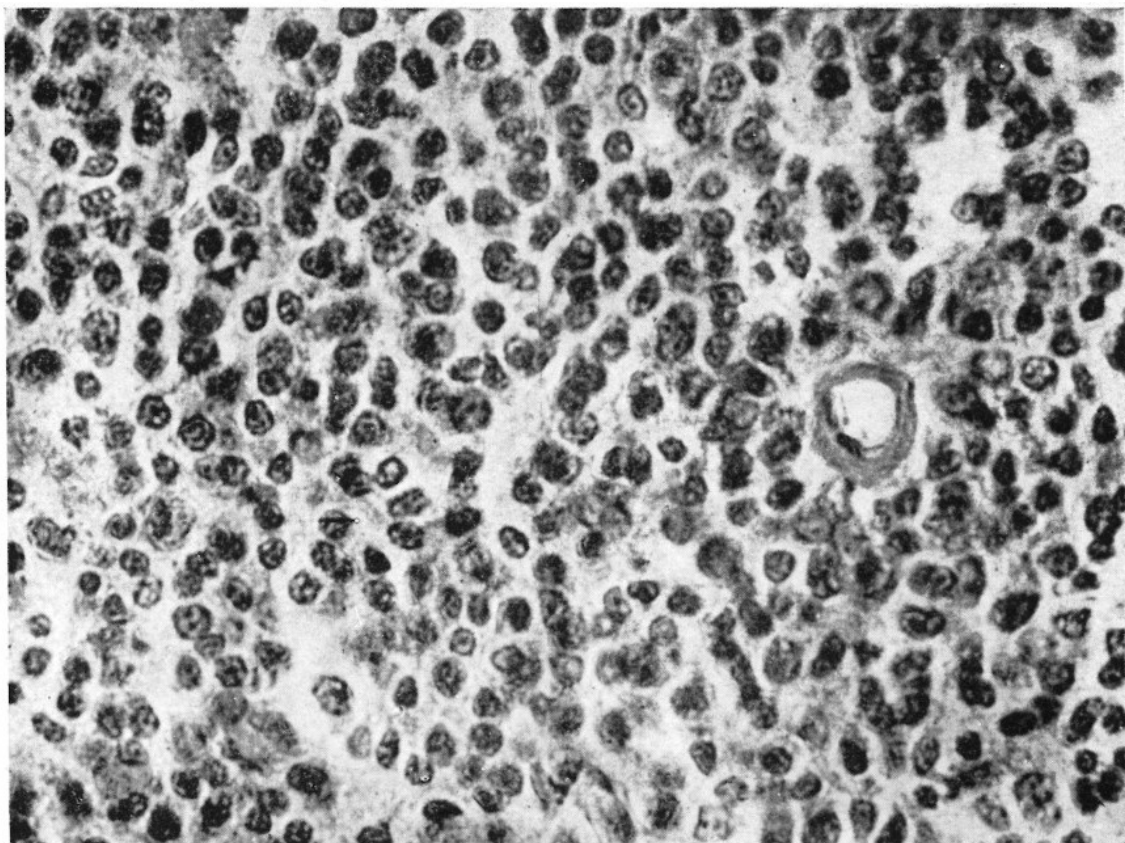


FIG. 11 - *Cane C, dopo lo scatenamento.*
Altro dettaglio della figura 9, che oltre all'infiltrazione eritrocitaria
mostra un vaso con pareti edematose.

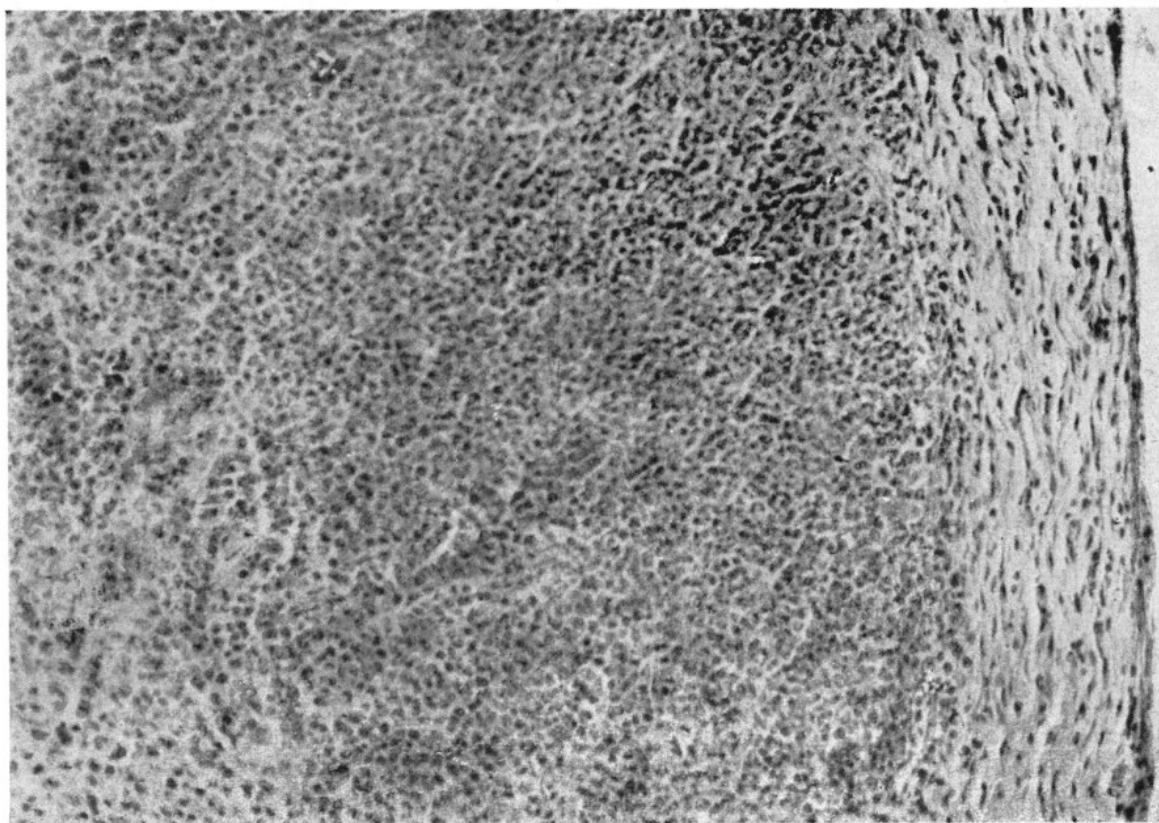


FIG. 12 - *Cane D, prima della preparazione.*
Strato superficiale della tonsilla.

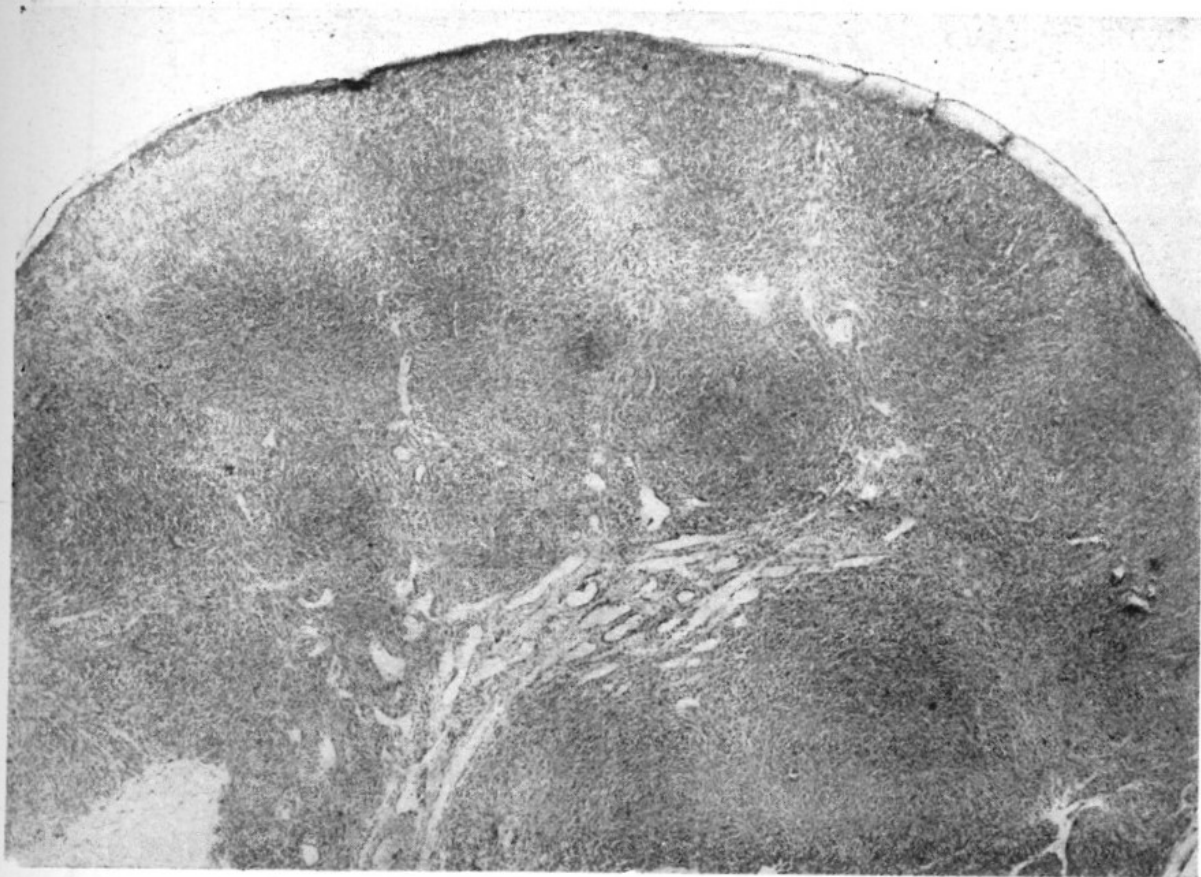


FIG. 13 - *Cane D, prima della preparazione.*
Aspetto compatto del tessuto linfoide.

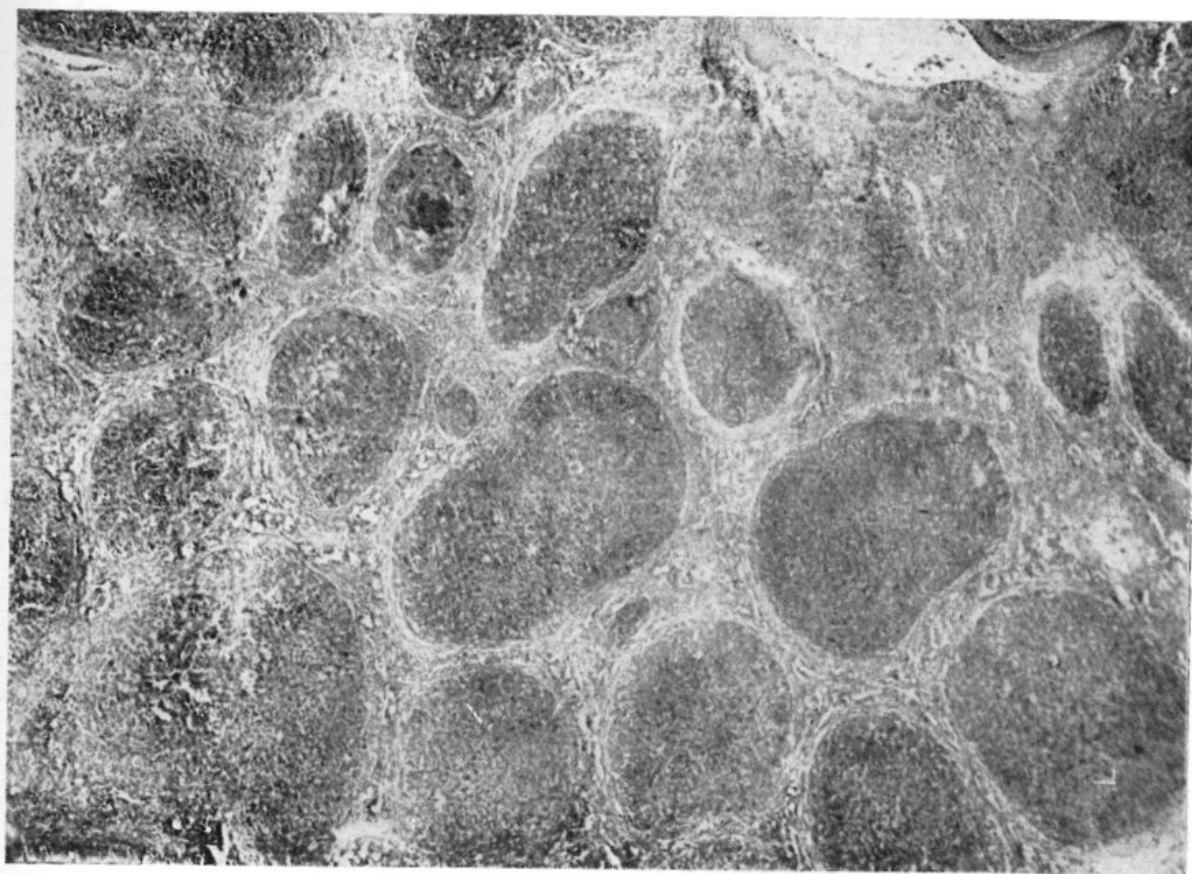


FIG. 14 - *Cane D, dopo lo scatenamento.*
I follicoli linfatici appaiono particolarmente evidenti.

