

94. Tommaso LUCHERINI (*) - Elvio CECCHI (**) — **Eritema nodoso e tonsille** — Ricerche istopatologiche sul comportamento delle amigdale negli stati di ipersensibilità spontanea.

Riassunto. — L'esame istologico del tessuto tonsillare praticato in casi di eritema nodoso ha messo in evidenza un ricco quadro reattivo consistente in rigonfiamento e degenerazione delle pareti vasali, edema interstiziale, proliferazione reticolo-istiocitaria con comparsa di cellule giganti e larga partecipazione di elementi eosinofili.

La dimostrazione che in condizioni di ipersensibilità spontanea la disergia si manifesta in corrispondenza della tonsilla con il reperto clinico dell'angina rossa e quello istomorfologico della flogosi iperergica consente di trasferire in patologia umana il concetto di « tonsillite allergica », prospettato dagli Autori in base a precedenti ricerche sperimentali, condotte sugli animali e sull'uomo col dispositivo dell'anafilassi serica.

Résumé. — L'examen histologique du tissu tonsillaire, effectué dans un nombre de cas d'érythème noueux, a mis en évidence un riche tableau réactif, consistant dans un renflement et une dégénération des parois des vaisseaux, formation d'oedème interstitiel, prolifération réticulo-histiocytaire avec apparition de cellules géantes et large participation d'éléments éosinophiles.

La démonstration que dans les états d'hypersensibilité spontanée la dysergie présente en correspondance de l'amygdale les manifestations cliniques de l'angine rouge et le tableau histomorphologique de la phlogose hyperergique permet de transférer en pathologie humaine le concept d'« amygdalite allergique » avancé par les auteurs sur la base de précédentes recherches expérimentales, conduites sur les animaux et sur l'homme en appliquant le mécanisme de l'anaphylaxie sérique.

Summary. — The histological examination of the tonsillar tissue, carried out in a number of cases of erythema nodosum, has brought into

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

(**) Aiuto nell'Istituto id. Ospite.

relief a broad ensemble of reactive manifestations, including a swelling and degeneration of the walls of the vessels, an interstitial oedema, a reticulo-histiocytic proliferation with appearance of gigantic cells and large participation of eosinophilus elements.

The demonstration that in conditions of spontaneous hypersensitivity the dysergia manifests itself, corresponding to the tonsils, with the clinical manifestations of erythematous angina and the histomorphological picture of hyperergic phlogosis, allows to apply also to human pathology the concept of «allergic tonsillitis» advanced by the Authors on the basis of previous experimental investigations, carried out on animals and on man by applying the mechanism of serum anaphylaxis.

Zusammenfassung. — Die histologische Untersuchung des Mandelgewebes, welche in Fällen von Knotenerythem gemacht wurde, hat ein reichhaltiges Reaktionsbild hervorgehoben. Dieses besteht in Schwellung und Entartung der Gefässwände, interstitiellem Oedem, reticulär-histiocytäre Wucherung, wobei Riesenzellen auftreten und viele eosinophile Elemente zugegen sind.

Der Beweis, dass die Disergie bei spontaner Hypersensibilität, mit dem klinischen Befund der «roten» Angina und dem histologischen Befund der hyperergischen Phlogose, im Bereich der Mandel auftritt, erlaubt den Begriff «allergische Mandelentzündung» in die menschliche Pathologie einzuführen. Dieser wurde von den Verfassern auf Grund früherer experimenteller Untersuchungen mit dem Dispositiv der Serum-Anaphylaxie auf Tiere und Menschen vorgeschlagen.

In un precedente lavoro ci è stato possibile documentare che in condizioni adeguate di ricerca (in cani trattati con siero eterologo; in uomini nei quali si provoca una malattia da siero) la tonsilla si dimostra capace di reagire con un processo flogistico acuto di tipo iperergico. Tale costatazione ci ha consentito di prospettare il concetto che l'angina eritemato-congestizia, ossia la così detta «angina rossa», che in patologia umana è riscontrabile con grande frequenza in concomitanza di processi morbosi generalizzati del tipo più vario — infettivi o tossici, acuti o cronici — vada considerata la risultante di una reazione allergico-paraller-

gica localizzata [Lucherini e Cecchi (¹)]. Detta reazione verrebbe a prodursi attraverso una sensibilizzazione ad opera di antigeni cui il tessuto tonsillare si trova elettivamente esposto, mentre lo scatenamento conseguirebbe all'azione di fattori aspecifici svariati, quali le infezioni, le intossicazioni, i medicamenti, i raffreddamenti, i traumatismi, ecc. A un simile fenomeno d'ipersensibilità parallergica nell'ambito delle amigdale può verosimilmente attribuirsi lo stesso meccanismo genetico e quindi un identico significato clinico delle manifestazioni flogistico-reattive che in condizioni analoghe si riscontrano in corrispondenza delle articolazioni, dei muscoli, della cute, della congiuntiva, delle membrane sierose e delle strutture linfoidi dell'intero organismo; manifestazioni tutte di tipo iperergico la cui frequenza, distribuzione ed intensità presentano variazioni molteplici, presumibilmente in rapporto con l'età e le attitudini reattive individuali, con l'entità della sensibilizzazione locale e forse anche con l'elettivo tropismo dei singoli antigeni (Lucherini e Cecchi).

Crediamo opportuno ribadire un postulato quant'altro mai ovvio, ma necessario ad evitare errori di interpretazione allorchè le vedute ora esposte vengano trasferite nel campo della clinica. E precisamente che ogni nostra speculazione è contenuta nei confini dell'angina eritematosa acuta; non sono cioè consentiti riferimenti a quelle tonsillopatie croniche per le quali l'amigdala da organo protettore diviene organo infettivo e infettante, la cui importanza è da tempo acquisita in tema di patogenesi dei processi morbosi a distanza, e per le quali le indicazioni e il tipo del trattamento sono ormai passati in giudicato.

Dalle nostre precedenti ricerche scaturisce l'acquisizione che la tonsilla corrisponde in condizioni sperimentali adeguate a un organo di shock, presenta cioè spiccate capacità reattive, o se si vuole una particolare idoneità all'ancoraggio di antigeni circolanti, donde la realizzazione del quadro morboso da noi designato con criterio localistico col nome di « tonsillite allergica ».

Vogliamo ricordare che la provocazione di manifestazioni iperergico-reattive in sede tonsillare era già stata in precedenza l'oggetto di studi

(¹) T. LUCHERINI e E. CECCHI, *La tonsillite allergica. Documentazione sperimentale dei rapporti fra tonsille e stati di ipersensibilità*, Rend. Ist. Sup. Sanità, 11, 1 (1948).

sperimentali, fra i quali citiamo quelli di Coiazzi ⁽²⁾ (fenomeno di Arthus tonsillare nel coniglio), quelli di Hellmann e White (in conigli trattati con germi del paratifo), quelli di Aubriol, Drouet e Florentin ⁽³⁾ (in conigli trattati con siero eterologo). Ricordiamo ancora che in conigli sensibilizzati con streptococchi o bacilli tubercolari Malfatti ⁽⁴⁾ ha osservato che dopo scatenamento locale compaiono nel tessuto peritonsillare infiltrati tipo Graeff o tipo Aschoff. Va però osservato che in sede teorica non è possibile proporre un ravvicinamento fra le esperienze ora riferite e quelle intraprese da noi, giacchè, oltre alle sostanziali differenze di tecnica, è facilmente documentabile la profonda divergenza nelle premesse e nelle finalità. A proposito delle indagini di Aubriol e coll., che più delle altre sono vicine alle nostre nel dispositivo sperimentale, pensiamo che esse dicano nulla più di quanto in epoca non recente era stato messo in luce da Grégoire ⁽⁵⁾; abbiamo già avuto occasione di citare questo A., il quale ebbe a dimostrare che negli animali sottoposti a trattamento sensibilizzante, oltre all'edema e all'iperplasia dei centri germinativi e delle strutture reticolo-endoteliali nelle linfoghiandole regionali, si osserva una reazione generalizzata alle altre linfoghiandole, ciò che avvalorava il noto concetto che esiste solidarietà reattiva fra le strutture linfoidei dell'organismo.

L'aver noi scelto come animale da esperimento il cane, dotato di un apparato tonsillare che a differenza di quello del coniglio è morfologicamente ravvicinabile alle strutture proprie dell'uomo, e l'aver ottenuto nel primo alterazione strettamente raffrontabili a quelle osservate nell'ultimo, ci sembra autorizzare senza particolari riserve il trasferimento dei risultati sperimentali al campo della patologia umana. Pensiamo infine che il quadro istologico da noi messo in evidenza, e che contempla una congestione vasale diffusa, un'essudazione plasmatica d'alto grado e soprattutto un'infiltrazione eosinofila, costituisca un reperto di gran lunga più significativo ai fini del riconoscimento di una genesi iperergica, di quanto non comportino i fenomeni di generica iperplasia parenchimale e di proliferazione peritonsillare riportati dagli autori citati.

⁽²⁾ L. COIAZZI, Arch. Ital. Otol., 58, fasc. 6 (1947).

⁽³⁾ AUBRIOL, DROUET e FLORENTIN, C. R. Soc. biol., Paris, 121, 1625 (1936).

⁽⁴⁾ G. MALFATTI, *Tonsille, allergia, reumatismo*, Bologna, CTA (1941).

⁽⁵⁾ R. GRÉGOIRE, Mém. Acad. de Chir., 63, 930 (1937).

Vanno ancora ricordate le ricerche eseguite nel nostro Istituto da Businco, Celestino e Di Porto ⁽⁶⁾, i quali hanno ottenuto un quadro di flogosi iperergica inoculando istamina nel parenchima della tonsilla umana. Trattasi in questo caso di un esperimento sui generis, che si discosta dai nostri principalmente negli assunti.

Il quadro istologico di flogosi tonsillare coi caratteri e nelle condizioni di osservazione sopra riferiti costituisce un rilievo del massimo interesse, ma limitato entro i confini dell'ipersensibilità sperimentale, alla quale è in sostanza riconducibile anche la malattia da siero dell'uomo. L'applicazione del concetto di tonsillite allergica alla patologia umana non potrebbe in effetti riescire del tutto immune da obiezioni.

Ci è pertanto sembrato appropriato studiare il comportamento della tonsilla in condizioni spontanee di variata reattività, e abbiamo rivolto la nostra attenzione a un processo morboso che costituisce un esempio paradigmatico in tale senso, vale a dire l'eritema nodoso.

Abbiamo così proceduto alla biopsia tonsillare (*) e al relativo esame istologico in 3 donne adulte affette da eritema nodoso, associato in un caso ad eritema multiforme.

CASO I. - ERITEMA NODOSO DEGLI ARTI INFERIORI ASSOCIATO
CON ERITEMA MULTIFORME DEL VOLTO E DEL COLLO

Donna di 44 anni, senza precedenti morbosì di sorta, fuorchè una sindrome dolorosa articolare ricorrente con scarsi fenomeni obbiettivi locali e senza febbre, che dall'età di 35 anni la colpisce durante la stagione fredda.

La malattia attuale è iniziata con febbre, artralgie vaganti, cefalea, *dolore alla deglutizione*. In seguito sono comparsi noduli di colore rosso

(⁶) L. BUSINCO, F. CELESTINO e A. DI PORTO, Arch. De Vecchi Anat. Pat. e Med. Clin., 10, 57 (1947).

(*) Ricordiamo quanto abbiamo già esposto in precedenti lavori [vedi n. 1 — T. LUCHERINI e E. CECCHI, *Amiloidosi delle tonsille*, Riv. Ist. Sierot. Ital., Sez. II, 23, 4 (1948)], che per biopsia tonsillare intendiamo il prelievo a mezzo di un comune concotomo di un piccolo frammento di tessuto preferibilmente in corrispondenza del polo superiore della tonsilla; intervento questo che l'esperienza ci ha dimostrato risultare ben tollerato e praticamente innocuo per il paziente, e che d'altro lato fornisce una quantità sufficiente di tessuto per l'inclusione e il successivo esame istologico.

vivo, rilevati e dolenti sulla superficie estensoria dei ginocchi e su entrambe le gambe. Contemporaneamente è stata osservata l'insorgenza di chiazze di arrossamento a progressione eccentrica sulla fronte, sul mento e sul collo.

La biopsia tonsillare viene praticata al 10° giorno di malattia, con esantema in fase acuta, modica febbre, dolori articolari appena avvertiti, lieve tumore di milza, globuli bianchi 10,600, cutireazione alla tubercolina +, RW negativa, radiografia del torace negativa. Le tonsille sono di conformazione regolare, tumefatte e arrossate; c'è dolore alla deglutizione. Le linfoghiandole angolo-mandibolari sono palpabili modicamente rigonfie, indolenti.

CASO 2. - ERITEMA NODOSO DEGLI ARTI INFERIORI

Donna di 38 anni, senza precedenti morbosì di nota.

L'insorgenza della malattia attuale è stata caratterizzata da intenso malessere, febbre alta e continua, reumatalgie vaganti in sede articolare e muscolare, *dolori vivi all'istmo delle fauci*. Successivamente sono comparsi i tipici noduli su tutta la superficie degli arti inferiori.

Biopsia tonsillare in 12ª giornata, con noduli di eritema in fase acuta, scarsa febbre, milza palpabile all'arco, leucociti 5,400, RW negativa, intradermoreazione alla tubercolina negativa; alla radiografia del torace complesso primario calcificato in sede mediotoracica destra.

Tonsille di conformazione regolare, lievemente tumefatte e intensamente arrossate; dolore alla deglutizione e risentimento delle linfoghiandole cervicali superficiali.

CASO 3. - ERITEMA NODOSO DEGLI ARTI INFERIORI

Donna di 36 anni con anamnesi remota non significativa.

La malattia ha avuto inizio con febbre modica, cefalea, *lieve difficoltà alla deglutizione*; dopo alcuni giorni si è reso evidente l'esantema.

Biopsia tonsillare in 19ª giornata, allorchè le manifestazioni cutanee sono ovunque in evidente regressione; apiressia, milza nei limiti, leucociti 6,000, intradermoreazione alla tubercolina + + +, RW negativa. Tonsille piccole, criptiche, con superficie irregolare, modicamente arrossate.

Una rivista della voluminosa letteratura dedicata all'etiopatogenesi dell'eritema nodoso mostra quanto profondamente sia radicato il convincimento che abbia a trattarsi di una manifestazione tubercolare oppure reumatica. Solo di recente è stata riconosciuta la molteplicità degli agenti etiologici ed è stata accertata l'importanza dell'ipersensibilità nel meccanismo patogenetico.

Gli osservatori antichi (Chauffard, Pollack, Gutman, Ernberg) considerarono la tubercolosi come la causa diretta e specifica dell'eritema nodoso e tale veduta è ancora la prevalente nella letteratura britannica [Symes (⁷), Collis (⁸)] e scandinava [Rotnes (⁹), Löfgren (¹⁰)]. L'unico dato che in realtà sopravvive all'ampio dottrinale elaborato in tale senso è quello del frequente riscontro di un'alta sensibilità cutanea alla tubercolina nei malati di eritema nodoso [nel 94% secondo Rotnes; nel 74% per Lincoln, Alterman e Bakst (¹¹); in percentuali più basse — 47% — dalle osservazioni più recenti di Favour e Sosman (¹²)]. E' invece modernamente accertato come la coesistenza di lesioni tubercolari attive si verifichi di rado: mentre la frequenza di reperti radiologici positivi nell'ambito dell'apparato respiratorio era alta nelle osservazioni di Rotnes (61%), di Miescher (¹³) (57%) e di Paul e Pohle (¹⁴) (45%); Favour e Sosman invece, dopo accurate indagini condotte su un gruppo di 155 pazienti, riportano la cifra del 15% e sostengono che all'adenite ilare di riscontro usuale in corso di eritema nodoso non va attribuita d'ordinario una causa specifica. Va quindi oggidì ripudiata la teoria di una genesi bacillare dell'eritema nodoso.

Allo stesso modo non risulta provato un rapporto etiologico diretto fra eritema nodoso e febbre reumatica e, a parte il fatto che la loro associazione è di riscontro sicuramente raro [1,9% secondo Couper (¹⁵); 1%

(⁷) J. O. SYMES, Brit. J. Dermat., 44, 181 (1932).

(⁸) W. R. F. COLLIS, Lancet, 2, 732 (1934).

(⁹) P. L. ROTNES, Acta dermat.-venereol. (suppl. 3), 17, 1 (1936).

(¹⁰) S. LÖFGREN, Acta tuberc. Scandinav., 19, 231 (1945).

(¹¹) E. M. LINCOLN, J. ALTERMAN e H. BAKST, J. Pediat., 25, 311 (1944).

(¹²) C. B. FAVOUR e M. C. SOSMAN, Arch. Int. Med., 80, 435 (1947).

(¹³) G. MIESCHER, Acta dermat.-venereol., 27, fasc. 6, 447 (1947).

(¹⁴) L. W. PAUL e E. A. POHLE, Radiology, 37, 131 (1941).

(¹⁵) E. C. R. COUPER, Arch. Dis. Child., 18, 88 (1943).



FIG. 1. - *Caso 1.* — Panorama di uno strato superficiale della tonsilla. Si scorge l'epitelio, ben conservato in tutta la sua estensione, con qualche modesto fatto infiltrativo e al di sotto si scorge una larga superficie di connettivo. Qui è chiaramente riconoscibile un omogeneo, suppure non intenso, stato di edema, che in taluni punti si estrinseca con piccole raccolte di materiale plasmatico. In questa zona sono riconoscibili in seno al connettivo alcuni elementi eosinofili.

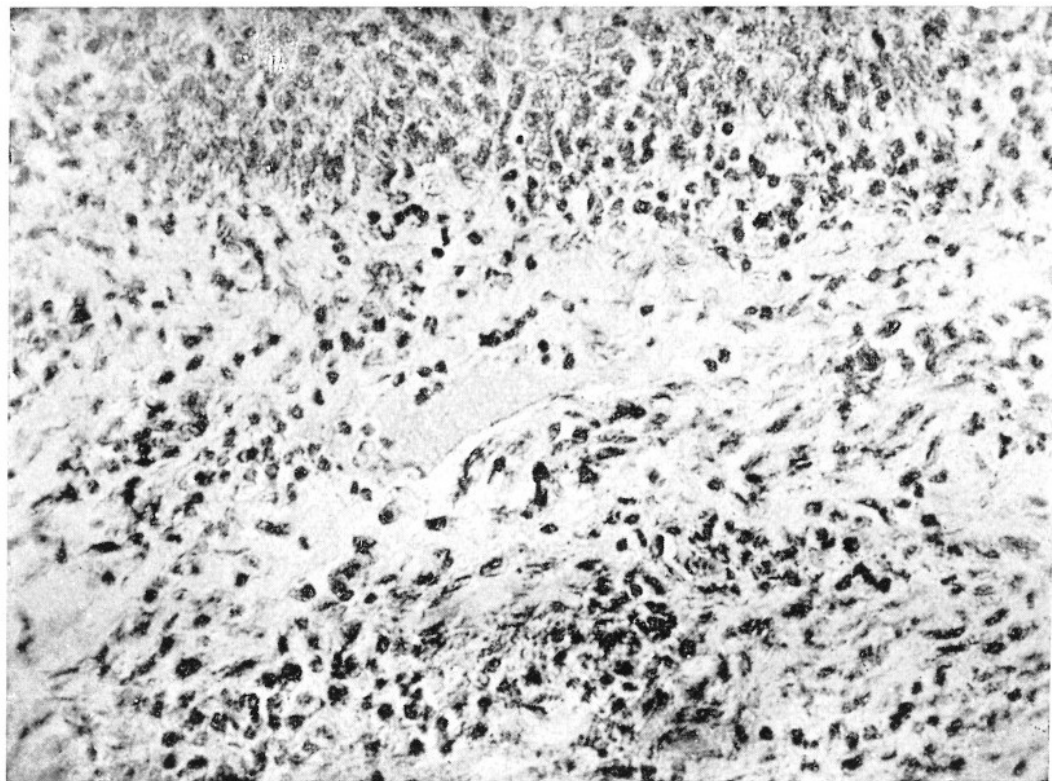


FIG. 2. - *Caso 1.* — Dettaglio della microfotografia precedente, visto a maggiore ingrandimento. Nella zona situata sotto lo strato epiteliale si scorge un'area irregolarmente rettangolare occupata da materiale plasmatico, che si è raccolto divaricando le maglie del connettivo. In prossimità di questa si possono riconoscere altre lacune plasmatiche di minori dimensioni.