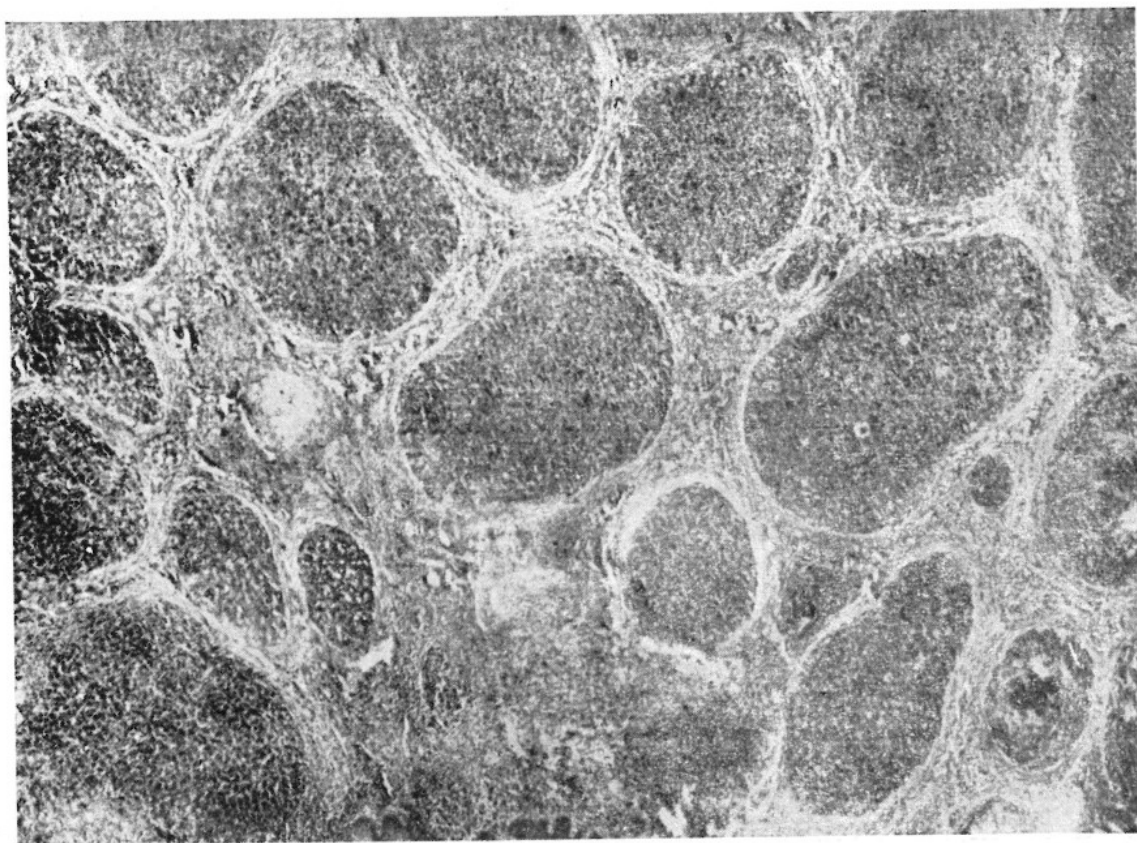


FIG. 15 - *Cane D, dopo lo scatenamento.*
Altro dettaglio dei follicoli linfatici.

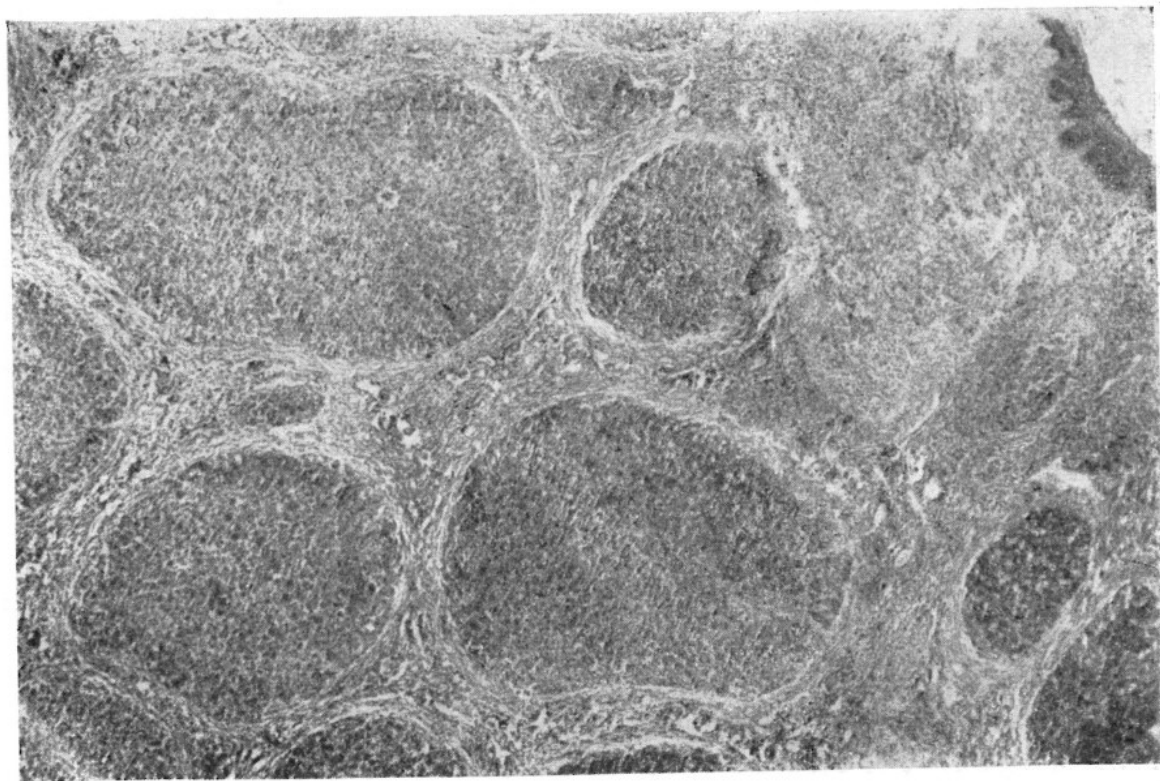


FIG. 16 - *Cane D, dopo lo scatenamento.*
Notevole evidenza della struttura follicolare.



FIG. 17 - *Cane D*, dopo lo scatenamento.
Arteria centrale del follicolo con chiazza plasmatica periparietale.



FIG. 18 - *Cane D*, dopo lo scatenamento.
Dettaglio della figura precedente. A carico della parete vasale si osserva un intenso processo di edema che ne altera la normale struttura. La chiazza di plasma è particolarmente evidente nei suoi rapporti con la parete del vaso.

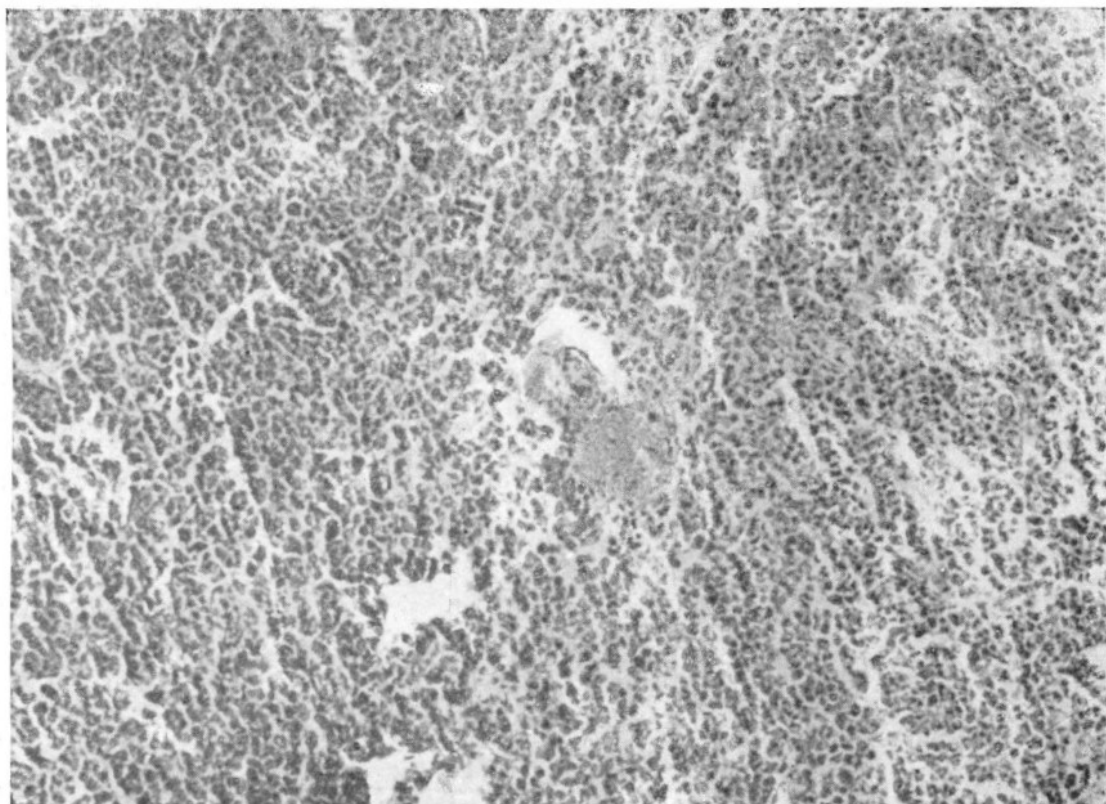


FIG. 19 - *Cane D*, dopo lo scatenamento.
Altro vaso follicolare con chiazza di plasma periparietale.

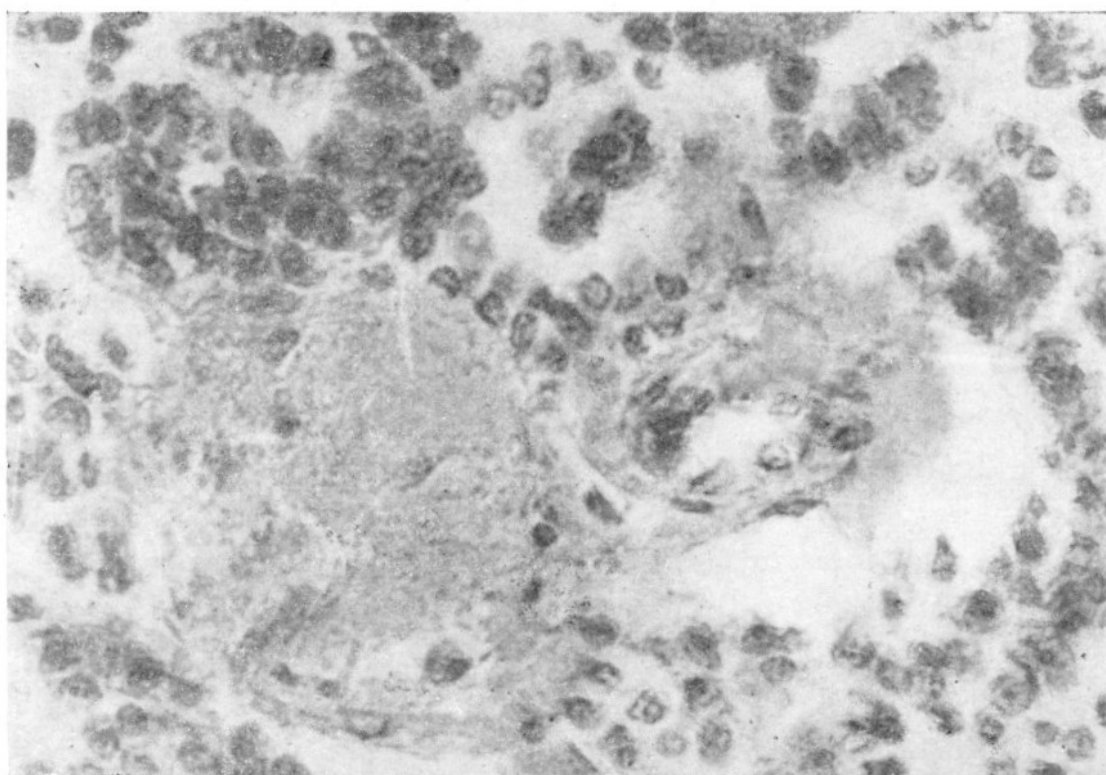


FIG. 20 - *Cane D*, dopo lo scatenamento.
A maggior ingrandimento il vaso della figura precedente appare gravemente alterato: la parete è grossolanamente deformata dall'edema, con proliferazione dei nuclei dell'intima. Alla periferia il plasma stravasato si insinua nella compagine del tessuto.

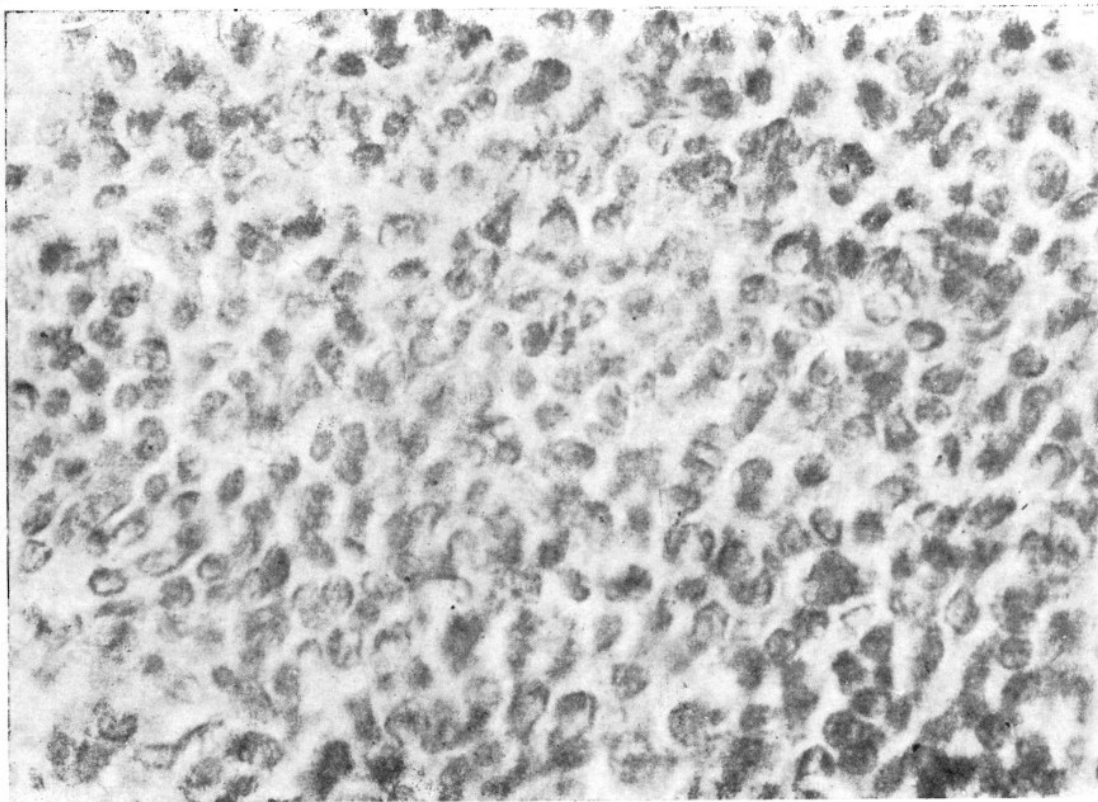


FIG. 21 - *Cane F*, prima della preparazione.
 Parenchima tonsillare di aspetto normale.

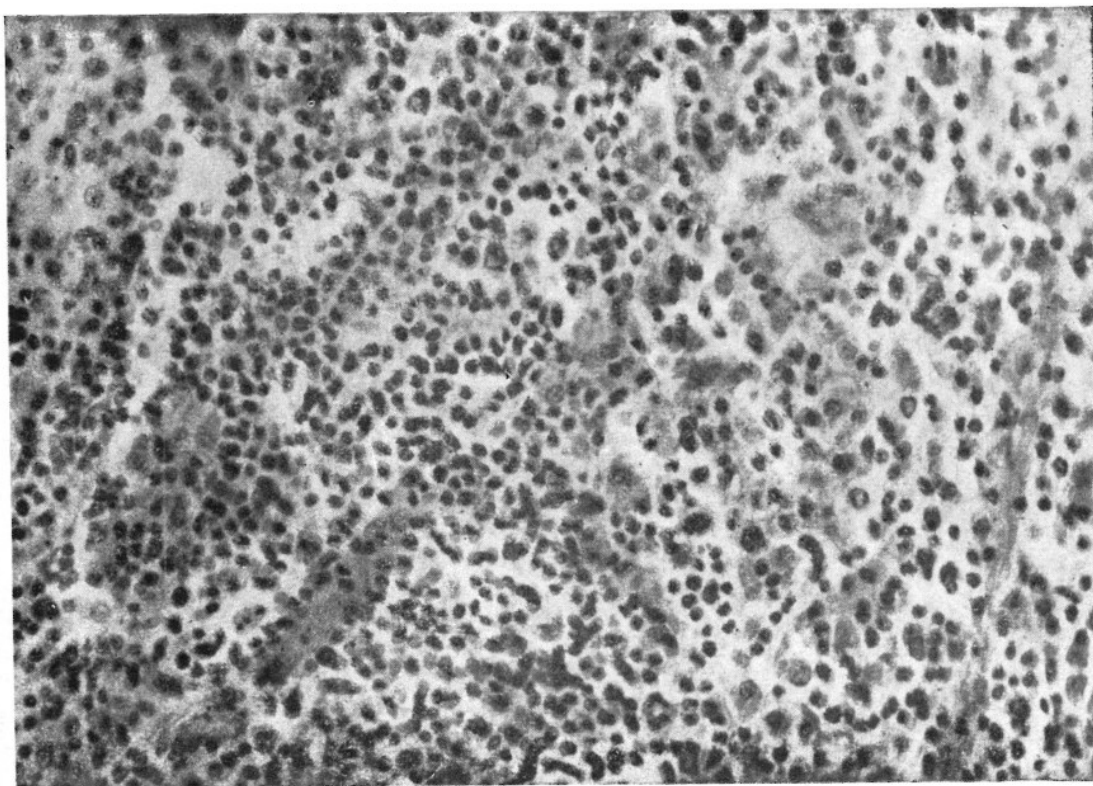


FIG. 22 - *Cane F*, dopo lo scatenamento.
 Frammento al tessuto linfoide si osserva un notevole numero di cellule reticolari.

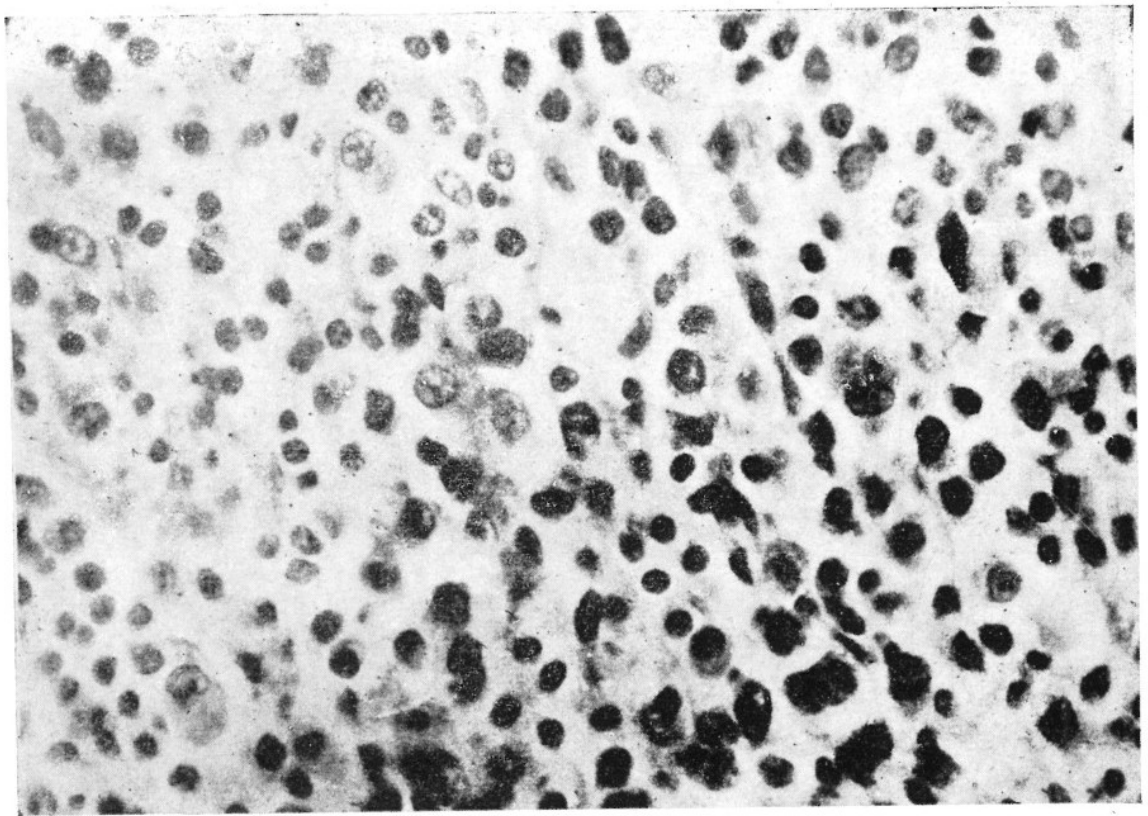


FIG. 23 - *Cane F, dopo lo scatenamento.*
Altro dettaglio che mostra numerose cellule reticolari, molte delle quali
con citoplasma iperplastico.

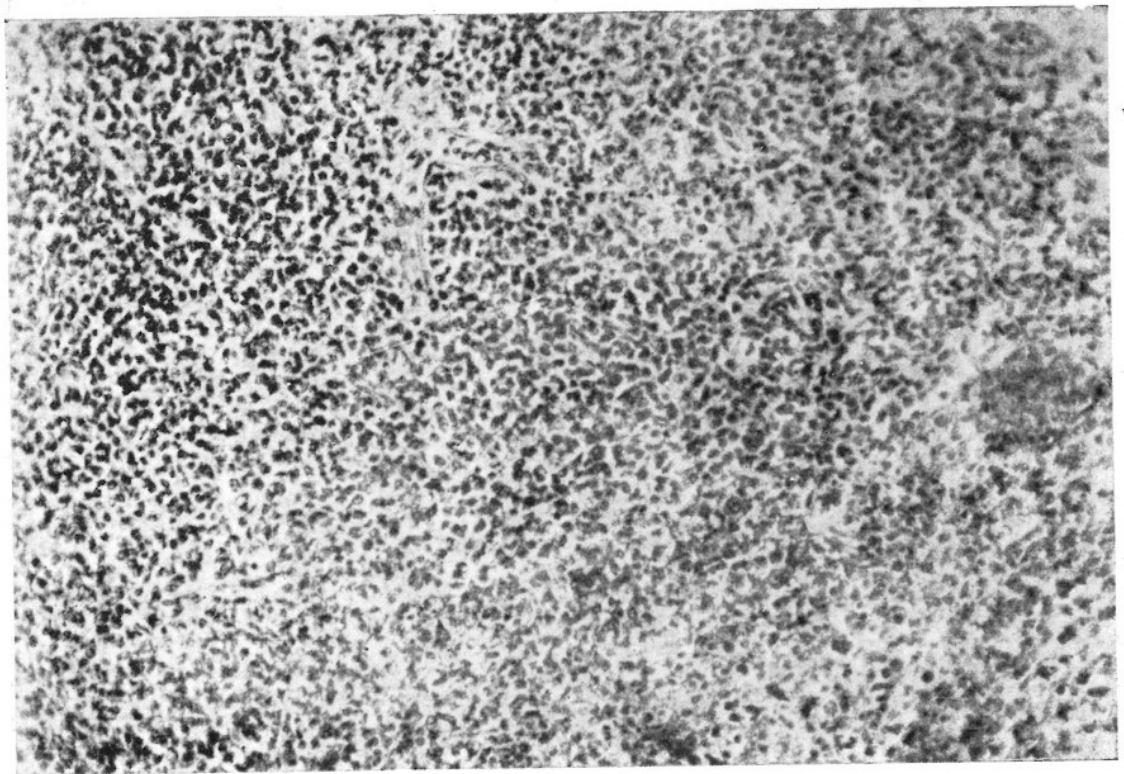


FIG. 24 - *Cane II, prima della preparazione.*
Aspetto compatto delle strutture linfoidi.