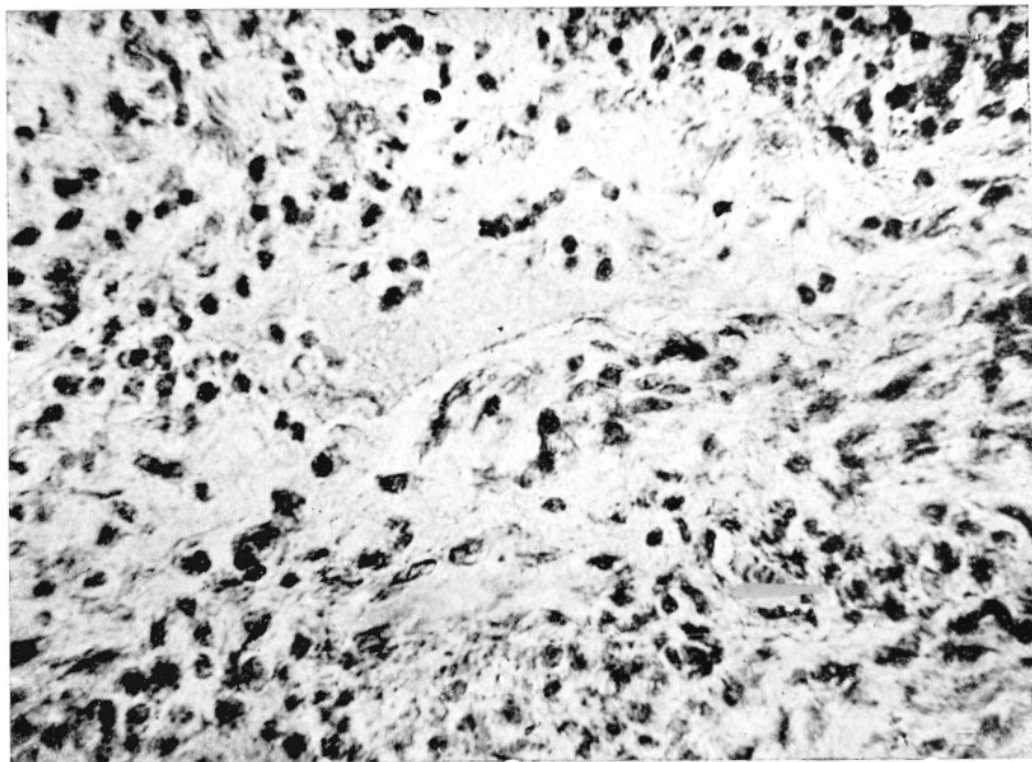


FIG. 3. - *Caso 1.* — Lo stesso particolare a ingrandimento ancora maggiore. Si scorge la chiazza di plasma con la sua superficie irregolarmente vacuolizzata, che sfuma senza limiti ben definiti nel connettivo circostante. Mancano segni particolari di infiltrazione, ad eccezione della presenza di alcune cellule eosinofile, qui non riconoscibili.

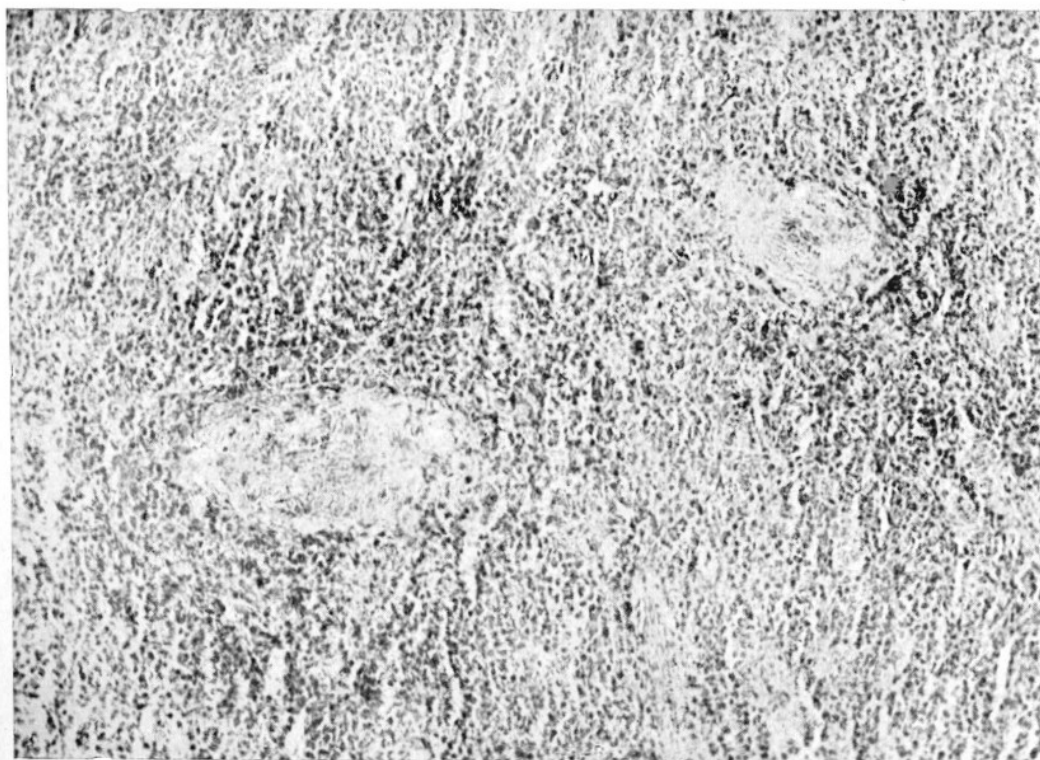


FIG. 4. *Caso 1.* — Tessuto linfoide del parenchima tonsillare. Nel corpo del tessuto spiccano due grosse chiazze ovoidali nelle quali sono appena riconoscibili alcune punteggiature più scure costituite da nuclei o residui nucleari. Si tratta di due vasi profondamente alterati da un processo di imbibizione di materiale simile a plasma.

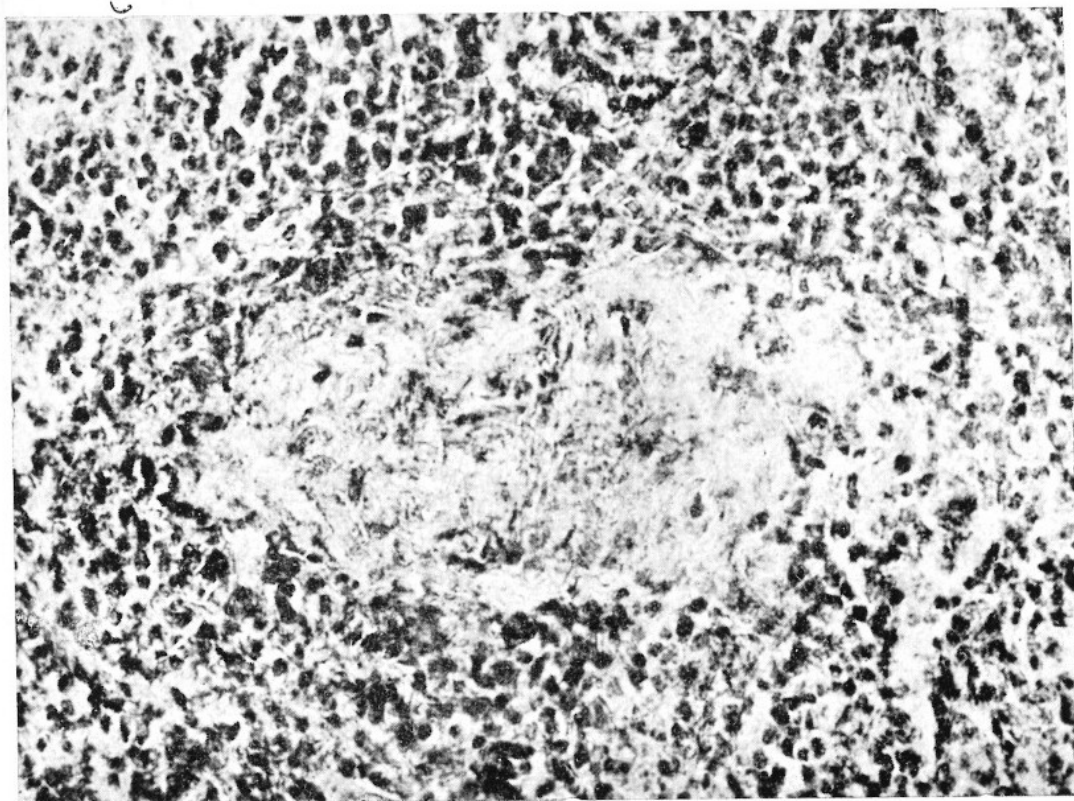


FIG. 5. - *Caso 1.* — Qui appare riprodotto uno dei vasi della figura precedente, visto a maggiore ingrandimento. La struttura della parete vasale si riconosce a stento. Il lume appare quasi del tutto occluso da un processo di grossolano rigonfiamento. La violenta imbibizione di materiale simile a plasma ha scompaginato i rapporti fra le singole cellule della parete, determinando in alcune di esse notevoli fatti degenerativi. Mancano del tutto nella parete o in sua prossimità segni di infiltrazione reattiva.

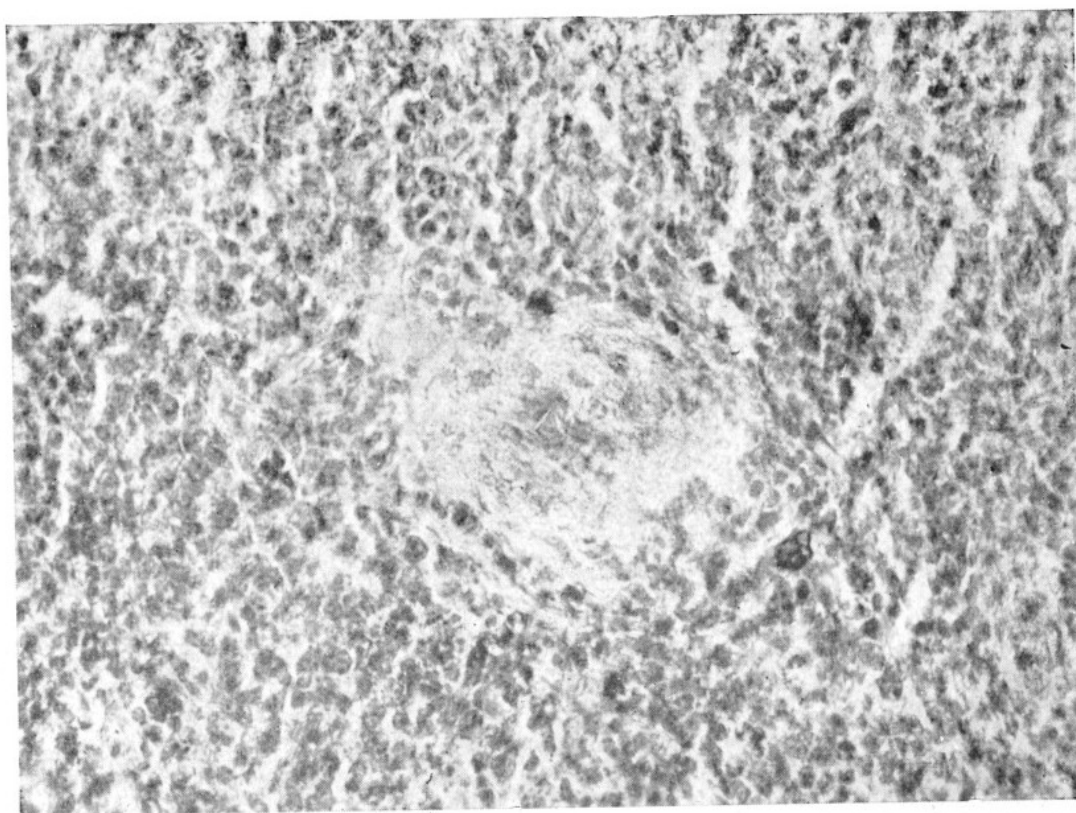


FIG. 6. - *Caso 1.* — Altro vaso visto a forte ingrandimento. Anche qui si trova un considerevole rigonfiamento della parete con aumento di spessore del vaso. Il lume è ancora pervio e lascia riconoscere la presenza di alcune emazie. L'alterazione fondamentale corrisponde a un'imbibizione di materiale simile a plasma che ha provocato scompaginamento delle strutture parietali e necrosi parziali degli elementi cellulari.

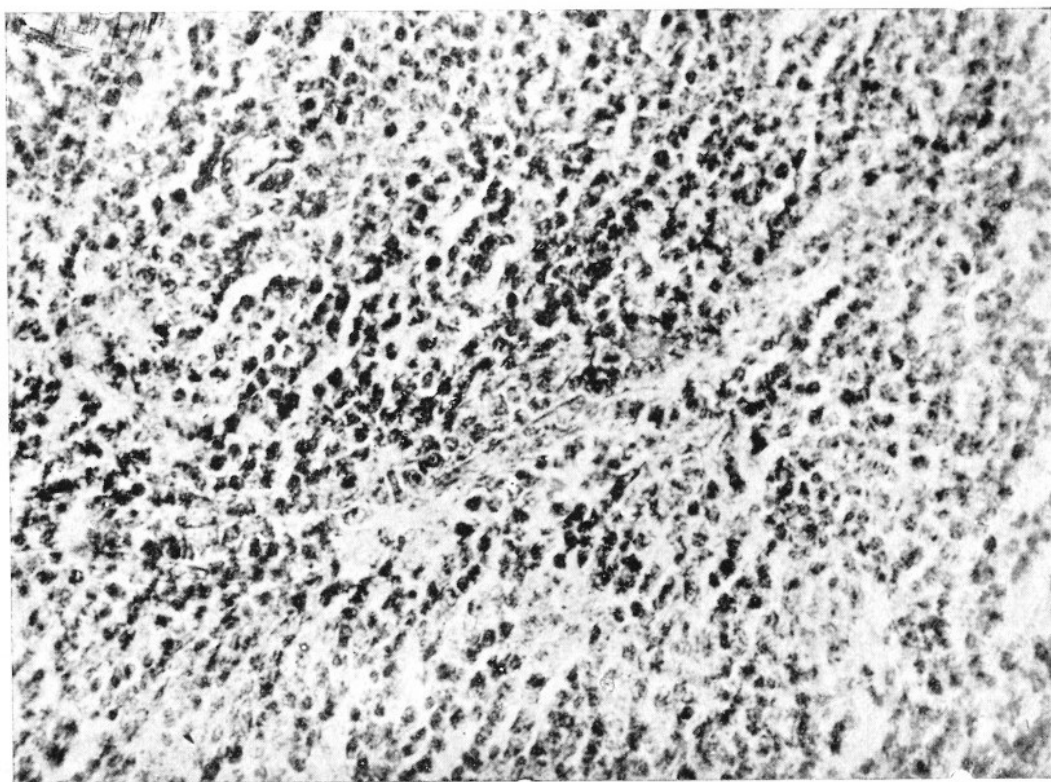


FIG. 7. *Caso. 1.* — Al centro del parenchima linfoide si scorge un capillare la cui parete appare rigonfia e come diafanizzata da un processo di edema.



FIG. 8. - *Caso 1.* — Altro capillare del parenchima linfoide con parete edematosa e rigonfia in tutto il suo decorso.

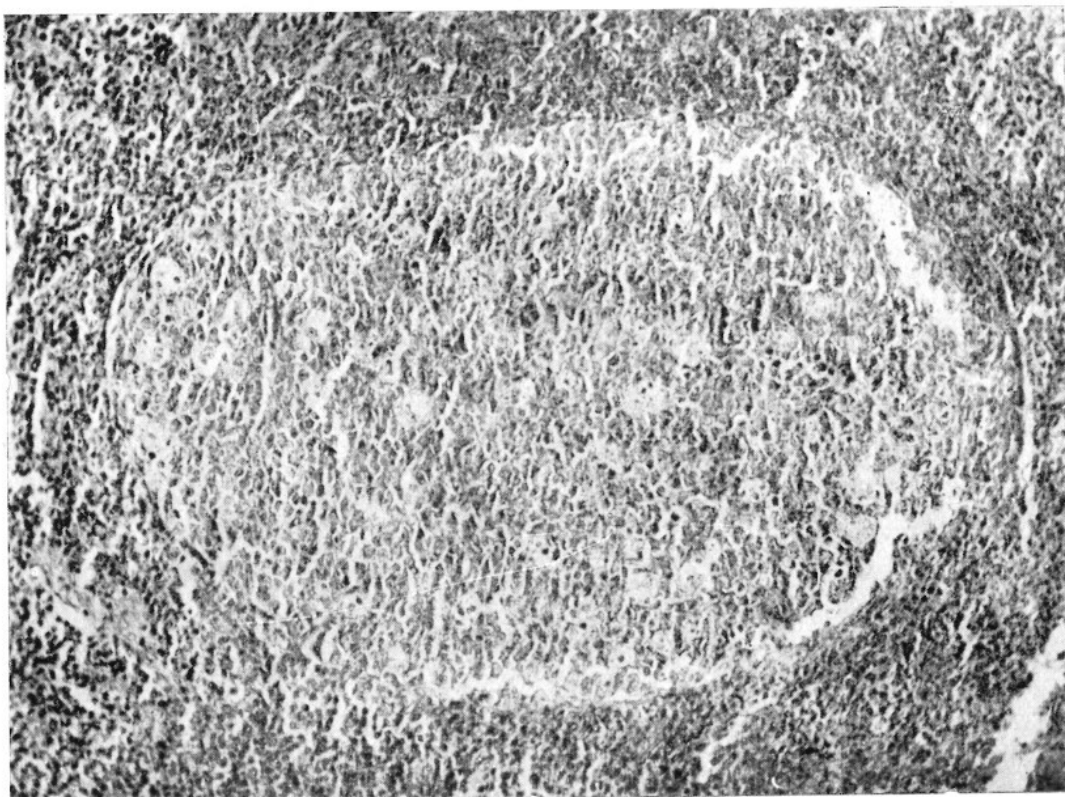


FIG. 9. - *Caso 1.* — Un centro chiaro follicolare colpito da un intenso processo di edema. Per la brusca espansione del centro il parenchima linfoide circostante è rimasto compresso, specie nella sua parte limitrofa.

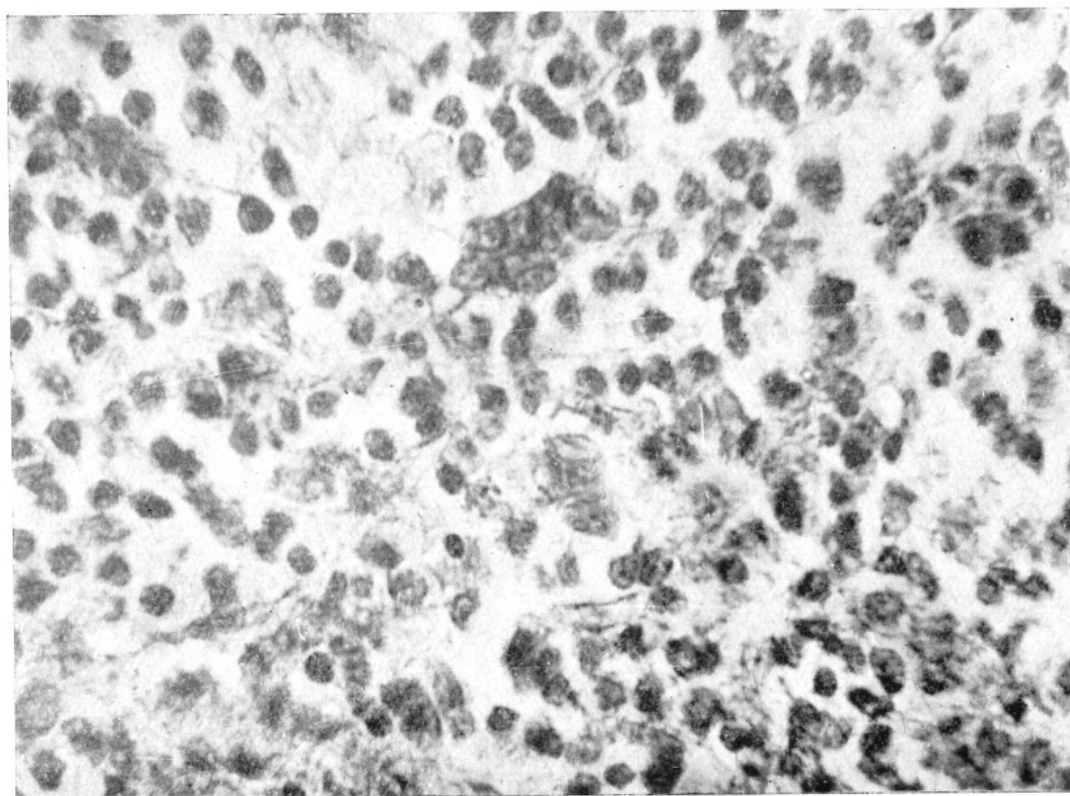


FIG. 10. - *Caso 1.* — Parenchima linfoide con reazione proliferativa istiocitaria. In taluni punti tale reazione si orienta a creare grosse formazioni cellulari polinucleate, di cui si scorgono due esempi nella parte centrale del preparato.

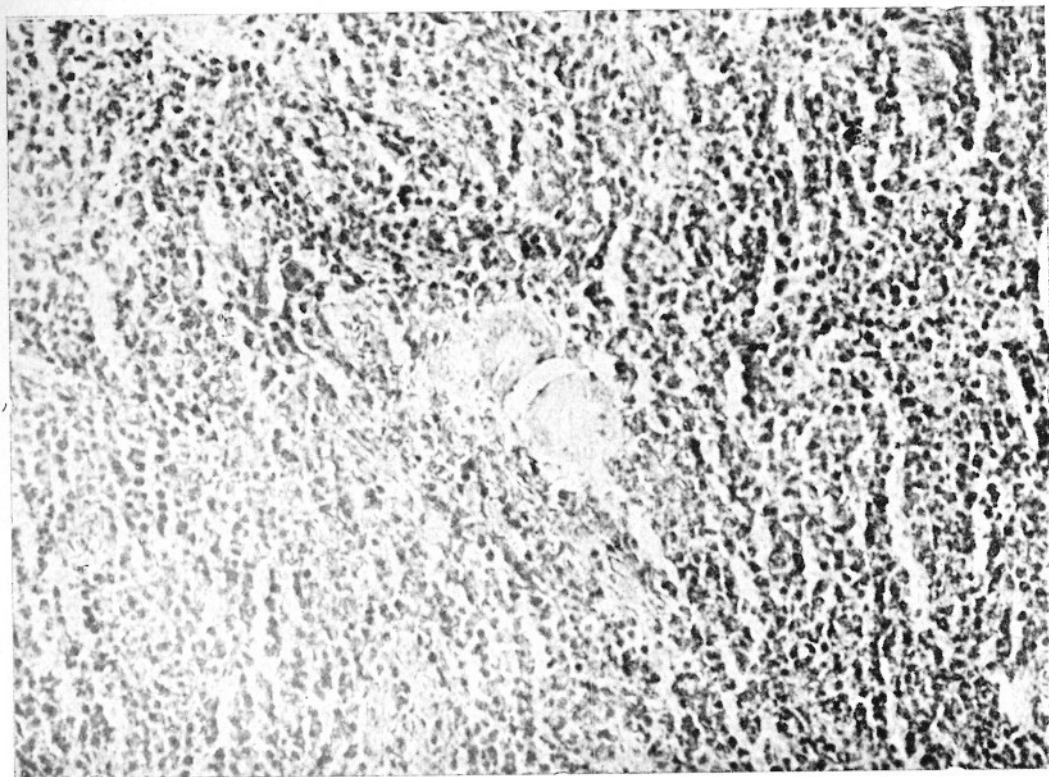


FIG. 11. - *Caso 1* — Tessuto linfoide della tonsilla visto a piccolo ingrandimento. Al centro si osservano due formazioni chiare, alla periferia delle quali è riconoscibile una corona di nuclei.

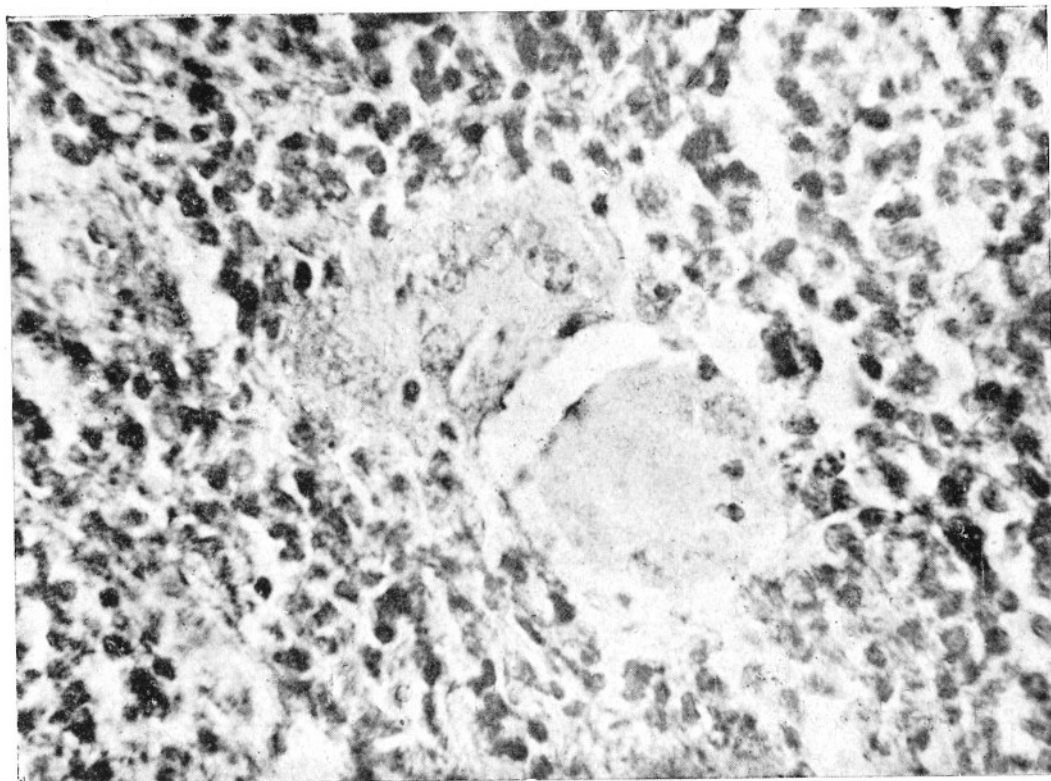


FIG. 12 - *Caso 1*. — Dettaglio della figura precedente a maggiore ingrandimento. Le formazioni chiare si riconoscono per due cellule giganti tipo Langhans.

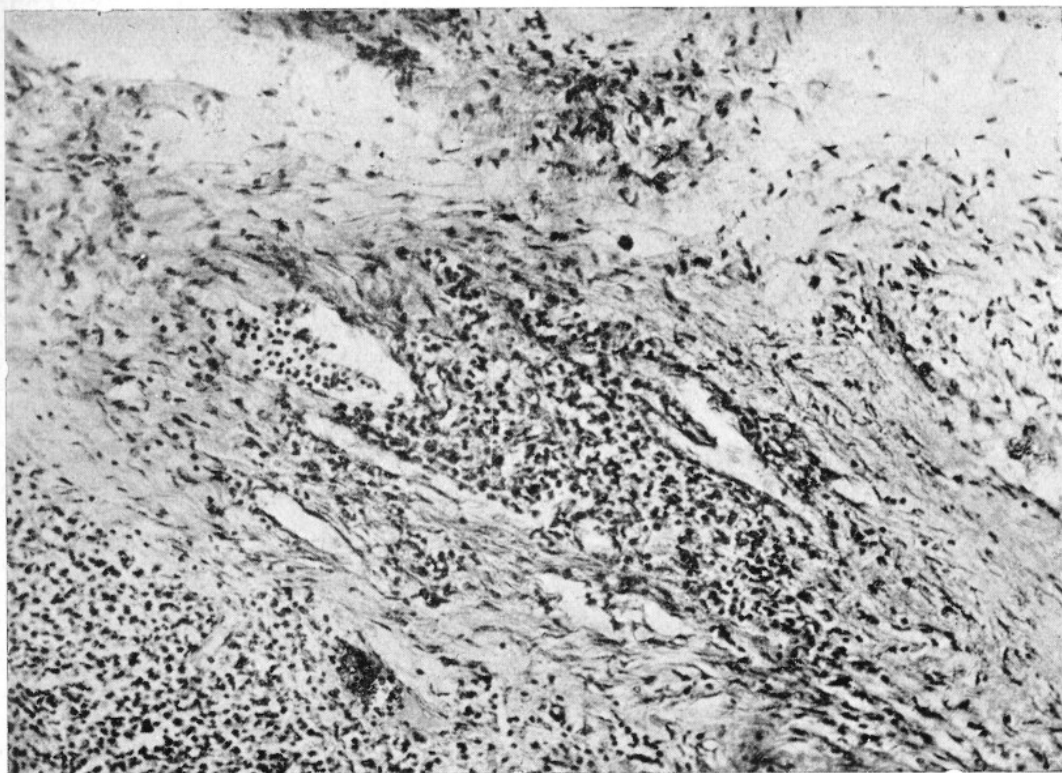


FIG. 13. - *Caso 1.* — Formazione nodulare presente nel connettivo capsulare immediatamente limitrofo al parenchima linfoide.

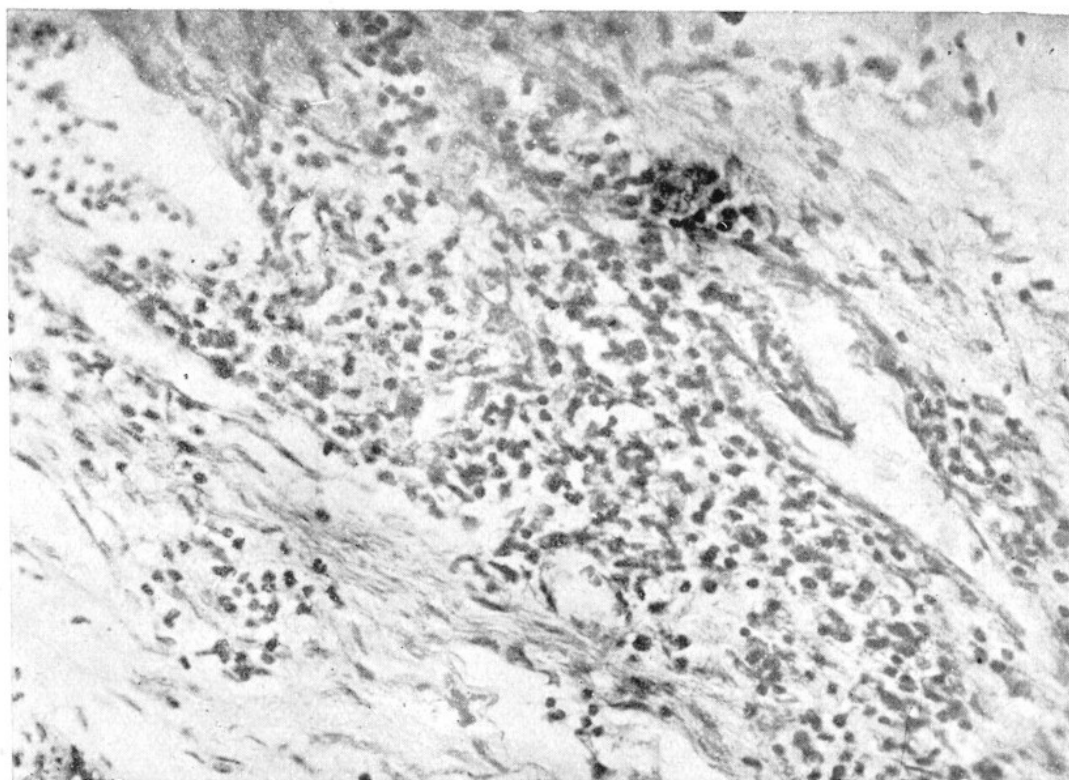


FIG. 14. - Dettaglio del nodulo capsulare a maggiore ingrandimento. Si può osservare il notevole polimorfismo degli elementi cellulari che compongono il nodulo. Si tratta di fibroblasti, istiociti, cellule di tipo linfomonocitoide e di elementi eosinofili di natura istioide.

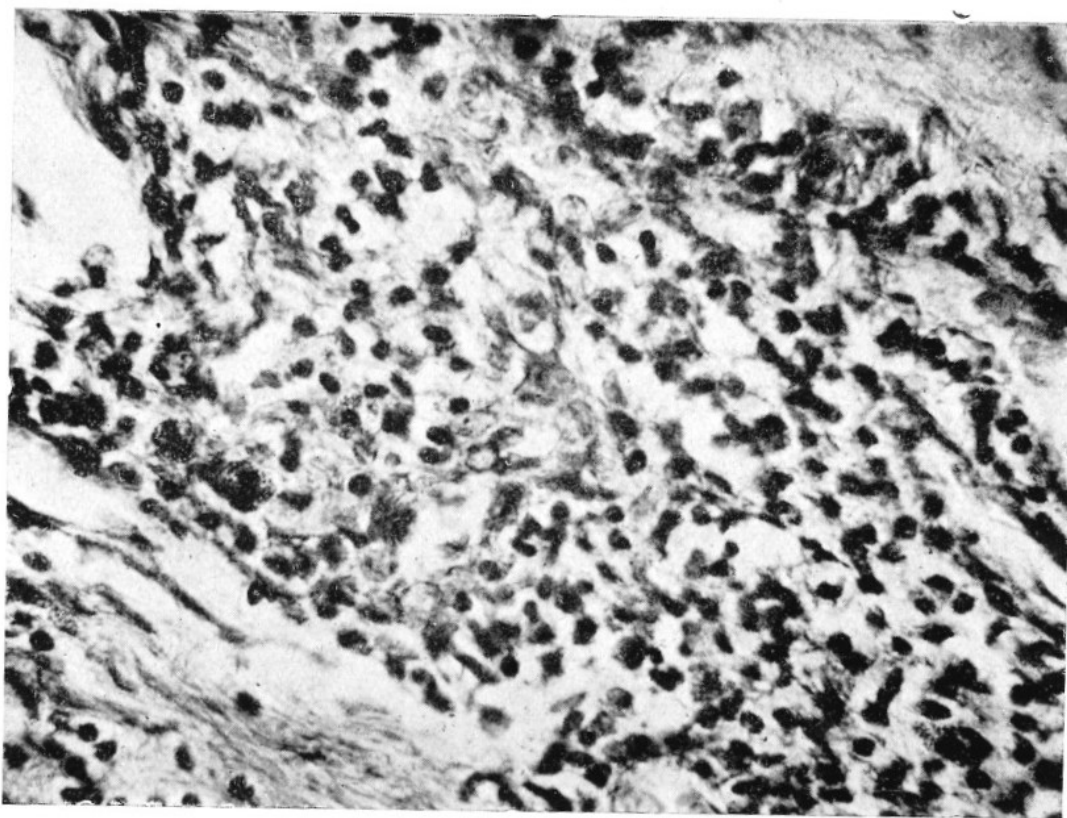


FIG. 15.- *Caso 1.* — Dettaglio del nodulo a ingrandimento ancora maggiore. Si osservano numerose cellule del tipo linfomonocitico, talune delle quali riconoscibili come istiociti. Qua e là spiccano alcuni fibroblasti. Assai noteyole la presenza di numerose cellule eosinofile frammiste alle precedenti all'interno del nodulo. Si tratta di elementi in genere monucleati, riconoscibili come istiociti orientati in senso eosinofilo. E' pure da rilevare la struttura reticolare del connettivo del nodulo.