FIG. 25 - *Cane H*, dopo lo scatenamento.
Aumentata evidenza delle strutture linfoidi (confr. fig. 24)

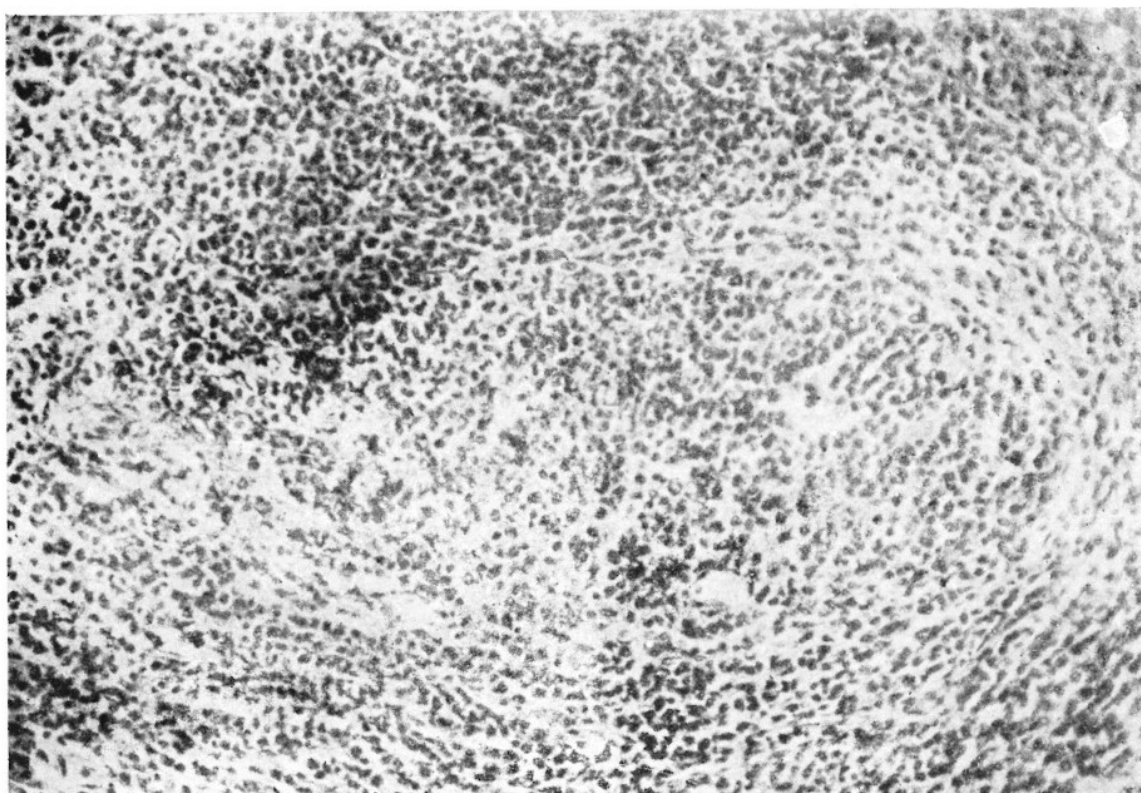


FIG. 26 - *Cane H*, dopo lo scatenamento.
Dettaglio di un follicolo con disegno particolarmente evidente (confr. fig. 24).

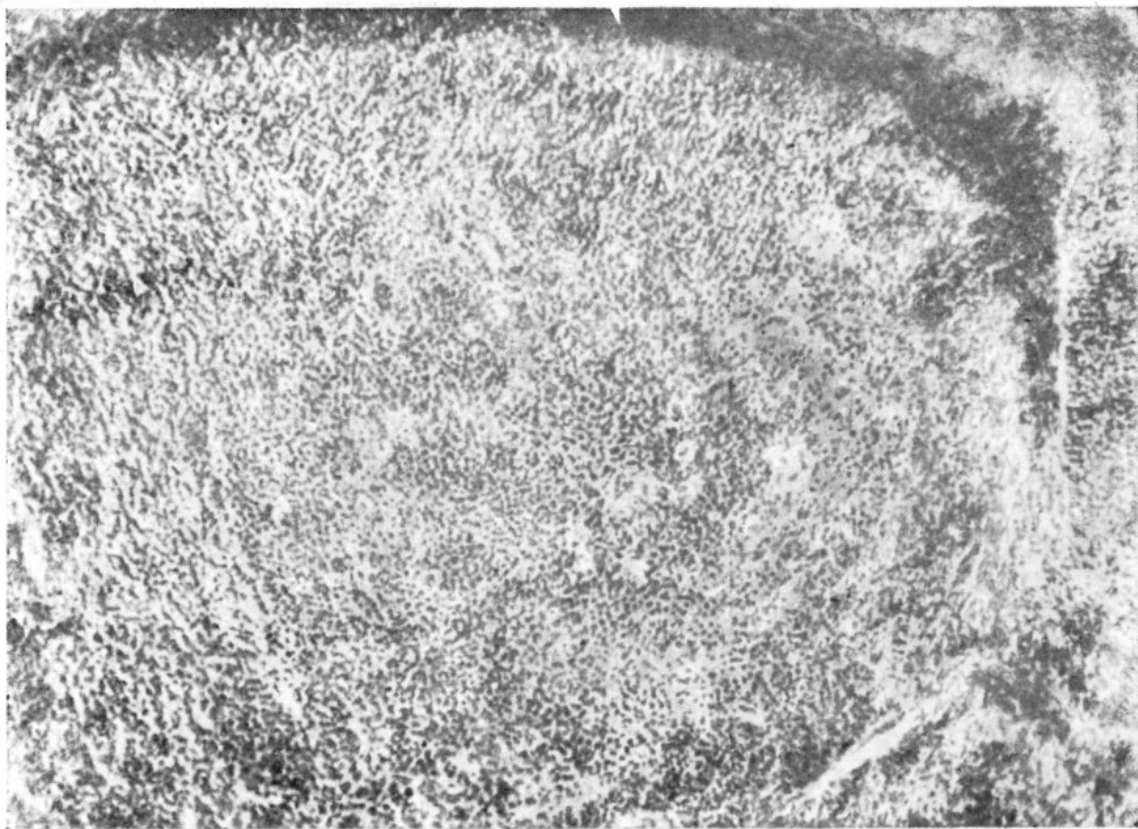


FIG. 27 - *Cane N, dopo lo scatenamento.*
 Numerose chiazze di plasma irregolarmente distribuite
 nell'interno del follicolo.

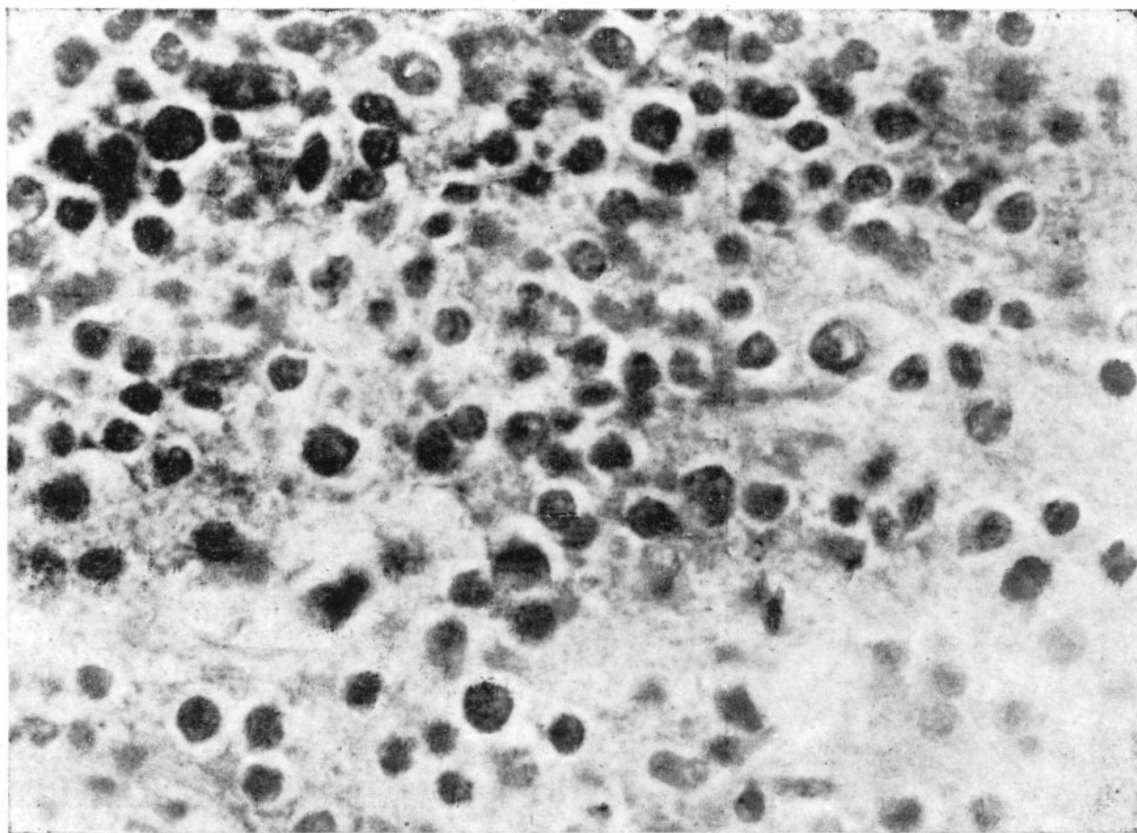


FIG. 28 - *Cane N, dopo lo scatenamento.*
 Dettaglio delle zone colpite dall'edema.

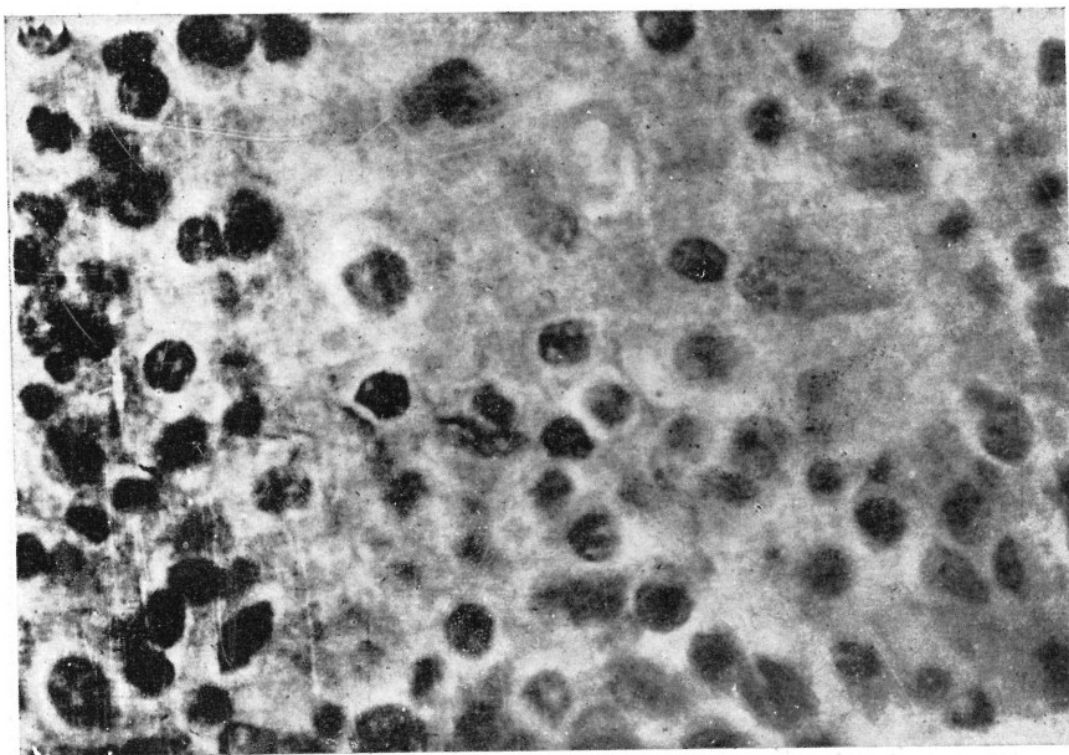


FIG. 29 - *Cane N*, dopo lo scatenamento.
Altro dettaglio del tipo precedente.