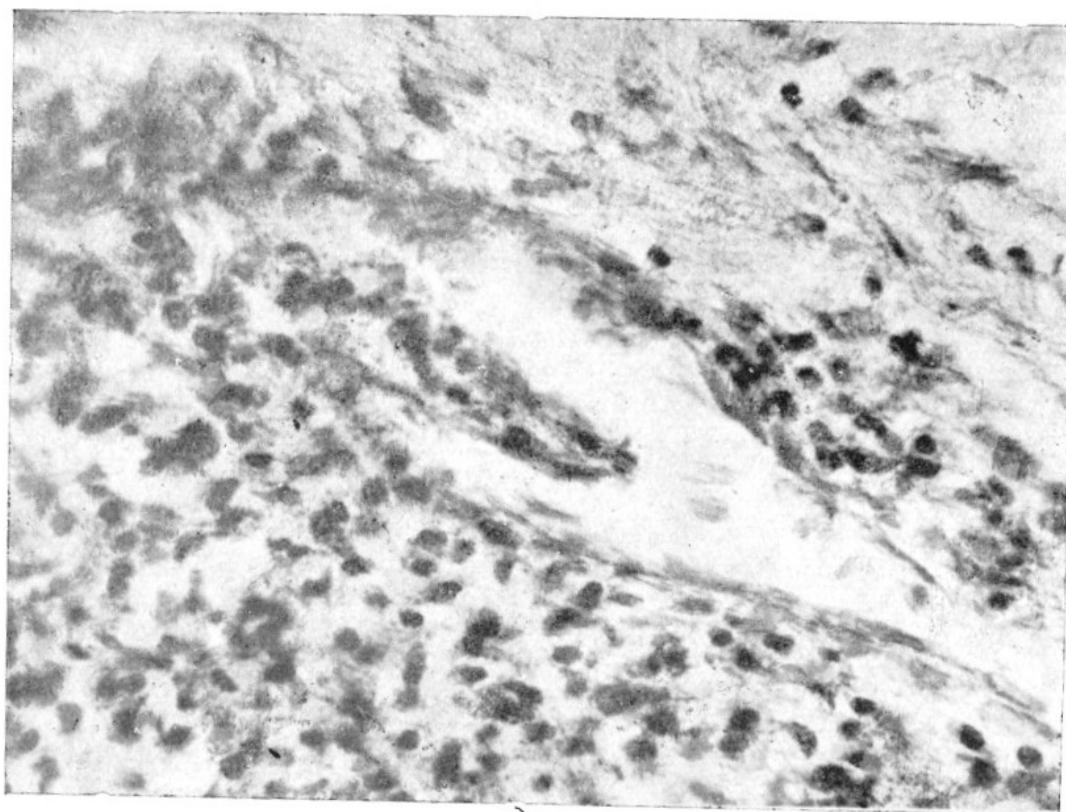


FIG. 16. - *Caso 1.* — Una via linfatica, con il circostante parenchima ricco di cellule eosinofile, talune delle quali evidentemente di natura istiocitaria.

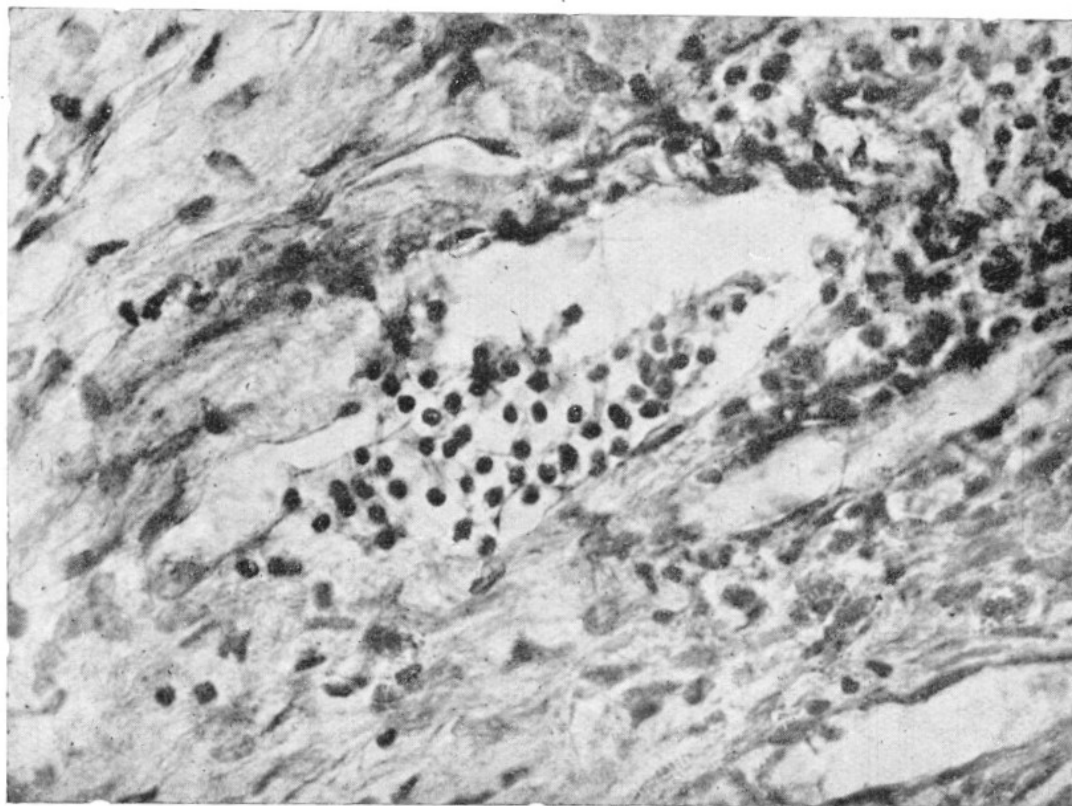


FIG. 17. - *Caso 1.* — Via linfatica in prossimità del nodulo precedentemente illustrato. Si osserva una notevole attività proliferativa degli elementi reticolo-istiocitari all'interno del vaso stesso. Nel connettivo limitrofo si scorgono alcuni istiociti eosinofili.

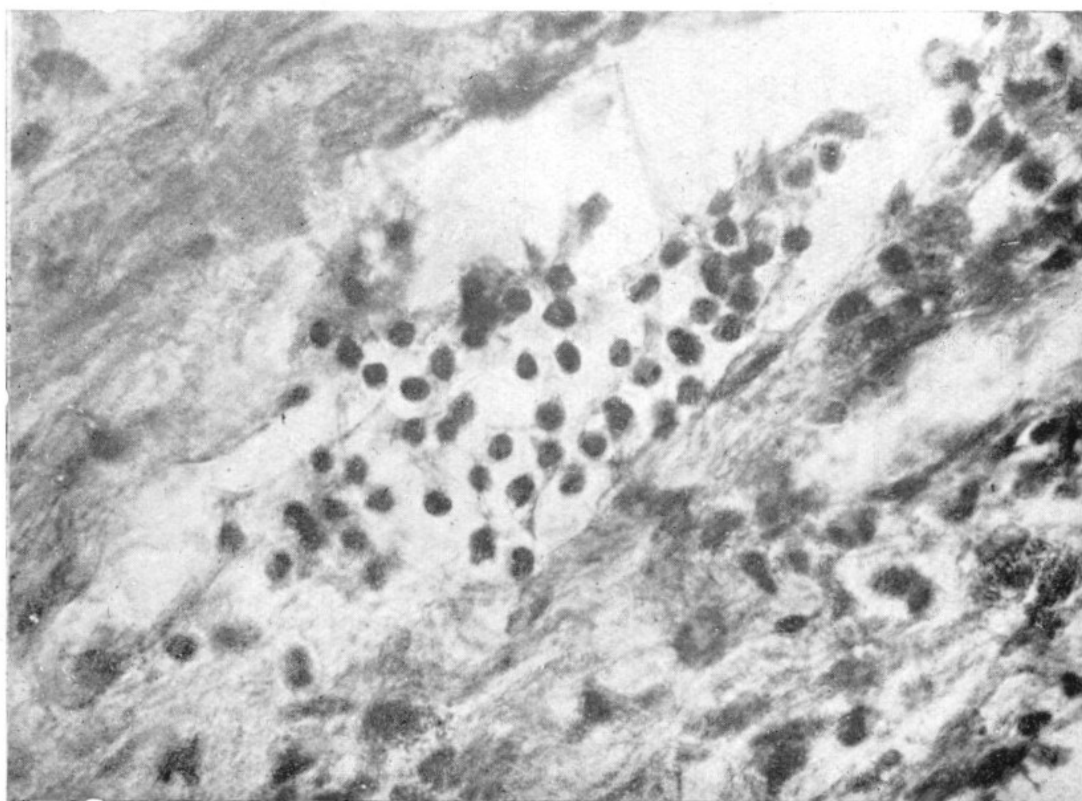


FIG. 18. - *Caso 1.* — Lo stesso linfatico a maggiore ingrandimento. Si osserva con maggiore chiarezza la proliferazione delle cellule reticolari.

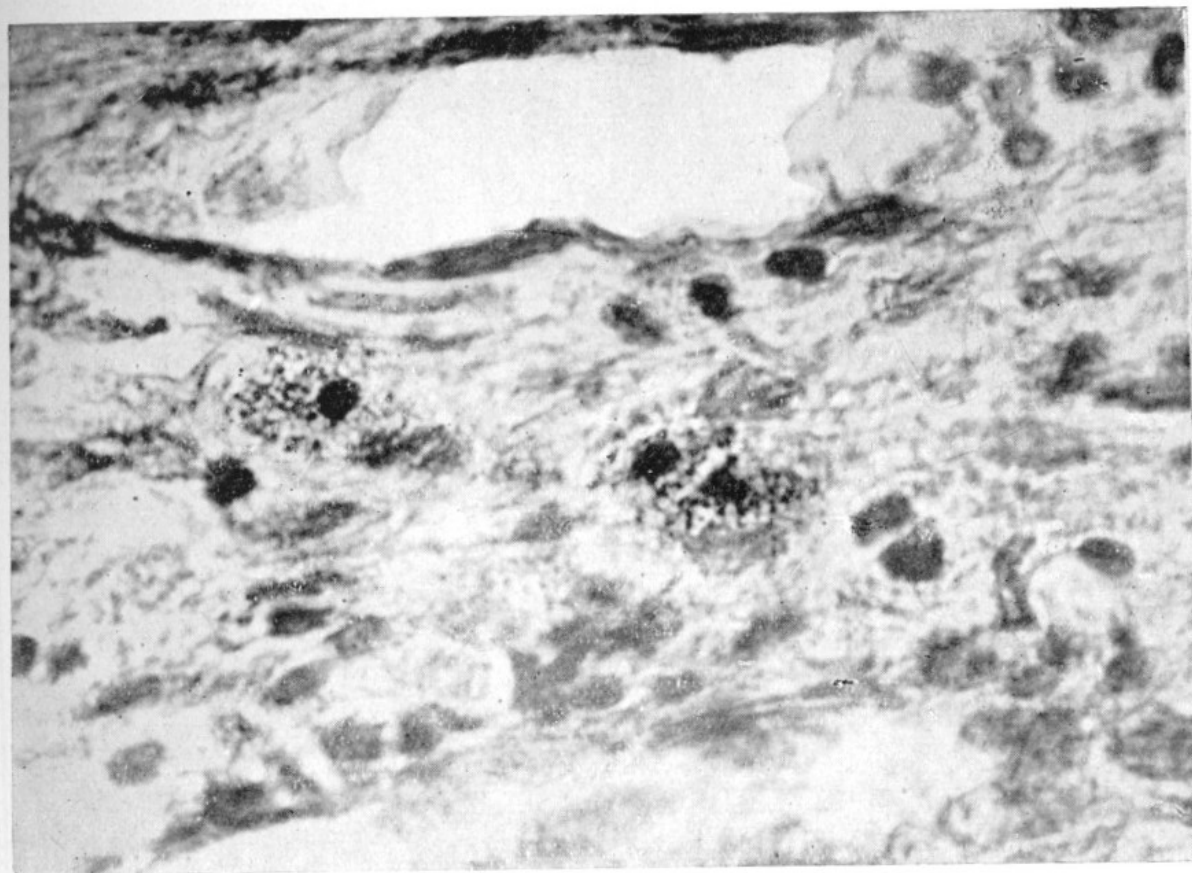


FIG. 19. - *Caso 1.* — Dettaglio di cellule eosinofile di cui la prima a sinistra di probabile natura istiocitaria.

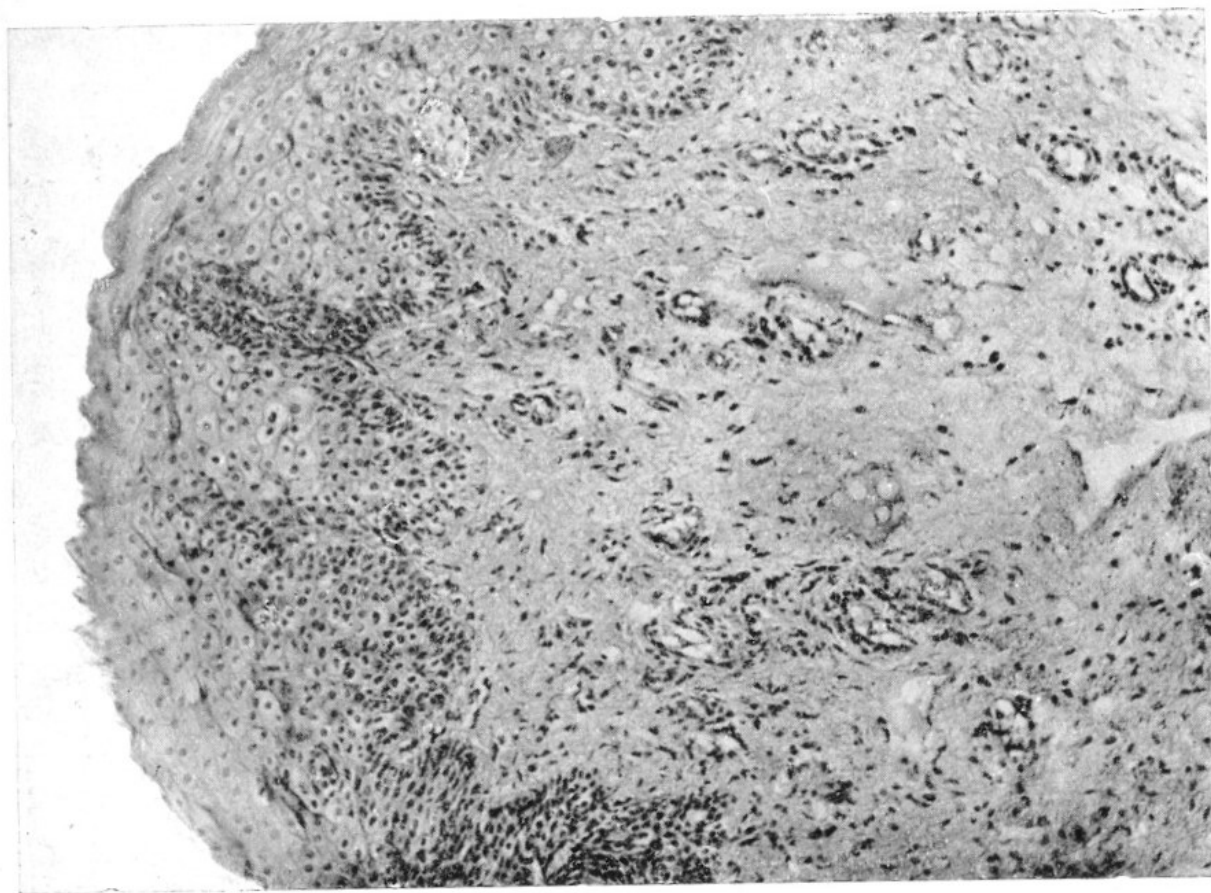


FIG. 20. - *Caso 2.* — Il connettivo sottoepiteliale mostra un omogeneo e diffuso stato di edema. Nelle regioni perivasali si osserva una discreta, abnorme ricchezza di elementi istiodi.

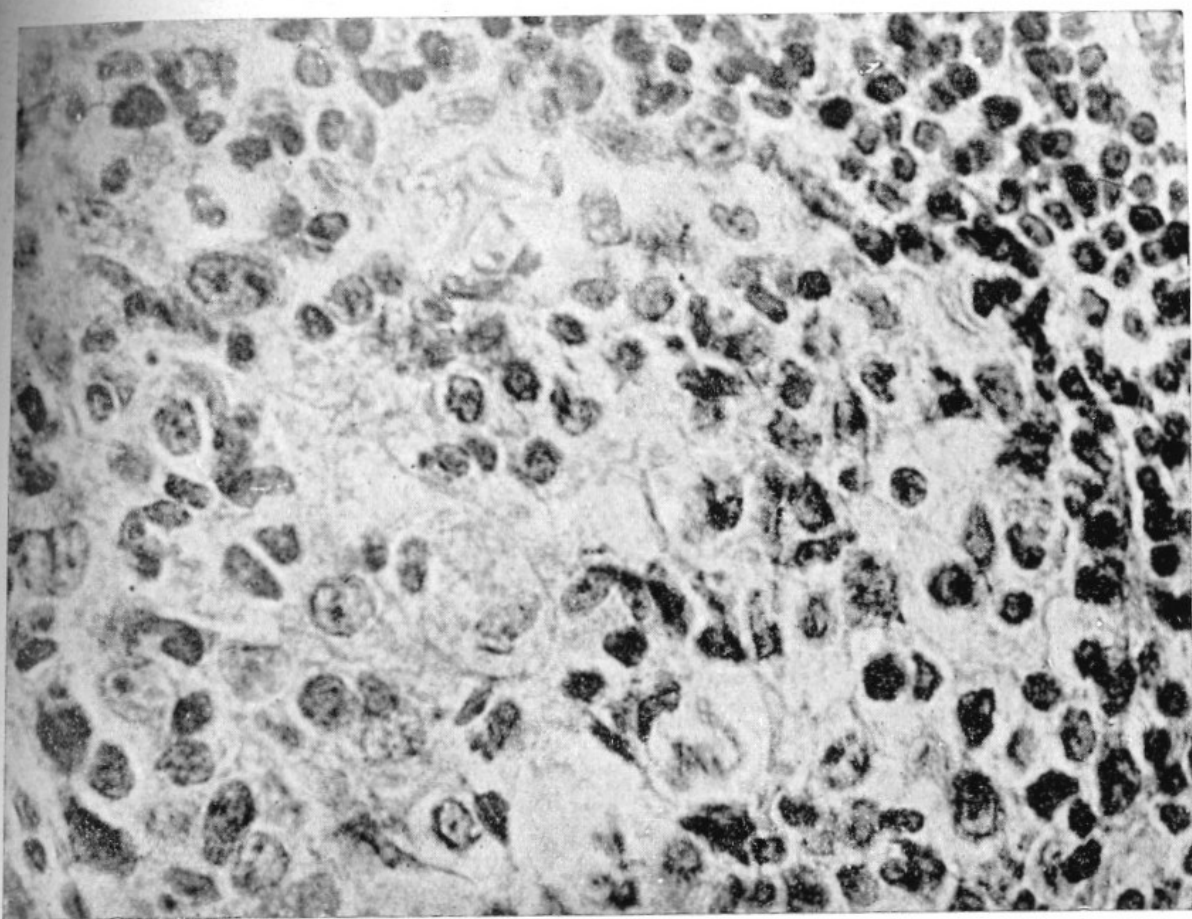


FIG. 21. *Caso 2.* — Dettaglio di un centro chiaro follicolare particolarmente edematoso. L'edema ha prodotto un addensamento del mantello linfocitario periferico.

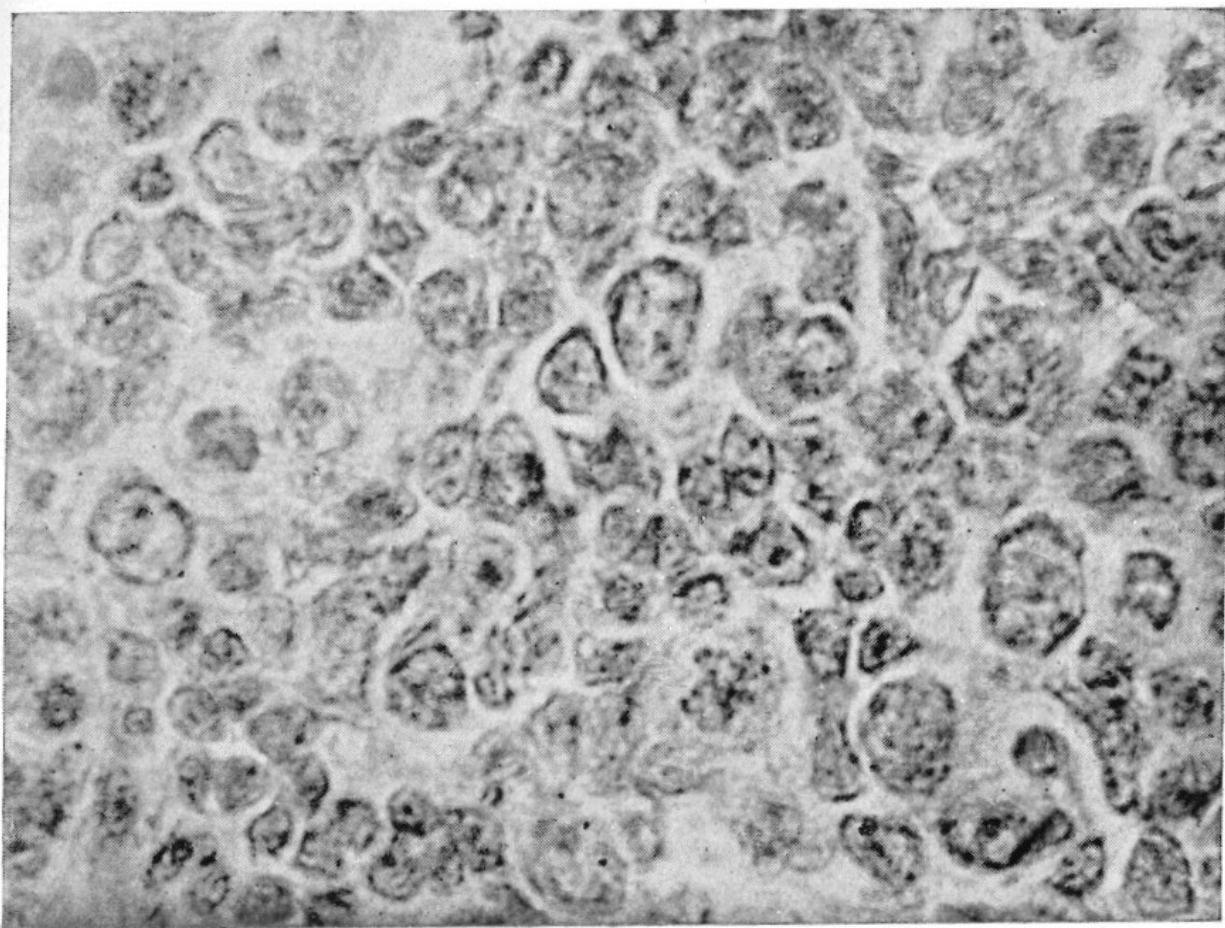


FIG. 22. - *Caso 2.* — In questo centro chiaro sono presenti alcune cellule in attività cariocinetica.

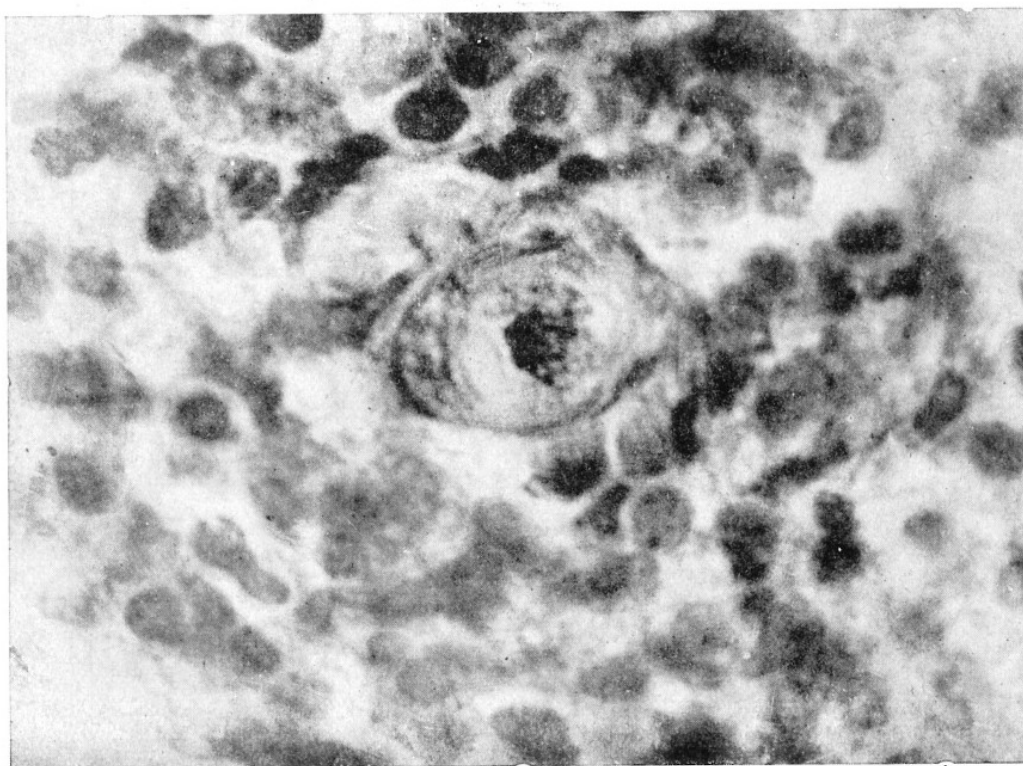


FIG. 23. - *Caso 2.* — Capillare con eosinofilo intravasale.

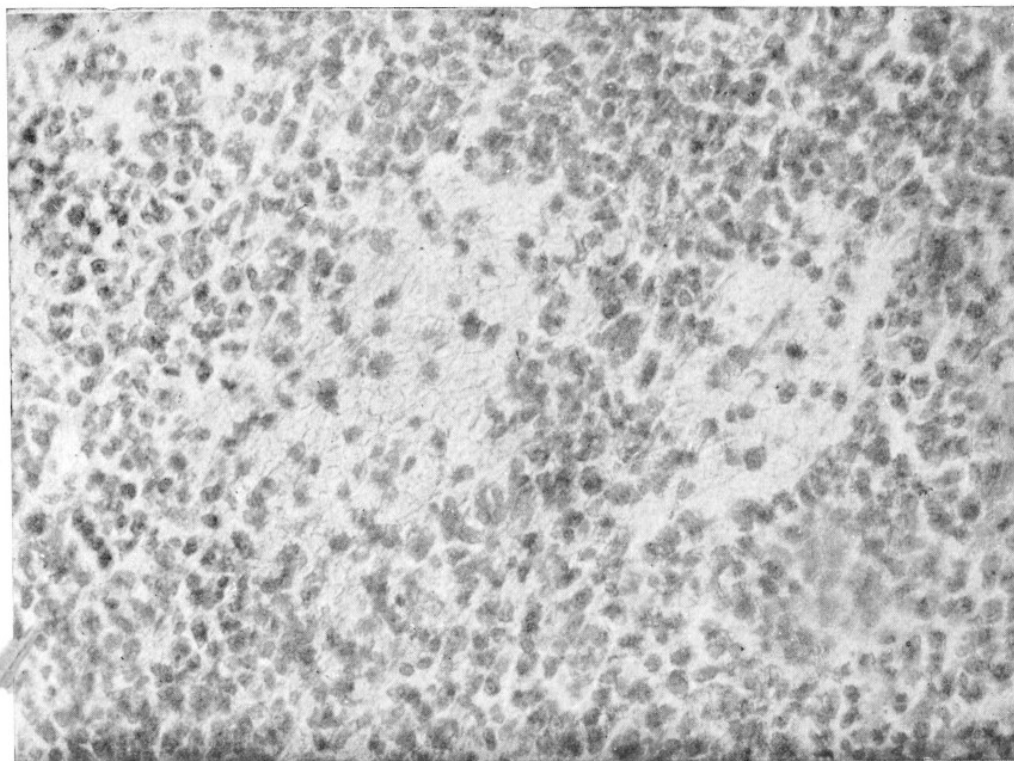


FIG 24. - *Tonsilla nella cardite.* — Due chiazze emorragiche nel corpo di un follicolo linfatico.

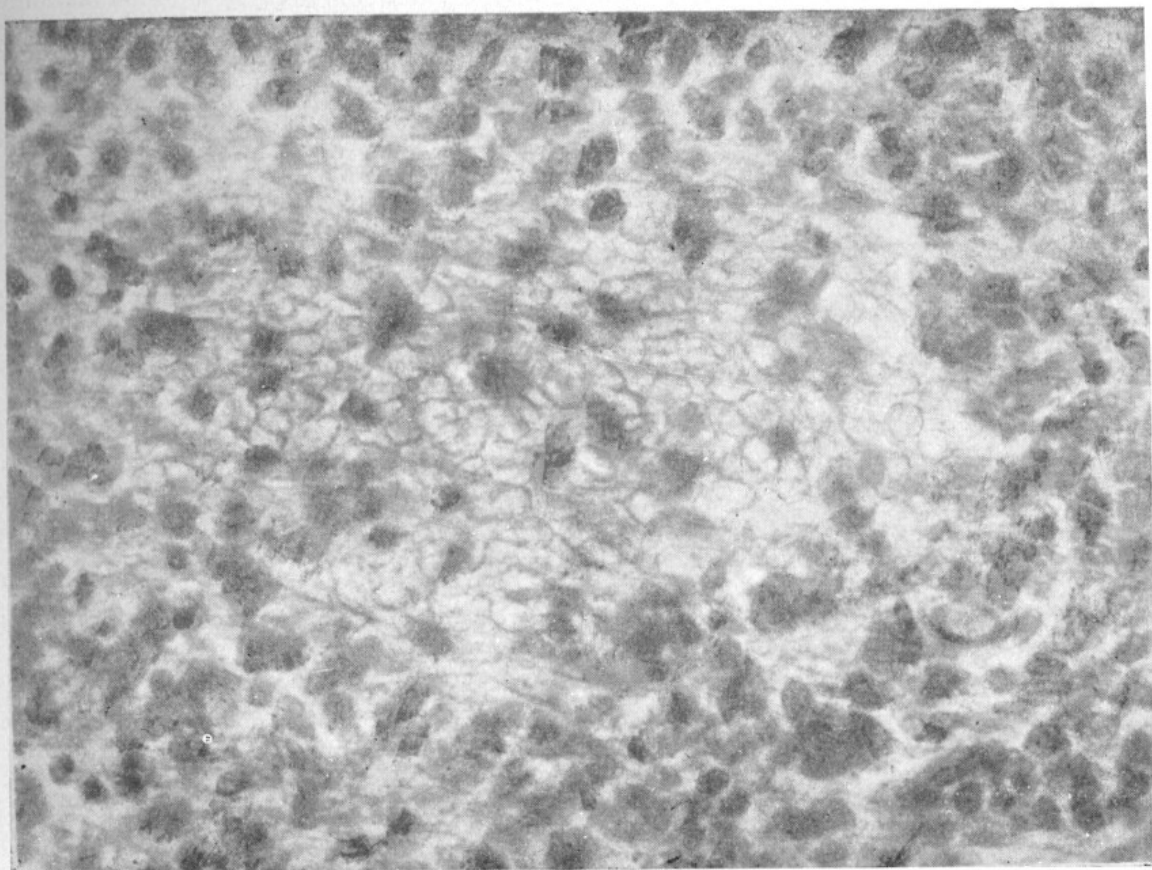


FIG. 25.- *Id.* — Follicolo con emorragia centrale. Si osserva attività fagocitaria delle cellule reticolari.

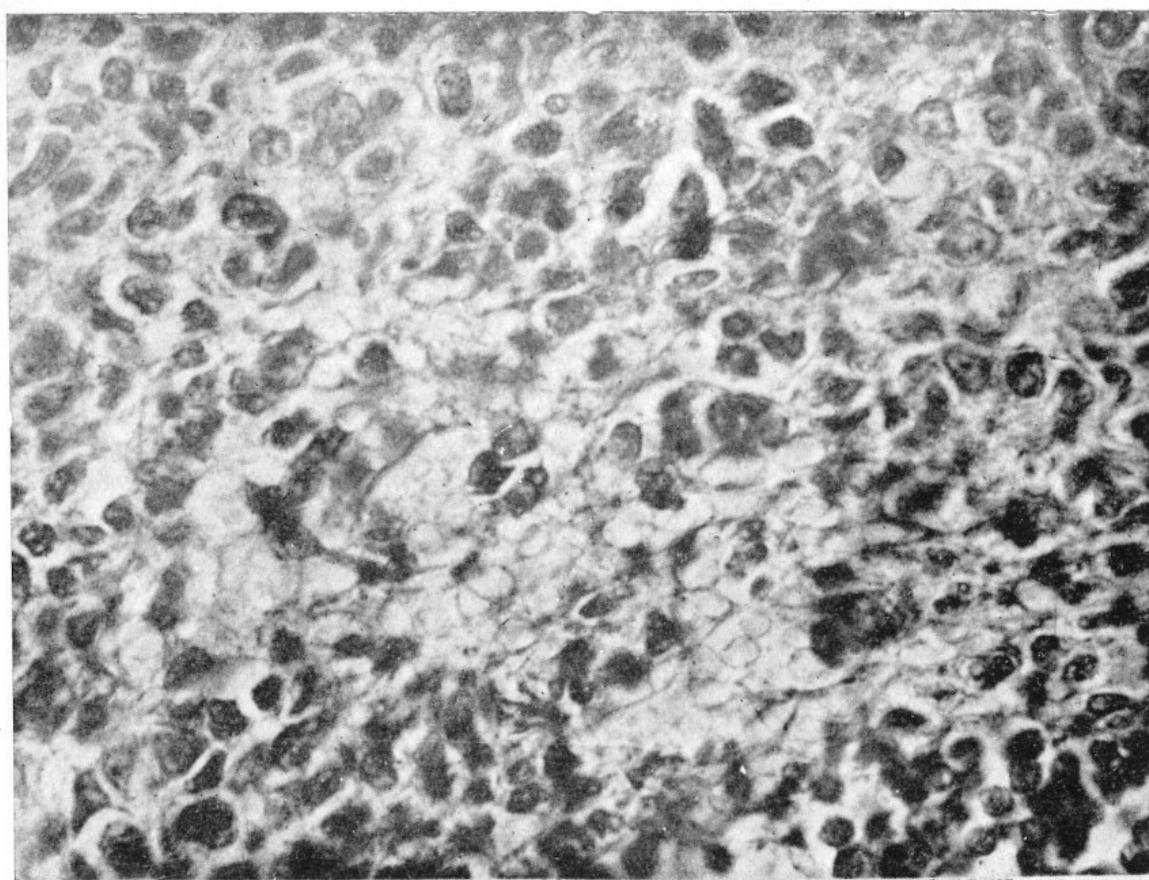


FIG. 26. - *Id.* — Emorragia diffusa intrafollicolare con reazione delle cellule reticolari.

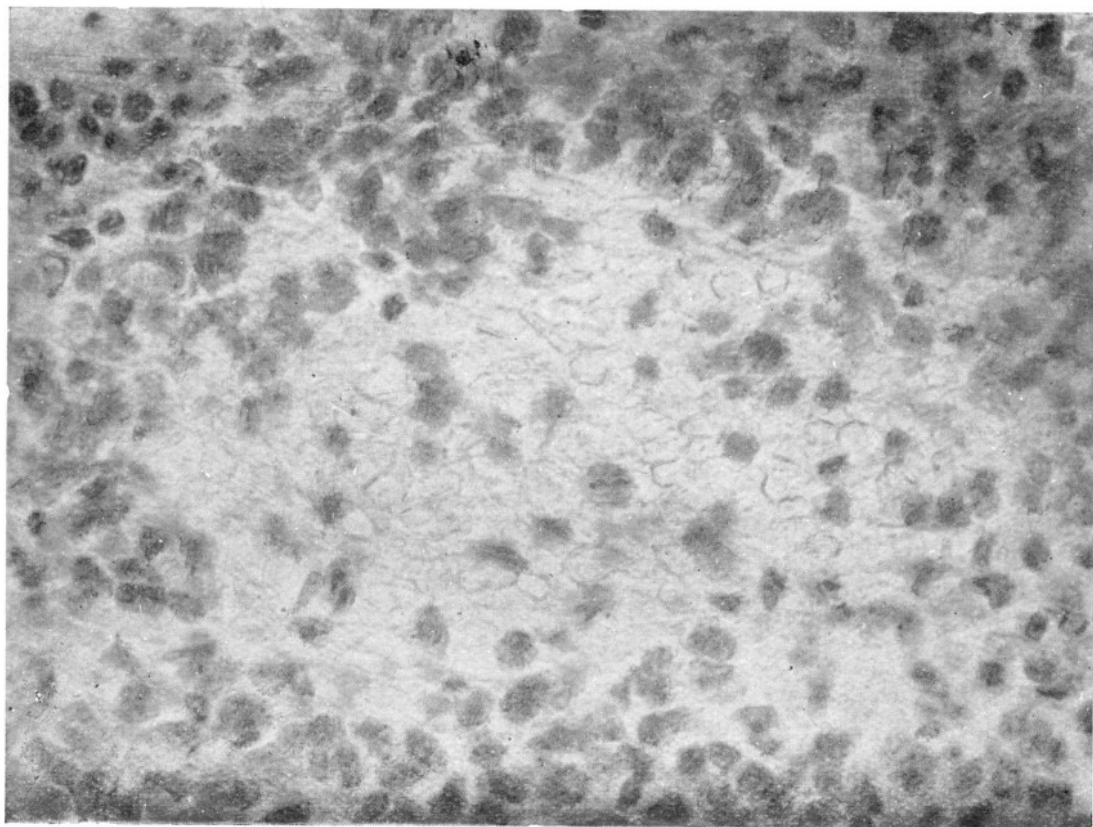


FIG. 27. *Id.* — Altro follicolo con emorragia centrale.