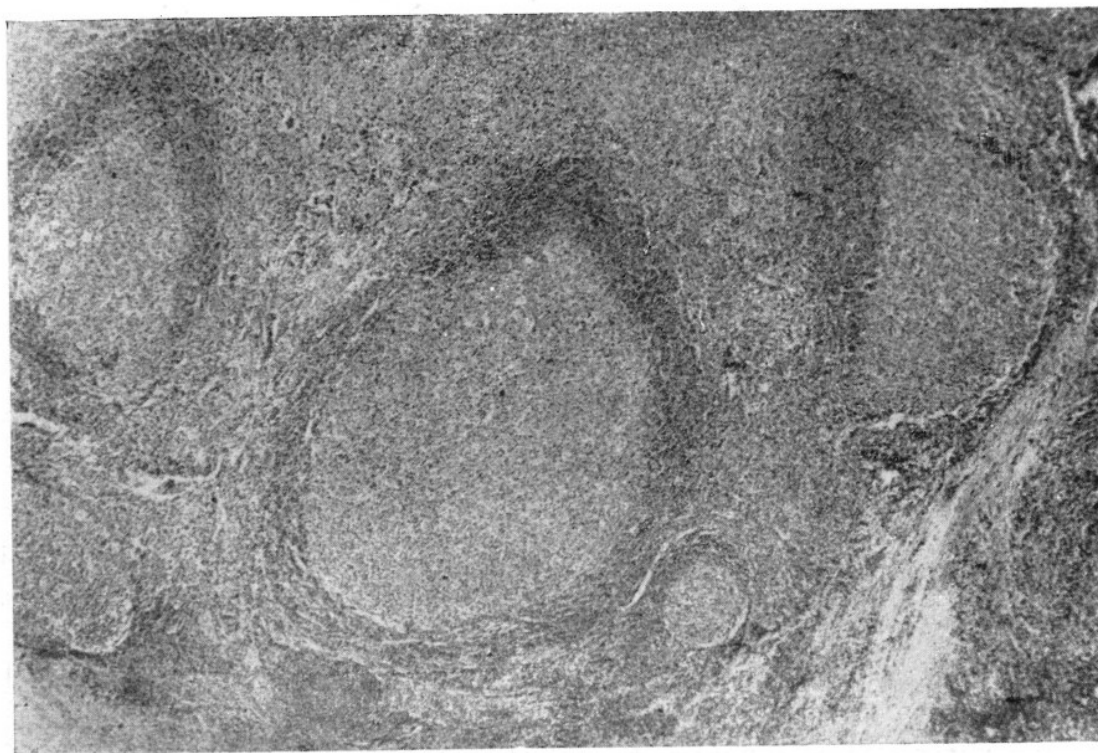


FIG. 30 - *Uomo N. 1*, prima del trattamento con siero.
Aspetto del tessuto tonsillare.

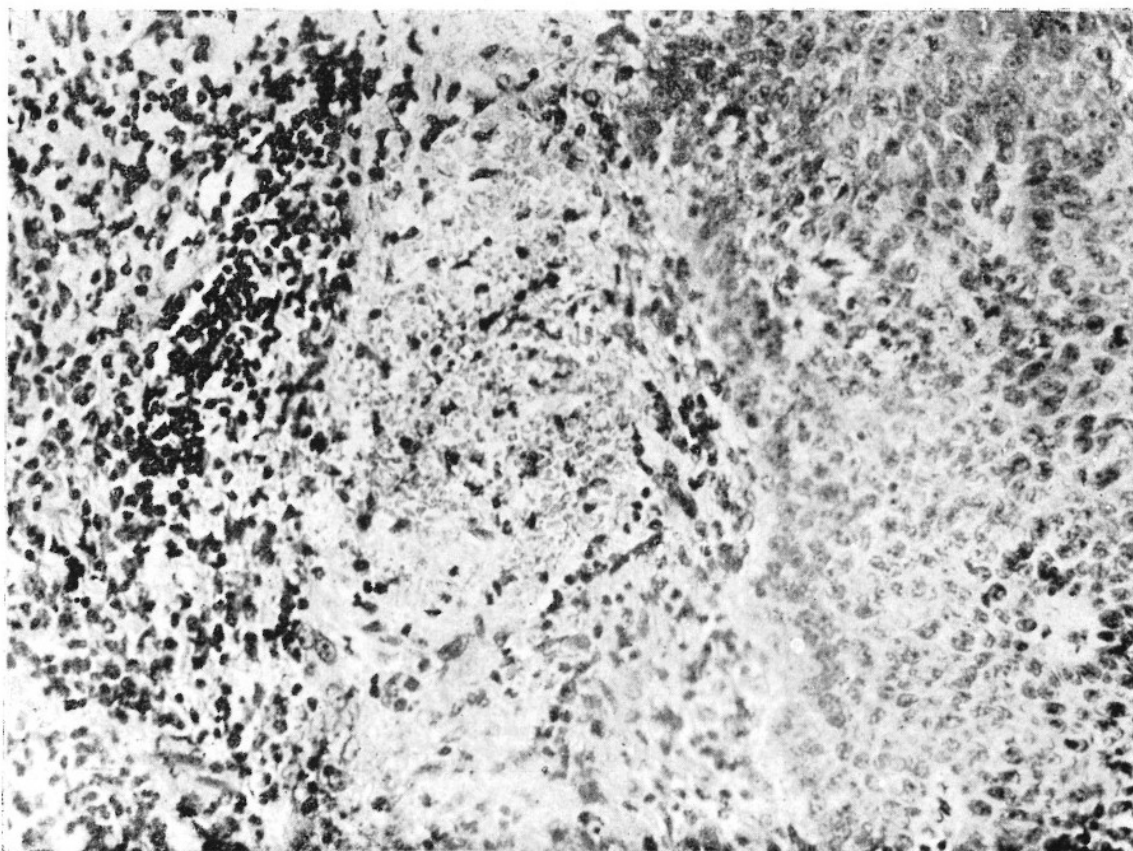


FIG. 31 - *Uomo N. 1, con malattia da siero.*
Emorragia sottoepiteliale.

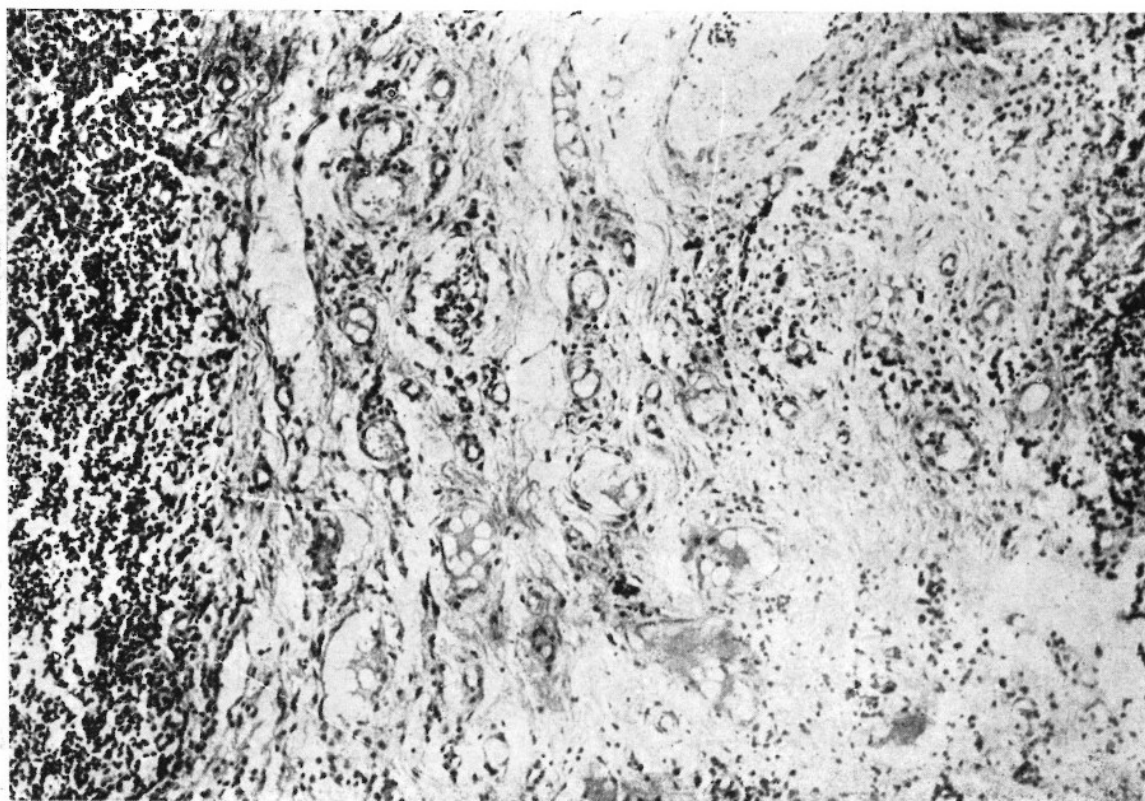


FIG. 32 - *Uomo N. 1, con malattia da siero.*
Congestione vasale e edema del connettivo.

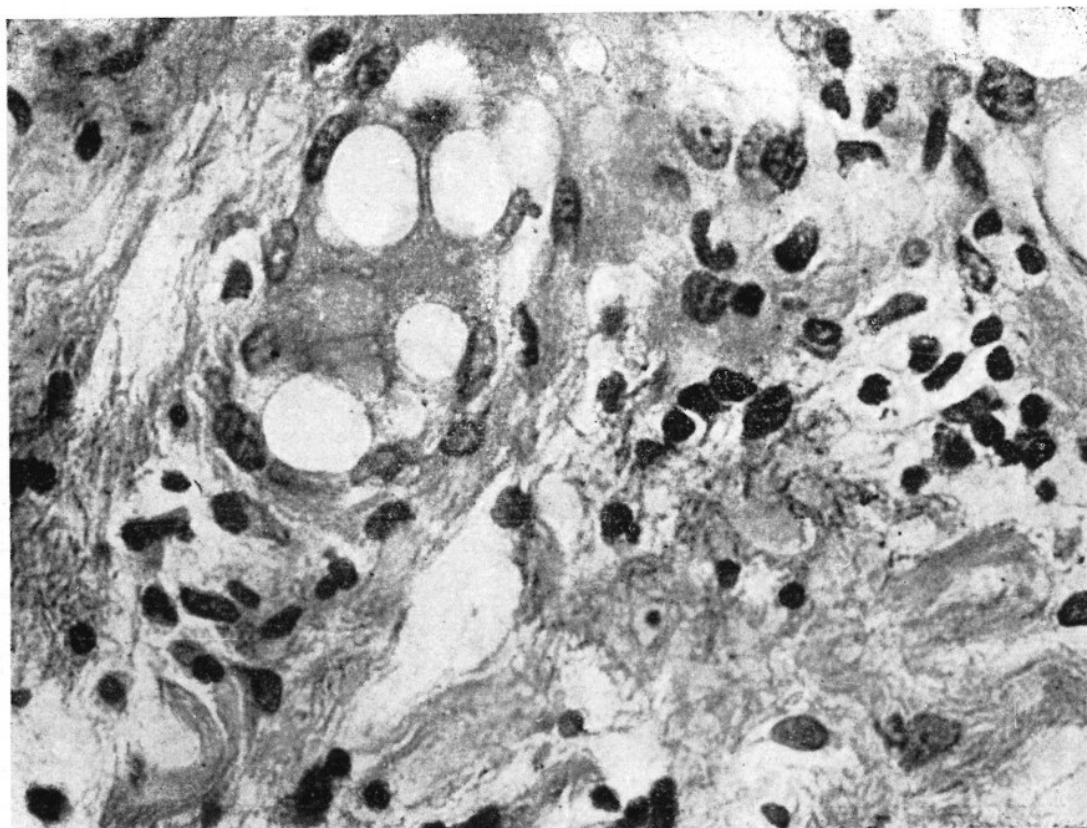


FIG. 33 - *Uomo N. 1, con malattia da siero.*
 Dettaglio dell'edema connettivale.

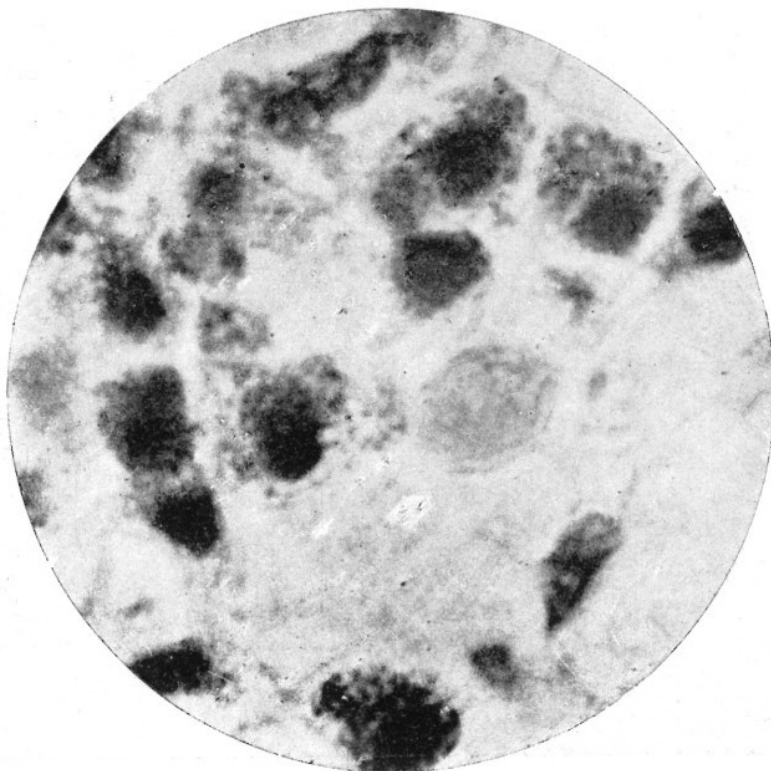


FIG. 34 - *Uomo N. 1, con malattia da siero.*
 Infiltrazione eosinofila del connettivo.

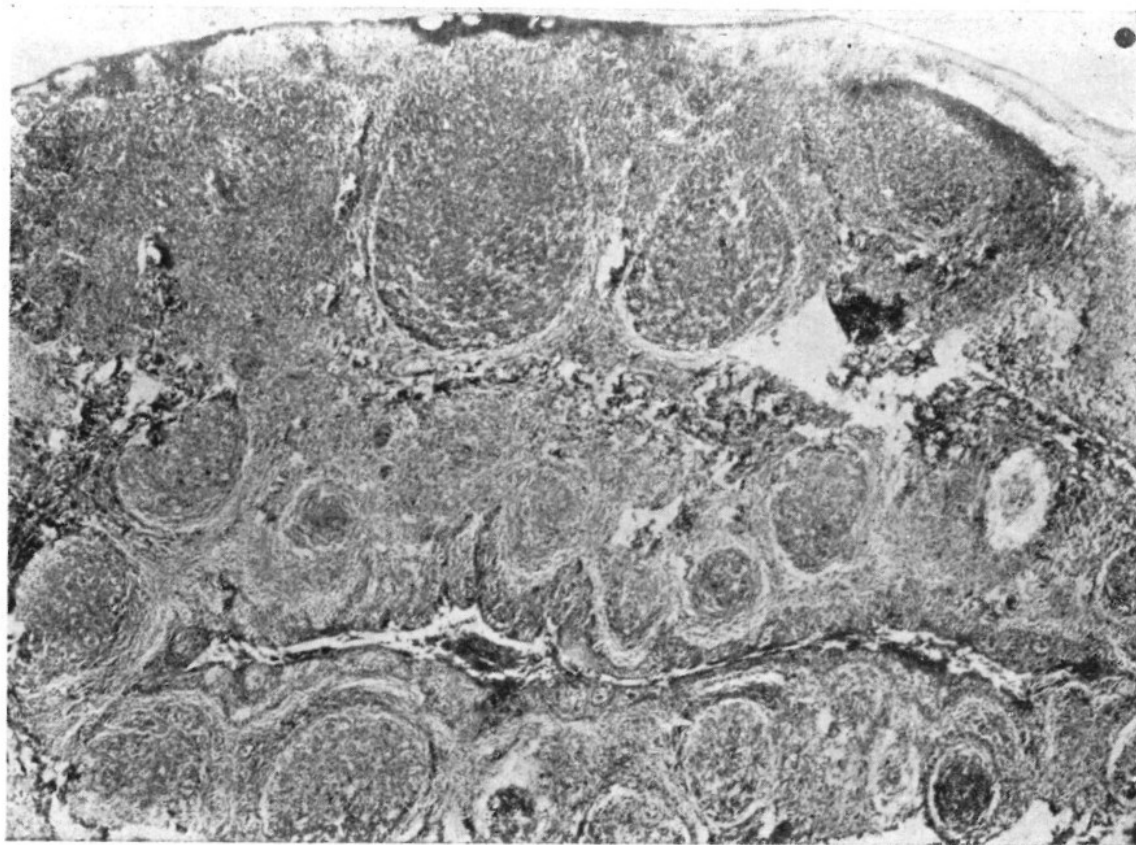


FIG. 35 - *Uomo N. 3, prima del trattamento con siero.*
Aspetto del tessuto tonsillare.

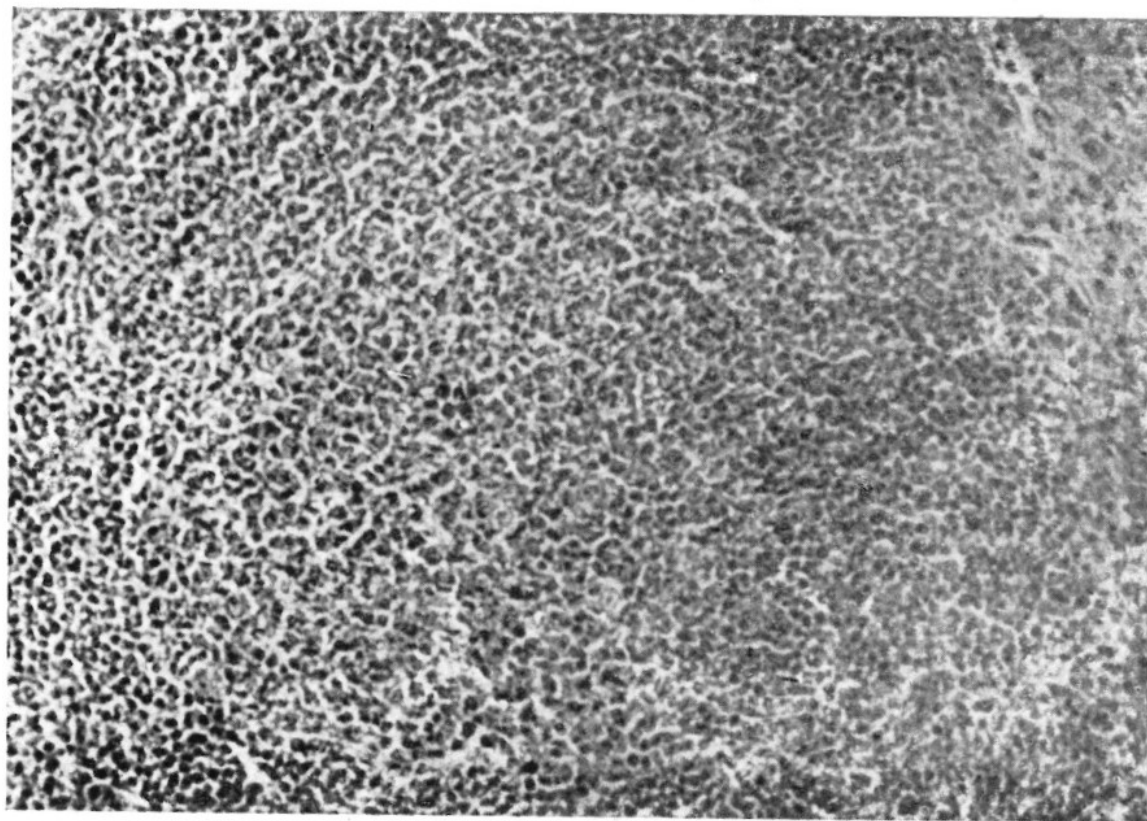


FIG. 36 - *Uomo N. 3, prima del trattamento con siero.*
Dettaglio del parenchima tonsillare.



FIG. 37 - *Uomo N. 3, con malattia da siero.*
 Evidenza dei follicoli molto aumentata per edema
 dei centri germinativi (confr. fig. 35).

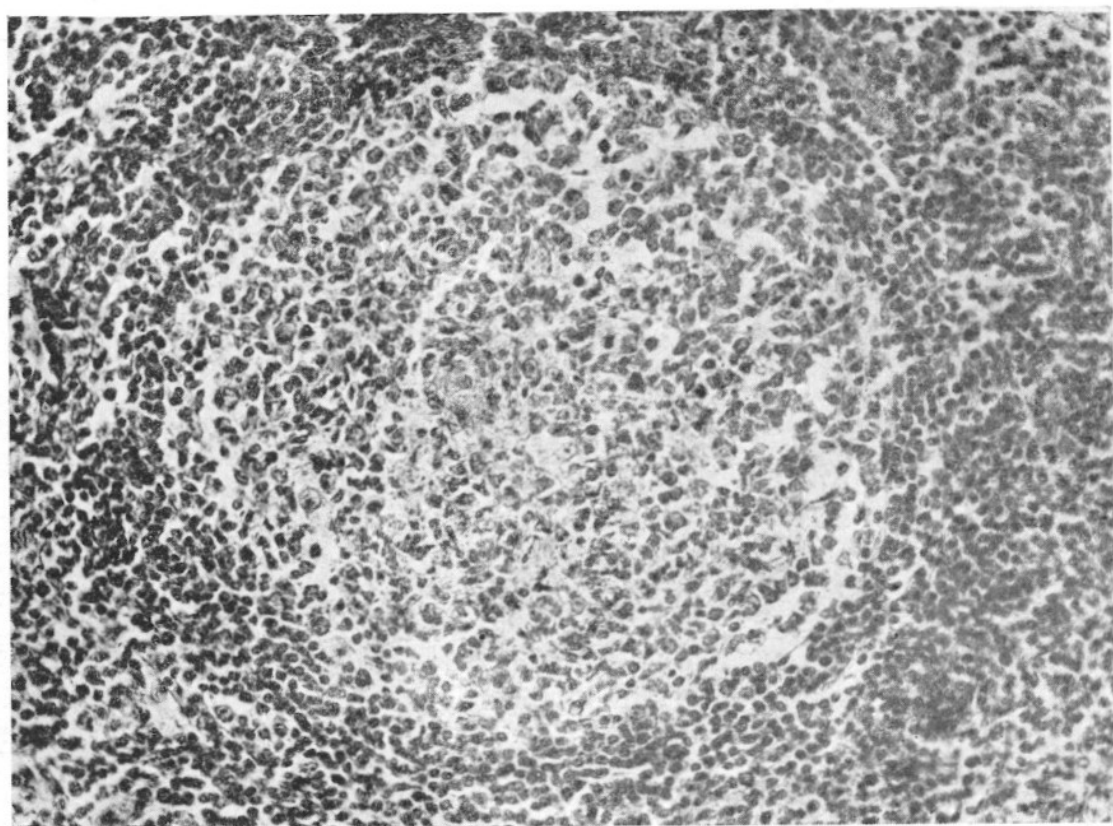


FIG. 38 - *Uomo N. 3, con malattia da siero.*
 Follicolo linfoide con notevole sviluppo del centro germinativo
 (confr. figg. 35 e 36).

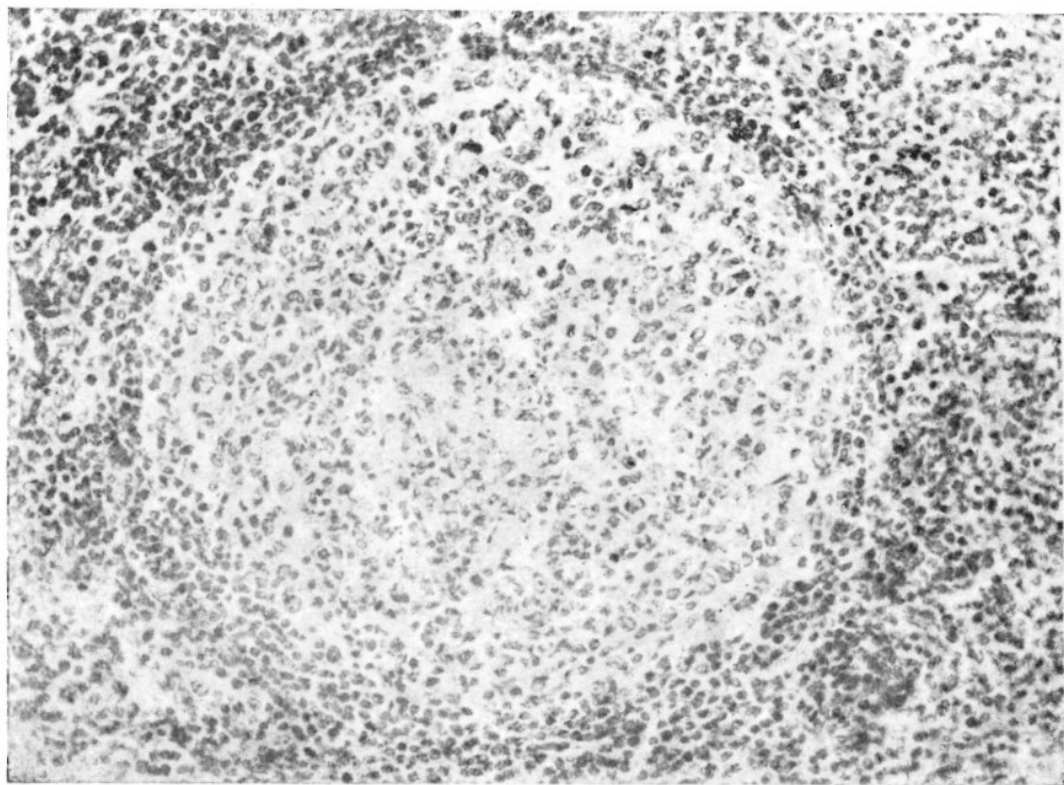


FIG. 39 - *Uomo N. 3, con malattia da siero.*
 Altro follicolo linfoide con centro germinativo ingrandito.