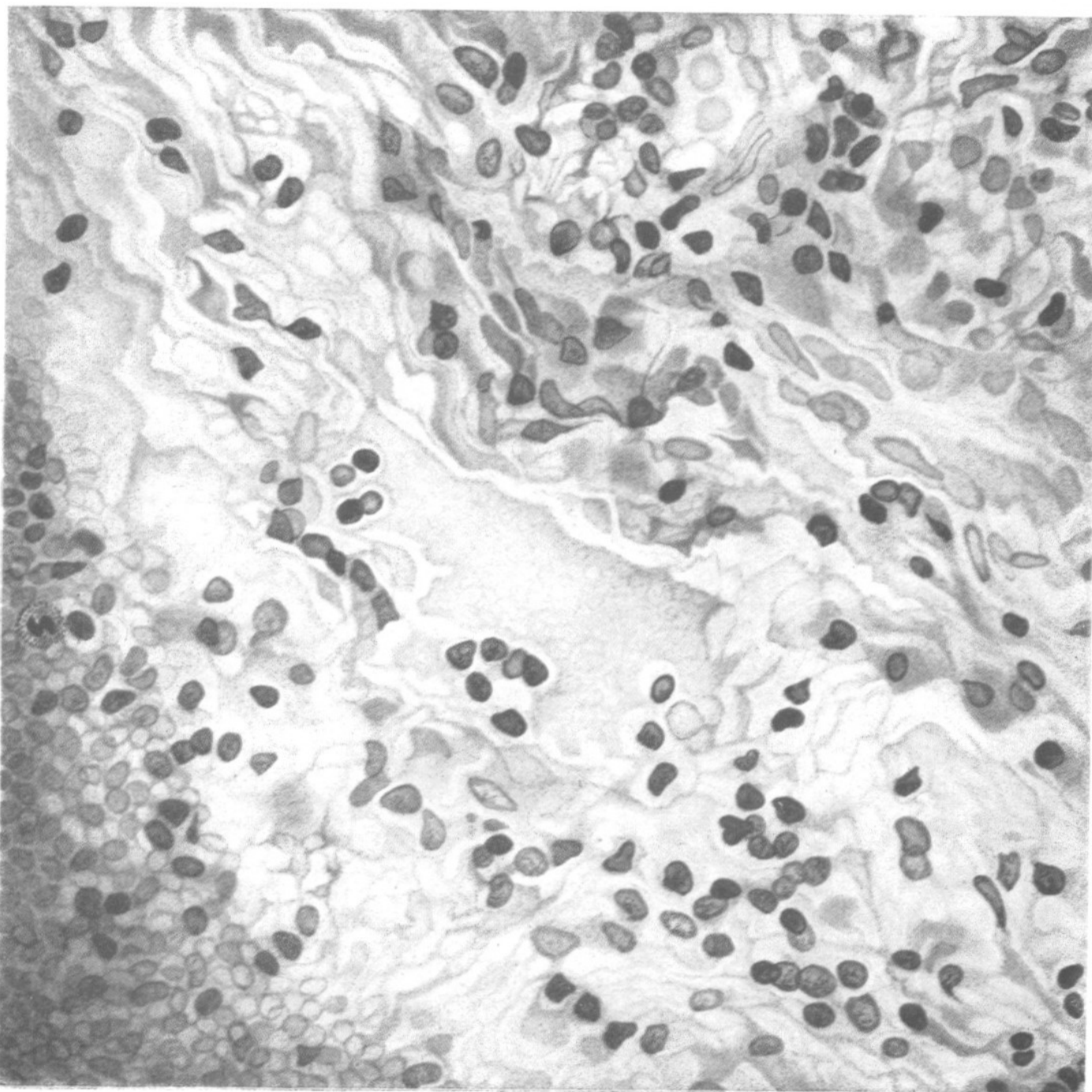


TAVOLA I. - Riprodotta dal campo microscopico illustrato nella fotografia n. 3.

Diffusa infiltrazione di materiale plasmatico che dissocia il connettivo sottoepiteliale della tonsilla e si raccoglie in chiazze a margini più o meno sfumati. Un granulocito eosinofilo al limite inferiore dell'epitelio tonsillare.

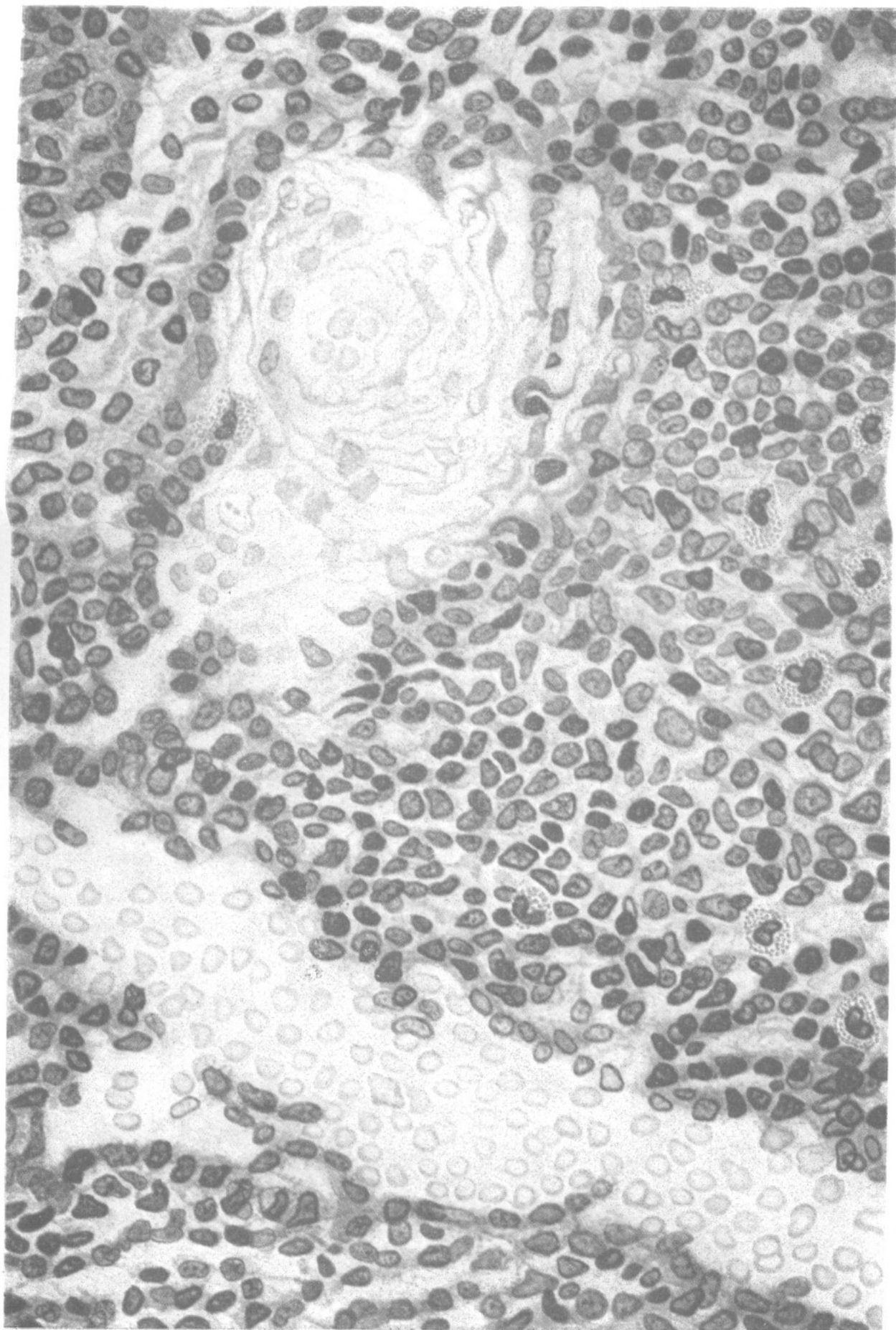


TAVOLA II. - Riprodotta dai campi microscopici illustrati nelle fotografie n. 6 e n. 9, immaginati affiancati.

Il vaso visto in sezione trasversale mostra la parete imbibita da un edema che si diffonde al territorio circostante. Anche il vaso sezionato longitudinalmente presenta i contorni sfumati dall'edema che ne infila le tuniche.

Numerosi eosinofili sono sparsi nel parenchima linfoide della tonsilla.

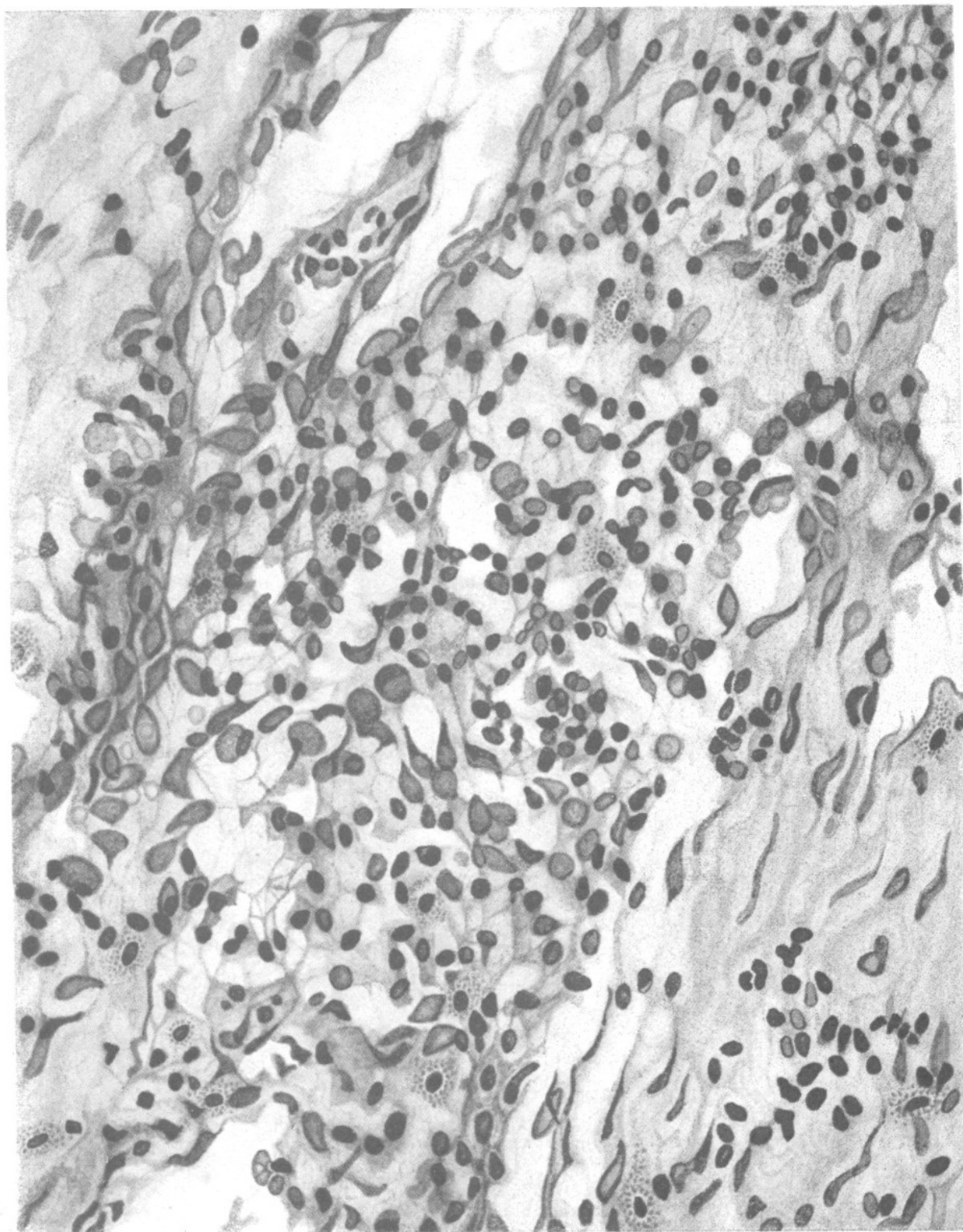


TAVOLA III. - Riprodotta dal campo microscopico illustrato nella fotografia n. 15

Nodulo reattivo alla cui costituzione concorrono cellule linfoidi, istiociti, fibroblasti e un considerevole numero di elementi eosinofili.

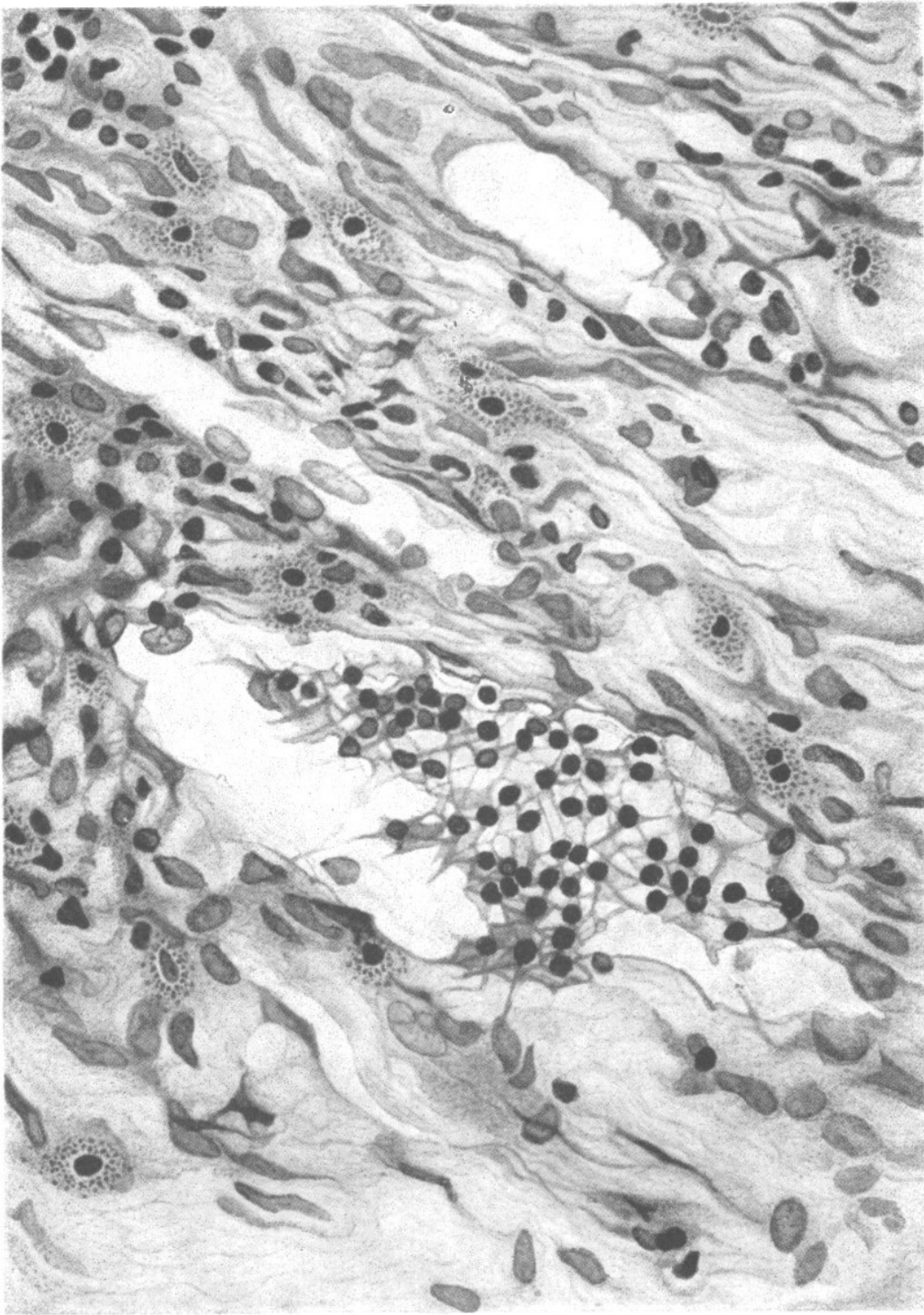


TAVOLA IV. - Riprodotta dal campo microscopico illustrato nella fotografia n. 17

Una via linfatica che delimita un raggruppamento di elementi reticolo-istiocitari in evidente attività proliferativa. Il connettivo circostante è infiltrato da cellule eosinofile, alcune delle quali di probabile origine locale.

secondo Perry (¹⁶), un ravvicinamento fra i due processi morbosi è sostenibile solo dal punto di vista della patogenesi.

Nel contempo l'estendersi delle osservazioni cliniche ha permesso di stabilire che la comparsa di un eritema nodoso è condizionata da momenti infettivi e tossici praticamente innumerevoli: le infezioni da streptococco beta emolitico [Frankel (¹⁷); secondo Favour e Sosman con una frequenza dell'80%], la lue [Fischl (¹⁸), Collis], la coccidioidomicosi [Smith (¹⁹), Perry], la sarcoidosi [Kerley (²⁰), Bjerkelund (²¹)], il Nicolas Favre [Hellerström (²²), Amtman e Pilot (²³)], per segnalazioni isolate la meningococcemia [Master (²⁴)], il morbillo [Spink (²⁵), Ernberg e Gabinius (²⁶)], le sepsi dentarie [Elwell (²⁷)], la colite ulcerativa cronica [Brooke (²⁸)], e infine numerosi medicamente quali i sulfamidici [Löfgren (²⁹), Roxburg (³⁰)], lo ioduro di potassio [Perrin (³¹)], il salicilato, l'antipirina, i bromuri, la fenoltaleina [Urbach e Gottlieb (³²)].

Superata la veduta di una peliosi reumatica (Schoenlein) o di una forma di tubercolosi cutanea, la discussione è attualmente possibile su due concezioni distinte ma non inconciliabili. E' stato ammesso da alcuni trattarsi di una febbre eruttiva autonoma da germe sconosciuto [Comby (³³); « nodal fever » di Lendon (³⁴), Branwood (^{34-bis})], eventual-

- (¹⁶) C. B. PERRY, Brit. Med. J., 2, 843 (1944).
- (¹⁷) E. FRANKEL, Lancet, 1, 817 (1945).
- (¹⁸) F. FISCHL, Arch. f. Dermat. u. Syph., 129, 361 (1921).
- (¹⁹) C. E. SMITH, Am. J. Publ. Health, 30, 600 (1940).
- (²⁰) P. KERLEY, Brit. J. Radiol., 16, 199 (1943).
- (²¹) J. BJERKELUND, Acta med. Scandinav., 128, 538 (1947).
- (²²) S. HELLERSTRÖM, Arch. f. Dermat. u. Syph., 26, 868 (1932).
- (²³) L. AMTMAN e I. PILOT, Arch. f. Dermat. u. Syph., 26, 868 (1932).
- (²⁴) A. M. MASTER, J.A.M.A., 96, 164 (1931).
- (²⁵) W. W. SPINK, Arch. Int. Med., 59, 65 (1937).
- (²⁶) H. ERNBERG e O. GABINIUS, Am. J. Dis. Child., 57, 1012 (1939).
- (²⁷) L. B. ELWELL, Brit. Med. J., 1, 974 (1935).
- (²⁸) P. A. BROOKE, New Engl. J. Med., 209, 233 (1933).
- (²⁹) S. LÖFGREN, Acta med. Scandinav., 122, 175 (1945).
- (³⁰) A. C. ROXBURG, *Common Skin Diseases*, London, Lewis (1947).
- (³¹) L. PERRIN, Marseille méd., 29, 567 (1892).
- (³²) E. URBACH e P. M. GOTTLIEB, *Allergy*, London, Heinemann (1946).
- (³³) cit. da D. THIBAUT, *Erythème noueux*, in DARIER, SABOURAUD, GOUGEROT, ecc., *Nouvelle Pratique Dermatologique*, Tome IV, p. 543, Paris, Masson (1936).

mente contagiosa ed epidemica (non sono stati confermati il bacillo pseudodifterico di Rosenow, nè il corinebatterio di Moon e Strauss). Il concetto di infeziosità appare comunque poco accettabile, per lo meno nei riguardi della forma di osservazione corrente; nè risulta pienamente giustificato il volerlo applicare al tipo di eritema nodoso caratterizzato da segni di gravità e da compromissione sistemica delle strutture viscerali (Frankel; Favour e Sosman); forma questa che è verosimilmente da interpretare alla stregua di una variante clinica. Va notato inoltre che l'eventuale carattere epidemico è spiegabile con fattori stagionali e con condizioni comuni di vita.