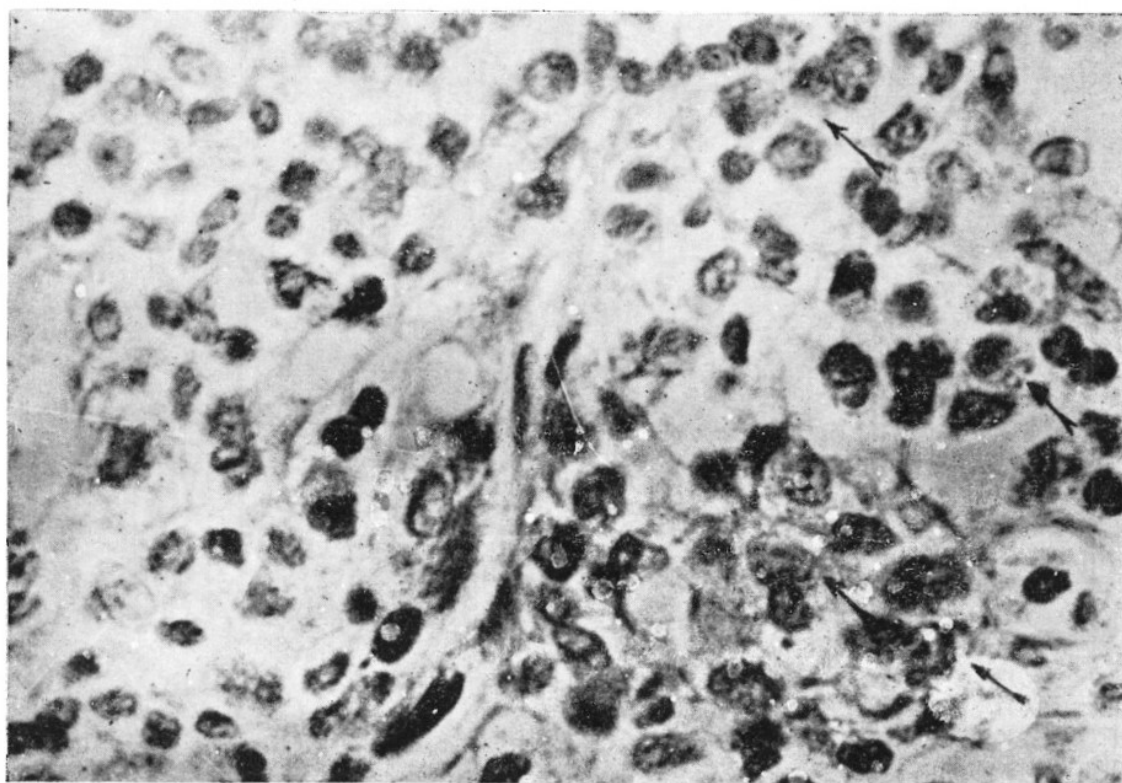


FIG. 40 - *Uomo N. 3, con malattia da siero.*
 Infiltrazione eosinofila del connettivo.

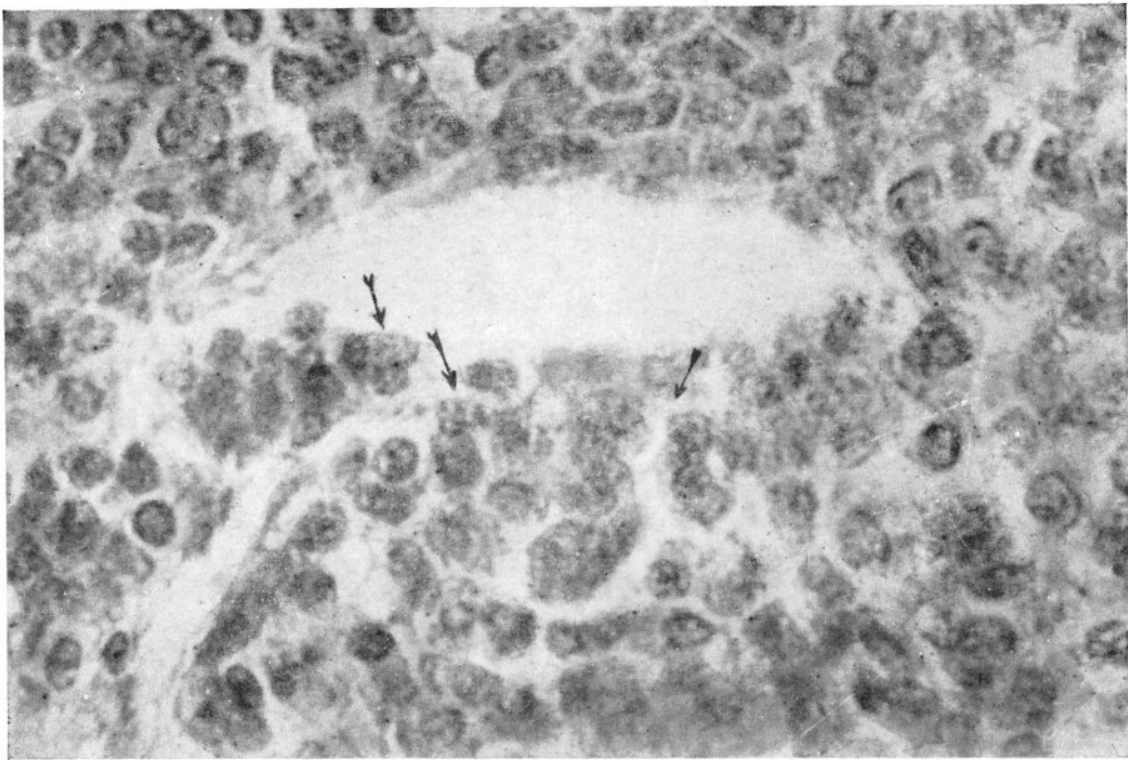


FIG. 41 - *Uomo N. 3, con malattia da siero.*
Altri eosinofili in prossimità del parenchima linfoide

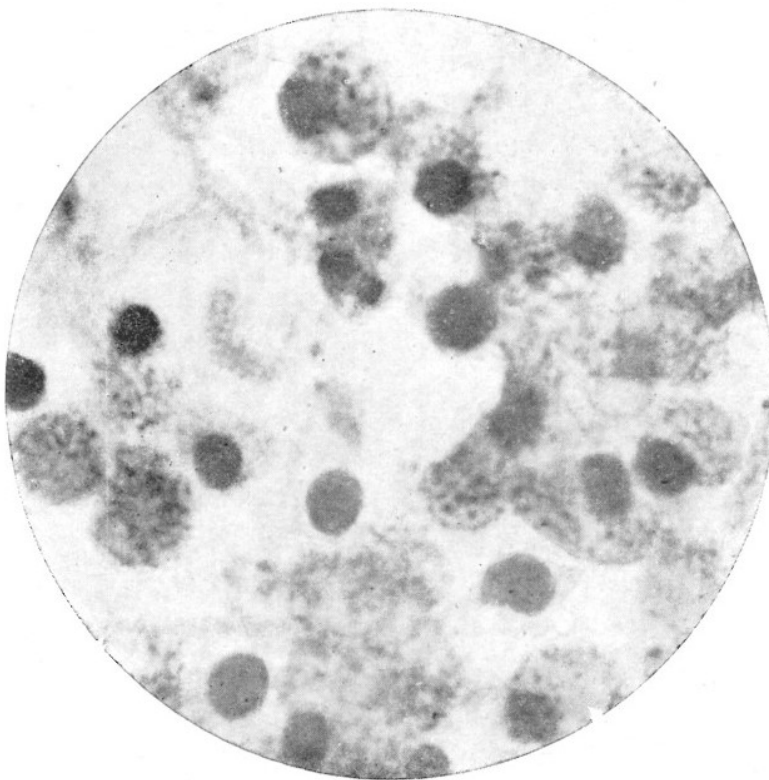


FIG. 42 - *Uomo N. 3, con malattia da siero.*
Dettaglio di eosinofili.

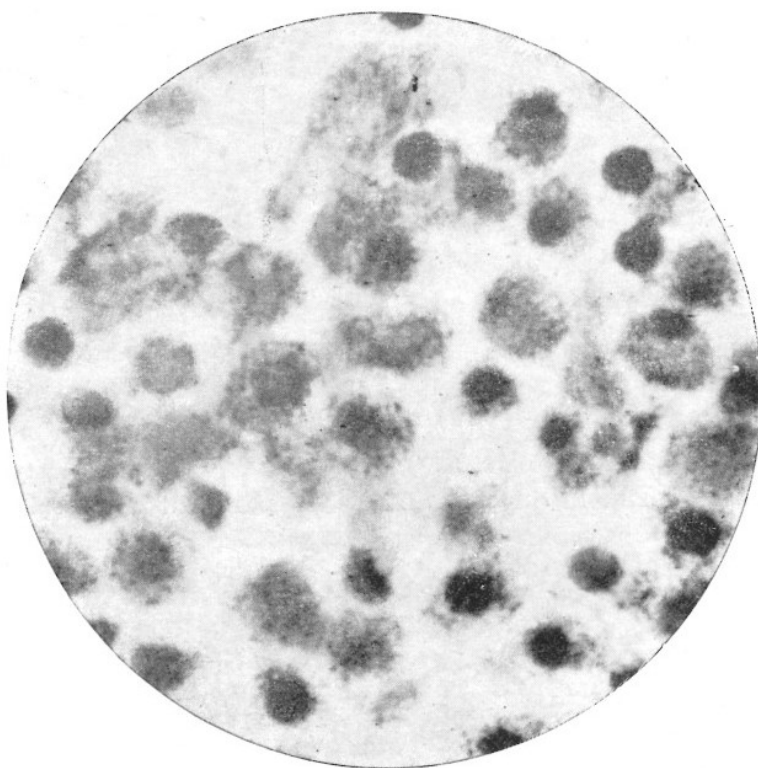


FIG. 43 - *Uomo N. 3, con malattia da siero.*
Altro dettaglio di eosinofili

fra l'antigene e le precipitine presenti nel sangue e nei tessuti, per altri invece essa si svolge in misura completamente indipendente dalla dimostrabile presenza di anticorpi sia ematici che tissurali.

Con esperimenti analoghi a quelli condotti in precedenza da Melli (¹¹⁷), Cannon, Walsh e Marshall (¹¹⁸) hanno provocato una flogosi allergica localizzata al polmone del coniglio e concordano con coloro i quali considerano la reazione anafilattica come fundamentalmente vascolare e originata da un'aumentata permeabilità capillare per un danneggiamento specifico dell'endotelio. Anche secondo Moon (¹¹⁹) il danno capitale si determina nell'endotelio vasale ed è il risultato dell'unione dell'antigene con l'anticorpo in corrispondenza dell'endotelio stesso sensibilizzato. Manwaring, Chilcote e Hosepian (¹²⁰) hanno infatti dimostrato che nello shock anafilattico l'endotelio vasale è così danneggiato da lasciarsi attraversare dagli eritrociti. Così pure Zander (¹²¹) applicando un'aspirazione sulla cute del coniglio ha costatato che in caso di flogosi allergica aumenta la frequenza delle emorragie, ossia aumenta la permeabilità dei capillari. La causa di un tale fenomeno risulta incerta. Gran conto va per alcuni tenuto della diminuita tensione di ossigeno con consecutiva asfissia del vaso, ed è possibile che ciò effettivamente si verifichi allorchè antigene e precipitine si combinano in corrispondenza delle cellule endoteliali.

Oggi tuttavia, dopo le ricerche che hanno dimostrato l'importanza dell'istamina nel determinismo dell'anafilassi e delle reazioni allergiche in genere [Dale e Laidlaw (¹²²), Code (¹²³), Businco (¹²⁴)] si sono prospettate nuove possibilità chiarificatrici. Molti argomenti depongono in favore di tale asserto: così fra l'altro l'analogia dello shock anafilattico e di quello istaminico, l'aumentato livello istaminemico nell'asma bronchiale, l'identità fra papula di orticaria e papula istaminica, ecc.

(¹¹⁷) MELLI G., Policlinico (Sez. med.), 38, 556 (1931).

(¹¹⁸) CANNON P. R., WALSH T. E. e MARSHALL C. E., Amer. J. Path., 5, 777 (1941).