L'idea più seguita è quella che, escludendo l'intervento di un fattore causale unico [Loeffler (^{34-ter})], considera l'eritema nodoso come un'entità morbosa morfologica più che etiologica, da ascrivere a quello che Gougerot (³³) ha definito « il raggruppamento patogenetico delle dermatosi allergiche, o meglio da reazione di difesa nodulare per un meccanismo di sensibilizzazione ».

Si pensa dunque trattarsi di una manifestazione di ipersensibilità cutanea verso antigeni di natura diversa [Skiold (³⁵)] a diffusione ematogena [secondo la genesi cioè che è propria del fenomeno dell'« id » (*), Hellerström (³⁶), Stokes (³⁷)]; e più precisamente dell'espressione di una variata reattività tissurale iperergica o, come dice Lunedei, di una disergia tissurale. Secondo l'opinione di Wallgren (³⁸), che trova oggi i maggiori

(³⁴) cit. da ROXBURG, vedi n. 30.

(^{34 bis}) A. W. BRANWOOD, *Edinburgh Med. J.*, 54, 247 (1947).

(^{34 ter}) W. LOEFFLER, *Schweiz. Med. Wchnschr.*, 77, 1152 (1947).

(³⁵) N. SKIOLD, *Acta med. Scandinav.*, suppl. (1945).

(³⁶) Discussione con C. E. SONCK, *Acta dermat.-venereol.*, 20, 539 (1939).

(³⁷) J. H. STOKES, *Fundamentals of Medical Dermatology*, Philadelphia, Univ. Pennsylvania, Dept. Dermat. Bk. Fund. (1942).

(³⁸) A. WALLGREN, *Paratuberkulose Krankheitserscheinungen*, in S. ENGEL e C. VON PIRQUET, *Handbuch der Kindertuberkulose* Bd 1, S 809, Leipzig, Thieme 1930, *Lancet*, 1, 359 (1938).

(*) Tale suffisso è stato proposto per designare le manifestazioni dermatologiche (tuberculidi, sifilidi, tricotitidi, microbidi) che insorgono per un peculiare meccanismo di ipersensibilità (J. Jadassohn). Più precisamente un « id » corrisponde alla risposta morfologica da parte di una cute sensibilizzata verso agenti batterici o tossici provenienti per via ematogena da un focolaio infettivo remoto (Urbach e Gottlieb).

consensi, va nella più parte dei casi attribuito all'eritema nodoso il significato di una reazione parallergica in corso di infezione tubercolare. L'intervento di fattori concausali può ammettersi nei termini di una predisposizione costituzionale (Favour e Sosman), con la quale si spiega la frequente morbidità fra i componenti di una stessa famiglia [Germain e coll. ^(38-bis)] e che starebbe a indicare l'esistenza di uno stato diatesico almeno in parte ereditario (Perry).

Sui rapporti reciproci fra eritema nodoso ed eritema essudativo multiforme non esiste uniformità di vedute ed è aperto il campo di ricerca per ulteriori precisazioni.

In base a criteri essenzialmente clinici trova tuttora credito, specie presso dermatologi di lingua francese, il concetto di due entità nosologiche indipendenti e distinte. In effetti sono i caratteri figurativi e la distribuzione delle manifestazioni cutanee gli elementi precipui su cui stabilire una differenziazione: nodosità dolorose a sede dermo-ipodermica sulla superficie estensoria degli arti inferiori ed anche dei superiori con la nota tipica evoluzione: nell'un caso, eruzione maculo-papulosa o vescico-bollosa a progressione eccentrica sul dorso delle mani e degli avambracci, sul collo e sul volto, meno spesso sul dorso dei piedi e dei ginocchi, con frequente compromissione delle mucose nel caso opposto.

L'esame del complesso sintomatologico mostra d'altro lato come le affinità siano molteplici e denunciate in entrambi i casi, oltre che dal carattere stagionale e dalla predilezione per l'età giovanile, dalle note indicative di un'affezione acuta benigna, con periodo preeruttivo più o meno costantemente febbrile, dall'angina rossa, dalle artralgie, dalla tendenza dell'eruzione alla simmetria, dalla modica leucocitosi talora prevalente per la quota mononucleata, e infine dal decorso spesso ciclico con possibili varianti per la comparsa di poussées ripetute, di ricadute ed anche di recidive.

Argomento consimile è quello che concerne le presunte complicazioni nell'ambito delle sierose, dell'endocardio, dell'apparato oculare, le quali sono state variamente interpretate nei termini di un'associazione, di un'interdipendenza oppure di un rapporto causale con la febbre reu-

^(38 bis) G. GERMAIN, H. BLECHMANN, J. BINET e H. MARTIN, Soc. Méd. - Chir. Hôp. libres, Paris, 4 juillet (1938).

matica o con l'infezione tubercolare; concetti questi che investono il problema patogenetico e nel contempo pongono in risalto l'importanza che nel determinismo del processo morboso va attribuita a un particolare terreno, rispettivamente alla peculiare situazione reattiva dei soggetti.

Così mentre ad esempio Gastinel e Solente ⁽³⁹⁾ sostengono la separazione nosografica fra eritema nodoso ed eritema multiforme, Gougerot ne ha proposto il raggruppamento patogenetico e Besnier ⁽⁴⁰⁾, riprendendo l'antico concetto di Kaposi e di von Zurnbusch, considera il primo come una variante più grave del secondo. Di idee uniciste è anche Darier ⁽⁴⁰⁾ in base alla possibile coesistenza dei due elementi eruttivi, la papula ed il nodulo.

E' da prendere in considerazione l'evenienza, di osservazione non infrequente nella pratica clinica, che i due tipi di eruzione abbiano a manifestarsi contemporaneamente nello stesso paziente decorrendo in evidente parallelismo. Tale associazione, già reputata eccezionale da Jadasohn e in seguito segnalata con sempre maggiore frequenza [Rebattu; Gaté e Giraud; Magnard ⁽⁴⁰⁾; Tronchetti e Merlo ⁽⁴¹⁾], è stata interpretata come un eritema polimorfo indurato (« eritema polimorfo nodoso », Thibaut), oppure alla semplice stregua di una dermatosi intricata [Lortot, Jacob e Ramel ⁽⁴⁰⁾]. Condizioni del genere non vanno comunque considerate come curiosità cliniche; sono invece degne di particolare interesse ai fini di una migliore comprensione delle questioni patogenetiche.

Significativo è ancora il fatto che il problema etiologico sia stato impostato e presuntivamente risolto in termini analoghi per entrambe le affezioni. Per l'eritema multiforme, abbandonata la concezione di una tossidermia streptococcica o di un tuberculide [Ramel ⁽⁴²⁾], sono infatti in discussione: la teoria di una malattia infettiva da germe specifico non identificato (lo streptobacillo moniliforme per Levaditi, Nicolau e Poincloux, 1926); la teoria di una sindrome reattiva da sensibilizzazione verso fattori molteplici in un terreno costituzionalmente predisposto [Gastinel

⁽³⁹⁾ P. GASTINEL e G. SOLENTE, *Erythème polymorphe*, in DARIER, SABOURAUD, GOUGEROT, ecc., *Nouvelle Pratique Dermatologique*, Tome VII, p. 325, Paris, Masson (1936).

⁽⁴⁰⁾ cit. da THIBAUT, vedi n. 33.

⁽⁴¹⁾ F. TRONCHETTI e P. MERLO, *Rass. Fisiopat. e Clin. Terap.*, 18, 149 (1946).

⁽⁴²⁾ E. RAMEL, *Bull. Soc. franç. de dermat. et syph.*, 45, 1245 (1938).

e Solente, MacKenna ⁽⁴³⁾]. Mentre il concetto di infeziosità è scarsamente seguito nei riguardi dell'eritema nodoso, esso risulta invece sostenibile per particolari entità morbose che col comune eritema multiforme Hebra-simile è probabile traggano rapporti non solamente formali. Intendiamo qui riferirci al gruppo delle così dette «dermato-stomato-oftalmiti infettive» [Baader ⁽⁴⁴⁾] che secondo Soll ⁽⁴⁵⁾ comprenderebbero l'eritema esudativo multiforme di Hebra, la febbre eruttiva con stomato-oftalmitite, l'ectodermosi erosiva pluriorifiziale, l'eritema o herpes iris conjunctivae e la sindrome di Stevens-Johnson.

REPERTI ISTOLOGICI

Un vivo ringraziamento rivolgiamo al prof. Domenico Marotta, Direttore dell'Istituto Superiore di Sanità, che con estrema liberalità e cortesia ci ha ospitato e consentito di condurre a termine il presente lavoro.

Colorazione all'ematossilina-eosina e col Mallory.

Caso 1. — L'epitelio mostra ovunque una struttura normale sia negli strati superficiali che nei profondi.

Il tessuto linfoide esaminato a piccolo ingrandimento non rivela alterazioni grossolane; spiccano con particolare evidenza alcuni centri chiari.

A maggiore ingrandimento si riscontrano le seguenti particolarità a carico dei vasi sanguigni, tanto dei capillari che di quelli di calibro maggiore. Le pareti sono rigonfie e con disegno poco netto; i limiti fra i singoli elementi citologici risultano sfumati. Tali pareti appaiono colorite in roseo, su cui risaltano i nuclei in modo più o meno deciso. Nei vasi sezionati trasversalmente è ancora più evidente un rigonfiamento omogeneo esteso a tutte le tuniche, che appaiono del colore ora detto, con alcuni elementi cellulari degenerati (figg. 4, 5, 6, 7, 8). Alla periferia del vaso si osserva talora un alone di materiale eosinofilo che tende a diffondersi nel circostante parenchima linfoide. In prossimità dei vasi così alterati si rinvencono numerose cellule eosinofile, in prevalenza di tipo polinucleare.

In seno al parenchima linfoide si scorge una diffusa reazione proliferativa istiocitaria, reazione che evolve fino alla formazione di elementi

⁽⁴³⁾ R. W. MACKENNA, *Diseases of the Skin*, London, Baillière (1945).

⁽⁴⁴⁾ J. BAADER, *Arch. f. Dermat. u. Syph.*, 149, 261 (1925).

⁽⁴⁵⁾ S. N. SOLL, *Arch. Int. Med.*, 79, 475 (1947).

citologici a più nuclei. Di tali cellule di dimensioni superiori alla norma (30-60 micron) si trova di frequente un tipo di forma irregolarmente rettangolare, con scarso citoplasma e numerosi nuclei (8-10) addensati al centro. Altro tipo è costituito da elementi rotondeggianti con nuclei alla periferia, secondo il classico schema della cellula di Langhans. Simili cellule si rinvencono del tutto isolate nel parenchima linfoide; in assenza assoluta cioè di qualsiasi struttura rassomigliabile al granuloma tubercolare, o di altri elementi di sofferenza istogena al di fuori di quelli già ricordati (figg. 9, 10, 11, 12).

Nel connettivo non sono reperibili residui fibrotici di flogosi pregresse e, oltre a un generico stato di congestione vasale, si riscontrano delle aree di edema con fibre rigonfie e lacune plasmatiche. Alla periferia di tali zone si rileva talvolta una infiltrazione eosinofila di grado moderato (figg. 1, 2, 3).

In una regione del connettivo limitrofo al parenchima linfoide si osserva una formazione nodulare, che appare di recente formazione ed è chiaramente riconoscibile nei singoli costituenti citologici. Si tratta in prevalenza di elementi istiocitari, dei quali alcuni mantengono stretti rapporti col connettivo, altri hanno evoluto verso forme indipendenti del tipo linfomonocitoide. Di particolare interesse risulta la presenza sia entro l'ambito del nodulo che nei territori limitrofi, di numerose cellule eosinofile, in prevalenza di tipo istiocitario, altre polinucleate (figg. 13, 14, 15).

Nell'ambito di un lume linfatico in prossimità del nodulo si scorrono delle cellule del reticolo-endotelio in fase di intensa proliferazione; nel connettivo circostante si trovano numerosi istiociti col protoplasma stipato di granulazioni eosinofile (figg. 16, 17, 18, 19).

Caso 2. — La tonsilla presenta gran parte delle alterazioni descritte nel caso precedente, sia pure con un grado di intensità minore.

L'epitelio è normale sia negli strati superficiali che nei profondi.

Nel tessuto linfoide è evidente lo stato di turgore dei centri chiari. A più forte ingrandimento si riscontra una intensa attività proliferativa degli elementi reticolo-istiocitari dei centri stessi, denunciata dalle frequenti figure di mitosi (figg. 21, 22). Anche in questo caso si rinven-
gono numerose cellule giganti, talune delle quali di tipo Langhans; mancano del tutto alterazioni di tipo granulomatoso.

Il reperto più notevole è costituito dai segni di sofferenza nell'ambito dei capillari e dei piccoli vasi, le cui pareti si presentano tumefatte in modo omogeneo e diffuso e assumono un colorito roseo pallido. Tale materiale eosinofilo sconfinava in taluni punti nel circostante parenchima linfoide. I nuclei delle pareti vasali appaiono in genere ben conservati e di normale tingibilità.

In prossimità dei vasi così alterati si osserva un'infiltrazione di cellule eosinofile, che in maggioranza sono chiaramente riconoscibili come polinucleati (fig. 23).

Talune zone del connettivo capsulare e trabecolare si presentano lievemente rigonfie per edema, con una discreta reazione proliferativa delle cellule avventiziali perivasali (fig. 20).

Caso 3. — Epitelio di struttura normale. Tessuto tonsillare in taluni punti alterato da un avanzato processo di sclerosi. Nelle altre zone si osserva una sensibile attività dello stroma reticolare che è orientato verso la produzione di larghi tralci fibroblastici. Non si osservano alterazioni nel connettivo sottoepiteliale, trabecolare e capsulare.

La documentazione microfotografica dei rilievi istopatologici è stata completata con l'aggiunta di illustrazioni a colori, eseguite a cura dell'Istituto Superiore di Sanità — vedi tavole 1, 2, 3, 4 —, e intese a mettere in maggiore evidenza le particolarità delle alterazioni osservate.

RIEPILOGO E DEDUZIONI ISTOLOGICHE

Nella tonsilla dei casi 1 e 2 le alterazioni osservate possono così riassumersi:

1) Rigonfiamento della parete dei piccoli vasi per imbibizione di un materiale interpretabile come plasma. Tale processo si accompagna talvolta a una degenerazione degli elementi della parete.

2) Infiltrazione eosinofila del parenchima linfoide, prevalente nelle zone dove è più evidente la vascolite emorragica.

3) Edema dei centri germinativi e di talune zone del connettivo, nel quale ultimo si originano raccolte plasmatiche. Coesiste talora un'infiltrazione eosinofila.

4) Reazione reticolo-istiocitaria di notevole grado nelle vie linfatiche, nei centri germinativi e nel restante parenchima linfoide, ove può

condurre alla formazione di cellule giganti, alcune delle quali di tipo Langhans.

5) Formazione in sede connettivale di noduli reattivi, costituiti fondamentalmente da istiociti neoformati e da eosinofili in prevalenza istioidi.

Concludendo ci troviamo dinanzi a un complesso di reperti istologici che sono da iscriversi chiaramente nel quadro dell'inflammazione iperergica.

Nella tonsilla del caso 3 il reperto di zone di sclerosi avanzata è evidentemente da riferire all'esito di processi morbosi pregressi, e la stessa genesi va con ogni verosimiglianza ammessa per le note di diffusa reazione fibroblastica. Il mancato riscontro di segni di una flogosi in atto del tipo iperergico, quale era logico attendersi in analogia coi casi precedenti, pensiamo si possa in via di probabilità attribuire alle modificate condizioni del tessuto tonsillare, espresse nella diffusa e più o meno avanzata sclerosi fibroblastica, e quindi nella povertà di vasi e di tessuto reticolare, alla cui presenza ed efficienza è subordinata la comparsa di manifestazioni reattive.

Ci è sembrato che potesse eventualmente prestarsi a raffronti praticare l'esame istologico della biopsia tonsillare in un caso di cardite reumatica evolutiva.

Paziente di anni 10, malato dall'età di 9, che presenta febbre subcontinua, cuore ingrandito con segni clinici ed elettrocardiografici di danno miocardico, artralgie vaganti cospicue, milza nei limiti, sierose indenni, leucociti 9,000, indice di Katz 40, emocultura ripetutamente negativa; tonsille di conformazione e volume normali, discretamente congeste.

Reperto istologico. — Struttura dell'epitelio normale. Nel connettivo sottoepiteliale è presente qualche modesto infiltrato plasmaticitoide. Rari esiti sclerotici nel connettivo capsulare.

Nel parenchima linfoide si osservano con spiccata frequenza emorragie a localizzazione esclusiva nei centri chiari; tali emorragie hanno carattere recente. Coesiste una vivace attività fagocitaria verso le emazie da parte degli elementi del reticolo. Manca qualsiasi segno di flogosi più o meno recente oppure in atto (figg. 24, 25, 26, 27).

CONSIDERAZIONI

Il chiaro rilievo istologico di una flogosi di tipo iperergico da noi documentato nelle tonsille in corso di eritema nodoso depone in maniera e misura decisive a favore del concetto che in condizioni « spontanee » di variata reattività alla tonsilla stessa compete il significato di un organo di shock. L'angina rossa che insorge in occasione di un processo morboso, che come l'eritema nodoso è espressione genuina di uno stato di iperergia, va cioè intesa, alla stessa guisa dei noduli cutanei, come la manifestazione clinica di una disergia tissurale.

L'entità e l'estensione delle alterazioni istogene da noi messe in evidenza sono risultate variare nei singoli soggetti da noi presi in osservazione. Escludiamo dalla discussione il caso 3, nel quale il tessuto tonsillare era in preda a una sclerosi diffusa, ciò che potrebbe spiegare a sufficienza l'assenza di note riferibili a un processo reattivo acuto. Di più, nel caso ora detto, la tonsilla venne esaminata allorchè la malattia era avviata al declino (19° giorno); non può quindi escludersi che un eventuale episodio di tipo iperergico fosse decorso in modo particolarmente fugace e che l'epoca del prelevamento non risultasse la più propizia a documentarlo.

Le differenze di grado che si rilevano confrontando fra loro i reperti dei casi 1 e 2, peraltro del tutto sovrapponibili per il tipo delle alterazioni istomorfologiche, vanno spiegate a nostro avviso, non tanto con l'epoca di prelievo del tessuto tonsillare (che presso a poco è coincisa nei due soggetti: 10° giorno nel primo, 12° giorno nel secondo), quanto verosimilmente con la maggiore evidenza di una sintomatologia clinica indicativa di esaltata reattività tissurale, espressa nel caso 1 dalla simultanea comparsa di un eritema multiforme in corrispondenza del volto.

Ci è mancata la possibilità di documentare l'eventuale reversibilità della flogosi tonsillare iperergica a distanza dalla fine della malattia, ma il rifiuto da parte delle malate di sottoporsi a una ulteriore biopsia ci ha impedito di eseguire un raffronto istomorfologico postumo.

Appare degno di interesse, oltre che utile ai fini dell'interpretazione patogenetica, prendere in esame il quadro istologico delle alterazioni tonsillari a confronto di quelle cutanee.