(¹¹⁹) MOON V. H., Ann. Int. Med., 31, 7, (1936).

(¹²⁰) MANWARING W. H., CHILCOTE R. C. e HOSEPIAN, J. Immunol., 8, 233 (1923).

(¹²¹) ZANDER E., J. Exper. Med., 66, 637 (1937).

(¹²²) DALE H. H. e LAIDLAW P. P., J. Physiol., 52, 355 (1919).

(¹²³) CODE C. F., J. Physiol., 89, 257 (1937).

(¹²⁴) BUSINCO L., Boll. Soc. It. Biol. Sper., 3, 145 (1941); 10, 667 (1941).

Scopo delle nostre ricerche è stato quello di documentare i rapporti fra tonsille e allergia, o meglio di mettere in evidenza come le amigdale possano rappresentare organo di shock sia in campo sperimentale che in quello della patologia umana.

Le esperienze sono state in un primo tempo condotte sul cane e impostate nel modo seguente: in un gruppo di animali si è studiata la reazione tonsillare dopo una preparazione e uno scatenamento per via generale, tentando contemporaneamente di provocare la localizzazione della reazione a mezzo di una stimolazione distrettuale (raffreddamento discontinuo, o iniezione di siero in prossimità della tonsilla). In altri casi invece ci si è limitati a provocare una reazione allergica generale mediante la classica tecnica dell'iniezione preparante seguita a conveniente distanza di tempo dalla scatenante. In entrambi i gruppi di esperienze si è potuta ottenere la realizzazione di una reazione tonsillare di tipo allergico, con una percentuale di positività notevole e in misura largamente indipendente dagli accorgimenti di tecnica adoperati nei vari casi (vedi relazione precedente). E' infatti risultato che, senza dimostrabile rapporto con la quantità di siero impiegata per la sensibilizzazione nè col fatto di avere o meno realizzato un tentativo di richiamo locale, la tonsilla prelevata dopo lo scatenamento presentava un quadro istologico assai evidenti nel 50% dei casi, un quadro meno marcato nel 33,5%, nessuna reazione dimostrabile nel rimanente 16,5%. Tale reazione consisteva in fenomeni congestizi diffusi, in lesione delle pareti vasali fino alla comparsa in singoli casi di episodi emorragici, in essudazione plasmatica spesso di grado elevato, e infine in una moderata e incostante infiltrazione di elementi eosinofili (vedi protocolli).

La mancata costatazione di fenomeni reattivi nelle esigua percentuale del 16,5 ovviamente non infirma il significato dei risultati e denota il diverso contegno reattivo tonsillare di fronte allo shock allergico.

Abbiamo successivamente intrapreso lo studio della tonsilla umana in occasione della provocazione di una malattia da siero, condizione questa che così efficacemente documenta il comportamento dell'organismo nei riguardi di una reazione allergica generalizzata. Più e meglio che nel cane le ricerche condotte sull'uomo ci hanno dimostrato la prontezza, la nettezza e la elettività con la quale il tessuto tonsillare manifesta, attraverso la comparsa di fenomeni congestizio-essudativi una pe-

culiare e significativa capacità reattiva. Di grande interesse ci sembra poi il fatto che il reperto osservato nella tonsilla in coincidenza del noto complesso sintomatologico proprio della malattia da siero (congestione vasale, edema plasmorragico diffuso, estesa e caratteristica infiltrazione eosinofila) sia insorto al di fuori di un qualsiasi « scatenamento » locale.

Pensiamo che alle manifestazioni reattive riscontrate nel tessuto tonsillare tanto nei cani che nell'uomo vadano riconosciuti caratteri particolari, non privi di un'espressione morfologica patognomonica. Anche se, secondo i concetti recentemente esposti da Redaelli ⁽¹²⁵⁾, gli elementi formali a disposizione del patologo non permettono da soli di definire allergica una flogosi, giacchè ogni processo infiammatorio, in quanto espressione di un incendio metabolico, non comporta in nessun caso alcunchè di specifico; ci sembra d'altro lato che nelle nostre esperienze si trovino realizzate le condizioni necessarie e sufficienti a considerare di natura allergica, nel senso classico della parola, il quadro congestizio-essudativo da noi messo istologicamente in evidenza.

E' noto come in tema di istopatologia della flogosi allergica, mentre per Roessle e per Klinge avrebbe un particolare rilievo la predominanza degli eosinofili fra le cellule dell'essudato, secondo Gerlach sia soltanto la maggior ricchezza di elementi a costituire un carattere distintivo con l'infiammazione normergica. Similmente viene da Gerlach e da Graeff negato valore di specificità all'infiltrato fibrinoide iperergico descritto da Klinge alla stregua di una manifestazione patognomonica. Devesi pertanto ritenere che solo differenze quantitative possono permettere una distinzione tra flogosi normergica e iperergica, giacchè le peculiarità di quest'ultima sono limitate esclusivamente all'intensità e alla tumultuosità che ne caratterizzano le fasi [Weiss Valbranca ⁽¹⁵⁾].

Effettivamente per quanto ci riguarda, le condizioni di esperimento, l'insorgenza rapida ed anche improvvisa delle modificazioni reattive tonsillari in coincidenza della provocazione dello scatenamento nel cane, dell'insorgenza della malattia da siero nell'uomo, le caratteristiche del quadro istopatologico, tanto più significative per la possibilità di un diretto confronto con le tonsille-controllo, precisano in modo esauriente

⁽¹²⁵⁾ REDAELLI P., *Rass. Clin.-Scient.*, 7, 206 (1947).

l'interpretazione e documentano chiaramente la realizzazione di quella che riteniamo legittimo definire *tonsillite allergica*.

Meritevoli di raffronto coi nostri risultati sono quelli delle recentissime esperienze condotte da Businco, Celestino e Di Porto ⁽¹²⁶⁾ a mezzo dell'inoculazione di istamina nel tessuto tonsillare. Detti autori hanno osservato alterazioni vascolari, imbibizione plasmorragica e infiltrazione eosinofila, vale a dire lo stesso quadro reperibile in svariati distretti dell'organismo in rapporto a condizioni di ipersensibilità [vedi anche gli esperimenti di Sigmund ⁽¹²⁷⁾ che nell'animale sensibilizzato ha riprodotto delle reazioni flogistiche locali a seguito di iniezioni di istamina] e che offre molti punti di concordanza con quanto è stato messo in evidenza dalle nostre ricerche. Pensiamo infine che non possa a priori escludersi l'eventualità che ulteriori indagini condotte con una tecnica di sensibilizzazione prolungata abbiano a svelare la comparsa nel processo tonsillitico di una fase proliferativa, successiva a quella essudativo-congestizia.

L'interpretazione che abbiamo fornito dei nostri risultati potrebbe suscitare un'obiezione: che cioè le modificazioni istologiche da noi rilevate nelle tonsille non siano già la conseguenza di uno shock serico, ma vadano eventualmente attribuite al trauma prodotto dall'asportazione della prima tonsilla. Ciò che in via di ipotesi potrebbe corrispondere a un fenomeno parallergico da stimolazione fisica in un tessuto casualmente già sensibilizzato, oppure essere giustificato dalla contiguità topografica oltre che dalla solidarietà funzionale esistenti fra le due tonsille. Siamo stati pertanto indotti a esaminare, tanto in un cane come in due soggetti umani, la struttura istologica tonsillare a conveniente distanza da una tonsillectomia e al di fuori di un qualsiasi trattamento serico o altrimenti sensibilizzante. Per mantenerci in condizioni di stretta analogia con quelle delle ricerche già riferite, l'esame è stato praticato dopo 14 giorni dalla tonsillectomia controlaterale nel cane, dopo 7-8 giorni negli uomini. A un'accurata indagine comparativa è mancato in ciascuno dei casi il rilievo di qualsiasi alterazione raffrontabile con quelle emerse dalle precedenti in-

⁽¹²⁶⁾ BUSINCO L., CELESTINO F. e DI PORTO A., Arch. De Vecchi, 1, 1 (1947).

⁽¹²⁷⁾ citato da: GIANNONI A., Riv. di Clin. Med. (Margin. Dermatologica »), Vol. I, 623 (1941).

dagini. Si è in tal modo potuto escludere che la reazione congestizio-essudativa da noi già riscontrata nella tonsilla possa essere riferita a una genesi diversa da quella che abbiamo sopra ampiamente sviluppata.

L'aver rilevato la comparsa nella tonsilla « normale » di fenomeni con carattere prevalentemente essudativo-sieroso a seguito di una crisi iperergica denuncia con estrema chiarezza come anche per la tonsilla sia possibile la realizzazione di un organo di shock. Per un fenomeno del genere le articolazioni e il cuore rappresentano come è noto le sedi più comuni e preferite; le alterazioni caratteristiche della malattia reumatica valgono a convalidare un tale asserto, come pure può risultare efficace il confronto con le esperienze di Klinge ⁽¹²⁸⁾ e di Chini ⁽¹²⁹⁾ relative alla provocazione di una flogosi allergica nei tessuti articolari.

Le nostre osservazioni forniscono in tal modo un fondamento concreto e documentato per taluni criteri correlati all'interpretazione di particolari aspetti della patologia tonsillare. Può in realtà ammettersi che le tonsille, sia isolatamente che in concomitanza con altri tessuti, corrispondono in condizioni particolari a un organo di shock, alla provocazione del quale non è necessario uno scatenamento locale o meglio un contatto diretto da parte di un antigene specifico (vedi i protocolli delle nostre esperienze), ma possono risultare sufficienti gli stimoli aspecifici i più vari, eventualmente quelli traumatici realizzati comunemente dalla ginnastica del cavo oro-faringeo (ad es. la deglutizione).

Trasferendo nel campo della patologia umana i risultati sperimentali da noi ottenuti, e volendo fornire un'interpretazione sul significato e sull'essenza dell'angina rossa osservabile in coincidenza dei più vari processi morbosi impegnanti l'intero organismo, crediamo di poter affermare che nel quadro clinico-sembiologico generale tale angina costituisce la stigmata frequente di una tipica reazione allergica. Ossia nella tonsilla, a somiglianza di numerosi altri organi (cute, cuore, articolazioni, sierose, nervi, occhio), e a seguito di una sensibilizzazione per opera di antigeni di provenienza batterica o meno, si viene a determinare, anche per merito della particolare situazione anatomica favorevole alle sti-

⁽¹²⁸⁾ KLINGE F., Virchows Arch. f. path. Anat., 279, 1 (1931); 279, 16 (1931).

⁽¹²⁹⁾ CHINI V., Boll. I.S.M., 12, 657 (1933).

molazioni fisiche (traumi, raffreddamenti), una peculiare condizione di idoneità per l'ancoraggio locale di antigeni circolanti, donde la frequente insorgenza di reazioni allergiche specifiche oppure aspecifiche, cioè parallergiche, a livello delle tonsille stesse. E' ammissibile inoltre, come per ogni altro tessuto dell'organismo, che le capacità reattive tonsillari stiano alla dipendenza di fattori molteplici, sia generali (ereditari, diatesici), sia distrettuali (particolare struttura anatomica, condizioni individuali di reattività del tessuto linfoide, produzione locale variabile di istamina). Ciò può valere a spiegare la diversa frequenza con cui la tonsillite eritematosa partecipa al quadro morboso generale, come pure la varia intensità e durata dei fenomeni soggettivi e oggettivi, fino a una fugacità sufficiente a farla talora passare inosservata. Fatto questo che trova un riscontro nei risultati delle nostre ricerche, relativi alla disparità delle espressioni istologiche riscontrate nei singoli soggetti, indipendentemente dal variare delle condizioni sperimentali.

Riteniamo dunque che i documentati rapporti fra tonsillite e reazione allergica valgano a illuminare sul ruolo dell'angina rossa in corso delle più svariate affezioni generalizzate, tanto acute come croniche, sia infettive che tossiche, valorizzando la funzione difensiva e le capacità reattive delle tonsille.

A ciò ovviamente consegue come l'indicazione di ogni tonsillectomia vada attentamente vagliata e applicata con prudenza, onde evitare l'inutile demolizione di un organo dotato di alta dignità funzionale.

I confini della patologia tonsillare risultano in tal modo notevolmente amplificati e molti dei fenomeni che ad essa si ricollegano possono rientrare con veste di dignità nel dominio della patologia e della clinica dell'allergia.

Seppure l'allergia è, secondo l'espressione di Mauriac, l'« oscura caverna » in cui molti problemi sperimentali e clinici trovano un conveniente rifugio, è propriamente per merito delle più recenti conquiste nel campo suddetto che al momento attuale si prospettano suggestivamente nuove interpretazioni chiarificatrici, passibili di ulteriori e sempre più ampi sviluppi.

Roma. — Istituto Superiore di Sanità e Istituto di Semeiotica medica dell'Università. 30 ottobre 1947.