L'istopatologia delle efflorescenze cutanee di eritema nodoso, secondo le concordanti opinioni dei ricercatori, comprende: 1) da un lato un'intensa essudazione infiammatoria in sede dermo-ipodermica e un'infiltrazione cellulare con predominio di cellule polinucleate; 2) dall'altro una più o meno evidente alterazione dei vasi, nei quali si riscontrano rigonfiamento dell'endotelio, infiltrati parietali spesso con carattere emorragico e talora fenomeni trombotici. Da molti è stata segnalata la presenza di cellule giganti, da considerare non già l'espressione di un'infezione specifica (Thibaut), ma piuttosto di una « Wucheratrophie » [Tachau ⁽⁴⁶⁾] o di un riassorbimento di tessuto adiposo [Ganz ⁽⁴⁷⁾]. Non sono classicamente riscontrabili produzioni granulomatose specifiche. Secondo la espressione di Pautrier ⁽⁴⁸⁾ « la lesione dell'eritema nodoso non ha alcuna struttura specifica che le sia propria. Essa costituisce il prototipo della lesione infiammatoria da sensibilizzazione; nè potrebbe essere altrimenti giacchè quando è reperibile una struttura diversa non si tratta più di eritema nodoso ».

In epoca recente Gellerstedt ⁽⁴⁹⁾ ha descritto una struttura tubercoloide che considera alla stregua di un granuloma lipofago, originato dalla penetrazione di elementi istioidi nelle cellule grasse. « Noduli tubercoloidi » ossia simili nella costituzione a tubercoli ha osservato Rotnes ⁽⁹⁾. Si deve infine a Miescher ⁽¹³⁾ la descrizione di granulomi istiocitari a struttura raggiata, talora con cellule giganti, che detto autore riferisce di aver riscontrato con costanza assoluta, per cui attribuisce loro il probabile significato di lesione specifica dell'eritema nodoso.

Se attingiamo alla descrizione istologica delle lesioni cutanee di eritema nodoso che ad esempio riporta Thibaut ⁽³³⁾ troviamo elencati: le alterazioni vasali (rigonfiamento dell'endotelio, trombosi, manicotti perivasali), l'edema del connettivo, gli infiltrati di elementi mono e polinucleari con quota eosinofila più o meno dominante, le cellule giganti. Si tratta

⁽⁴⁶⁾ P. TACHAU, in W. v. JADASSOHN, *Handbuch der Haut- u. Geschlechtskrankheiten*, VI/2, 584, Berlin, Springer (1928).

⁽⁴⁷⁾ O. GANZ, *Histopathologie der Hautkrankheiten*, Bd I, S 373, Berlin, Springer (1925).

⁽⁴⁸⁾ in: *Réunion dermatologique de Strasbourg*, 8 mai (1938).

⁽⁴⁹⁾ cit. da A. WALLGREN e A. GNOSPILIUS, *Acta med. Scandinav.*, 103, 341 (1940).

degli stessi fenomeni da noi osservati nella tonsilla, ossia di un processo flogistico con note distintive, intese secondo i più come l'espressione di una reazione iperergica.

E' risaputo quanto delicata sia l'esatta valutazione istomorfologica in un campo ancora discusso quale è quello della flogosi iperergica; ma l'interpretazione dei nostri reperti non ci sembra prestarsi a eventuali contestazioni.

Riguardo agli aspetti anatomopatologici dell'allergia autori autorevoli si esprimono in materia con sufficiente chiarezza.

Così Klinge ⁽⁵⁰⁾ sostiene che: « grandi sono le difficoltà per valutare i più fini quadri tissurali dell'allergia locale, visto che non esiste un segno patognomonico per l'allergia. Una diagnosi istologica di « allergia » non può mai farsi in base al solo quadro morfologico ».

Citando da P. Klemperer ⁽⁵¹⁾: « Non è ancora stato possibile stabilire criteri che ci permettano di diagnosticare l'esistenza di uno stato allergico dal solo quadro anatomoistologico. L'allergia è un processo dinamico che comporta alterazioni strutturali le quali non possiedono in se stesse alcunchè di caratteristico. Sia la reazione vascolo-connettivale con emigrazione e proliferazione cellulare, sia la degenerazione fibrinoide del collagene non sono esclusive della flogosi allergica; soltanto la reazione eosinofila può essere considerata più strettamente specifica, ma va ricordato che tale reazione è spesso assente. Per stabilire una valutazione delle lesioni tissurali con riferimento ai fattori etio-patogenetici *il patologo deve tentare di collegare i risultati dell'indagine istomorfologica con i fatti stabiliti dal clinico* ».

Infine Redaelli ⁽⁵²⁾ afferma che « il morfologo non ha elementi a sua disposizione per definire allergica un'inflammazione. E' il clinico ed è lo sperimentatore che al rilievo dei peculiari modi di insorgenza di un episodio reattivo e del suo modo di esaurirsi potranno etichettare la reazione stessa come di tipo allergico. *Il morfologo potrà coadiuvare il clinico* nell'interpretazione dei fatti avvalendosi di qualche rilievo che

⁽⁵⁰⁾ F. KLINGE, *Allergie*, Leipzig, Thieme (1940).

⁽⁵¹⁾ P. KLEMPERER, *Pathologic-Anatomic Aspects of Allergy*, in R. A. COOKE, *Allergy in Theory and Practice*, Philadelphia, Saunders (1947).

⁽⁵²⁾ P. REDAELLI, *Rass. Clin. Scient.*, 7, 206 (1947).

(come la necrosi fibrinoide e l'eosinofilia) non potrà tuttavia essere valutato in modo assoluto ».

Nel nostro caso, sia per quanto riguarda il precedente lavoro sperimentale col dispositivo classico dell'anafilassi, sia per il lavoro presente condotto sul tema di un'affezione spontanea con peculiari caratteristiche di variata reattività, ci sembra che la disamina delle premesse e dei risultati conduca a un accordo completo fra i dati morfologici e quelli forniti dall'esperimento e dalla clinica.

Un ulteriore contributo per stabilire l'esatto significato della flogosi tonsillare da noi osservata va infine ricercato nei risultati delle già ricordate esperienze di Businco e coll., i quali con l'inoculazione di istamina nella tonsilla umana ottennero un quadro reattivo, che per definizione va inteso di carattere iperergico e che appare del tutto sovrapponibile a quello da noi descritto.

Pensiamo dunque giustificato considerare l'angina eritemato-congestizia che accompagna l'insorgenza e il decorrere dell'eritema nodoso non già come una manifestazione di infeziostà locale, ma come un fenomeno allergico-iperergico, alla stregua stessa dei noduli cutanei, e con ogni probabilità della tumefazione splenica e linfoghiandolare che che spesso l'esame clinico permette di rilevare. Allo studio delle linfopatie di osservazione non infrequente nell'eritema nodoso, e di cui non ci risulta stabilito con precisione il substrato istopatologico, pensiamo appunto di dedicare le nostre future ricerche. Il fatto che l'angina rossa in corso di eritema nodoso possa non riscontrarsi con costanza assoluta non invalida il concetto che il tessuto tonsillare sia dotato di una spiccata sensibilità reattiva; mentre è acquisito che la situazione disergica può nello stesso individuo variare da struttura a struttura, come pure che i fenomeni di variata reattività acquistano caso per caso una diversa importanza in dipendenza delle possibilità di « polarizzazione » o di « guida » al richiamo locale. Si veda ad esempio come nella febbre reumatica, per la quale va ammesso un meccanismo patogenetico che trova ampi raffronti con quello dell'eritema nodoso, le periodiche recidive possano limitarsi alle sole manifestazioni anginose in assenza di una compromissione poliarticolare evidente e viceversa.

Abbiamo riportato nei protocolli l'esame di una biopsia tonsillare praticata in un caso di cardite reumatica evolutiva, in un soggetto cioè nel quale era da presumere l'esistenza di una reattività esaltata. L'unica alterazione evidente all'indagine istologica è consistita in un reperto di emorragie intrafollicolari, con assenza completa dei segni comuni di flogosi. Non crediamo sia possibile fornire una spiegazione sicura del fenomeno; con tutte le riserve suggerite dalla singolarità dell'osservazione, avanziamo l'ipotesi possa trattarsi dell'espressione di una tossicosi capillare o meglio di un'angiofilia tissurale. Si può cioè presumere che la comparsa di emorragie entro numerosi centri chiari di entrambe le tonsille, in una condizione generica di patergia eteroallergica quale è propria del reumatismo primario, possa corrispondere a una manifestazione di iperergia locale aspecifica, analoga a quella che spiega il classico fenomeno iperemico-emorragico di Sanarelli-Shwartzman.

Il concetto e il termine di « tonsillite allergica » non risultano dunque giustificati unicamente in merito ai risultati del nostro precedente lavoro sperimentale; ma appaiono accettabili su basi più ampie col trasferimento delle nostre indagini in patologia umana, per meglio dire con la documentazione dei rapporti fra tonsilla e stati di ipersensibilità spontanea.

Di più sono stati stabiliti, oltre ai caratteri istomorfologici di questo particolare quadro morboso, anche i corrispondenti caratteri clinico-diagnostici. E' accertato cioè che una tonsillite iperergica si manifesta col classico quadro dell'angina rossa, espressa dal dolore, dalla tumefazione, dalla congestione, dalla frequente comparsa di un sottile strato traslucido di esudato catarrale a livello dell'istmo delle fauci e più propriamente delle due tonsille, e infine da un più o meno marcato risentimento dei linfonodi regionali.

Il contributo della presente ricerca segna poi un incontestabile progresso in campo istopatologico, nel senso che ci permette con maggiore dovizia di particolari e con una documentazione più ampia ed espressiva di fissare i caratteri della reazione iperergica in sede tonsillare. L'intensità di tale reazione è infatti risultata via via più evidente attraverso le fasi successive delle nostre indagini. Così, mentre nelle tonsille del cane la crisi iperergica si è sostanzialmente manifestata con congestione vasale

e imbibizione plasmatica, nella tonsilla dell'uomo con malattia da siero in atto si è costatata una reattività più vivace, con congestione e edema più intensi e con un'infiltrazione talora notevole di eosinofili. Infine in casi di eritema nodoso le alterazioni delle tonsille sono consistite, oltre che in note del tipo ora detto, in una ricca reazione istiocitaria con larga partecipazione di eosinofili.

La maggiore evidenza dei fenomeni di ipersensibilità riscontrati in condizioni di iperergia spontanea, più che spiegabile nei limiti di una diversa risposta individuale, è da presumersi dipenda da una situazione di più marcata capacità reattiva dei tessuti. Nel senso che assai più notevoli saranno le variazioni indotte nell'organismo da un lento e ricorrente processo di sensibilizzazione tossi-microbica quale è quello che sta alla base dell'eritema nodoso, paragonate con quelle che seguono transitoriamente a un trattamento serico come viene praticato nei dispositivi sperimentali in uso.

E' ovvio che una manifestazione iperergica a sede tonsillare possa, in svariate contingenze, insorgere in modo consensuale a fenomeni analoghi che si svolgono nell'ambito di altre strutture linfoidi, oltre che di apparati ed organi diversi quali la cute, l'occhio, le sierose, le articolazioni ecc. Vale a questo proposito l'esempio classico della febbre reumatica, che è sostenuta da una diffusa condizione di variata reattività tissutale, e che si inizia e decorre con alterazioni articolari e mioendocardiche, e anche tonsillopatiche, polisierositiche e oculari; e ciò a prova che ogni reazione si svolge non isolatamente ma in armonia con la solidarietà anatomico-funzionale di tutti i costituenti dell'organismo (*) Accade così che

(*) In questo stesso ordine di idee ricordiamo un dato bene acquisito alla clinica della mononucleosi infettiva, che cioè la comparsa dell'angina tonsillare non sempre precede o accompagna fin dall'inizio le manifestazioni morbose a carico dell'apparato linfoghiandolare e della crasi ematica, ma spesso volte le segue. [J. COMBY, Progrès méd., 14, 78 (1939); P. LIESSENE, Le Scalpel, 3, 105 (1940); S. J. WERLIN, V. P. DOLGOPOL e M. E. STERN, Am. J. Med. Sc., 4, 293 (1941); F. T. YOYCE, Arch. Int. Med., 7, 806 (1946); G. MARCHAL, Presse méd., suppl. 6, 72-A (1948)]. Ciò che permette di prospettare come assai verosimile l'ipotesi che anche in caso di così detta angina linfomonocitica possa trattarsi di una reazione tonsillare aspecifica. Suggestiva in questo senso l'angina rossa con spiccato edema locale di recente segnalata in tali malati da RAVENNA e SNYDER [Ann. Int. Med., 28, 861 (1948)]. Manifestazioni

anche la mucosa del cavo oro-faringeo, in particolare quella dei pilastri anteriori, del velopendolo e dell'ugola, e così pure l'intero anello di Waldeyer, possano, contemporaneamente alla tonsilla palatina, divenire la sede di un processo reattivo. Ciò è costatabile all'esame clinico di ogni angina rossa, nella quale i fenomeni flogistici costantemente sconfinano nei tessuti prossimi alle tonsille, e così pure nelle recidive di reumatismo primario acuto e cronico in soggetti tonsillectomizzati (*). Questo non è però sufficiente a far contestare che al processo tonsillare non competa una maggiore dignità anatomo-clinica nei confronti di quanto possa svolgersi nell'ambito della mucosa e delle altre strutture linfoidi del cavo oro-faringeo. Nel senso che tale processo tonsillare è caratterizzato chiaramente da una particolare intensità ed evidenza, in sicuro rapporto con le peculiari differenziazioni di struttura e di funzione che vanno riconosciute alla tonsilla stessa: citiamo l'architettura a conglomerato di follicoli, la posizione topografica di barriera, l'esposizione elettiva ai contatti di ogni natura e ai traumatismi, l'idoneità alla produzione di anticorpi, e infine la ricca irrorazione ematica [Terracol e Guerrier (⁵³)], condizione quest'ultima necessaria per stabilire un'afferenza sanguigna adeguata alla costituzione dell'organo di shock. Pensiamo dunque pienamente giustificata in campo nosografico l'adozione del termine di « tonsillite allergica ».

Un argomento di speculazione che deriva da quanto si è finora esposto verte sulla possibilità che una condizione di disergia tissurale dia

tonsillari sostenute da una reazione parallergica vanno infatti con ogni probabilità riconosciute, oltre che in corso di affezioni microbiche, anche in malattie da virus o da spirilli; l'osservazione clinica segnala di frequente accanto al risentimento articolare e adenosplenico una tonsillite eritematosa acuta nelle leptospirosi, in modo tipico nella malattia di Weil.

(*) Il fatto che il quadro d'apertura delle malattie infettive generalizzate comporti pressochè come regola la comparsa di un'angina rossa a carattere costantemente estensivo male si accorda con la teoria dell'ingresso di agenti morbosi attraverso la tonsilla. Riesce in effetti poco spiegabile perchè debbano risultare in ogni caso coinvolte entrambe le tonsille, nè mai sia dato di rilevarne la compromissione unilaterale o comunque limitata, evenienza che il concetto suddetto permette logicamente di prospettare come possibile.

(⁵³) J. TERRACOL e Y. GUERRIER, VII Congresso Società Oto-Rhino-Laryngol. Latina, 20-22 settembre 1948, Torino.

luogo a manifestazioni elettive in corrispondenza della tonsilla, ossia che una tonsillopatia iperergica possa costituire un'entità clinica a se stante. Tale questione investe il problema stesso dell'allergizzazione della tonsilla, quesito di risoluzione non agevole, ma che in campo teorico può essere impostato come segue.

L'istituirsi di una condizione di variata reattività aspecifica possiamo in termini ampi presumere sia il portato di una sensibilizzazione d'ordine generale, che consegua cioè all'incontro dell'antigene con l'intero organismo. I fattori scatenanti della reazione parallergica è d'altro lato ammissibile che possano agire con un meccanismo duplice, che cioè lo scatenamento si realizzi per via generale, oppure che consegua ad una stimolazione locale o da contatto.

La prima delle due possibilità trae prove convincenti tanto dall'esperimento come dall'osservazione clinica. Una reazione tonsillare si riscontra sia col dispositivo dell'anafilassi serica, sia in quelle condizioni morbose nelle quali, giusto il concetto della genesi iperergica di alcuni o di molti elementi del quadro clinico, si rilevano reazioni consensuali non solo tonsillari, ma anche spleniche, linfoghiandolari, articolari, intestinali, ecc.

Se una tale patogenesi non offre motivo a dubbi, non può a priori respingersi l'altra delle possibilità, per quanto risulti di interpretazione delicata e difficile a dimostrarsi. In rapporto alla sua particolare situazione topografica la tonsilla si trova esposta in modo elettivo e continuo all'azione di stimoli del tipo e del grado i più vari: il passaggio obbligato e l'eventuale ristagno di alimenti, la presenza di una flora batterica in superficie e al fondo delle cripte, la ginnastica deglutitoria, l'esposizione agli agenti traumatici e termici rappresentano altrettanti fattori capaci di esercitare una stimolazione aspecifica locale. Non risulta quindi privo di fondamento razionale il riconoscere, sia pure in via d'ipotesi, l'importanza dei momenti scatenanti d'ordine fisico, chimico o batterico, agenti su di un tessuto la cui disposizione infiammatoria sia aumentata per un precedente processo di sensibilizzazione. A una simile stimolazione da contatto è cioè verosimile attribuire quella liberazione di ormoni tissurali che sono i responsabili del complesso reattivo di tipo istaminico caratteristico dell'organo di shock.

In realtà tale questione non ha importanza decisiva per la comprensione della genesi della tonsillite allergica. E' noto infatti che la localizzazione del «tessuto di shock» è alle dipendenze delle vie d'apporto dell'allergene; una volta stabilitasi la sensibilizzazione la via seguita dallo scatenamento non ha valore determinante e la reazione si produce sempre a livello del tessuto di shock stesso [Duchaine (⁵⁴)]. Ma l'ipotesi sopra prospettata ha interesse per spiegare la frequenza delle manifestazioni disergiche in corrispondenza della tonsilla; la quale, per essere esposta all'azione di molteplici stimoli, si trova in condizioni di maggiore e più pronta reattività al confronto di altre strutture. Ad esempio per la milza e le linfoghiandole esiste una minore possibilità di stimolazioni locali e quindi è meno frequente il riscontro di una loro reazione nel senso suddetto. In questo ordine di idee potrebbe quindi parlarsi di una specificità topografica della tonsilla nella realizzazione dell'organo di shock.

Altri argomenti dedotti dalla patologia generale possono contribuire alla comprensione di tali concetti, in quanto la creazione dell'organo di shock si ricollega alla questione della polarizzazione della reattività allergica. Ricordiamo come nel campo delle manifestazioni allergico-iperergiche la comparsa della reazione in un determinato organo o apparato possa essere legata oltre che all'occasionale contatto con gli allergeni in causa, anche all'esistenza di modificazioni tissurali provocabili artificialmente con vari espedienti. Un esempio sperimentale adeguato si trova nel così detto fenomeno di Auer, che verte sulla localizzazione della flogosi iperergica al padiglione auricolare del coniglio per mezzo di una irritazione locale con xilolo. La possibilità di una limitazione della flogosi allergica a determinati organi con stimoli di natura fisica è stata dimostrata anche da Vaubel (⁵⁵), e Klinge (⁵⁰) interpreta i fenomeni ora detti ammettendo che, a seguito di modificazioni locali d'ordine chimico-fisico o circolatorio, il tessuto acquista la capacità di ancorare gli allergeni circolanti, ossia di favorirne l'incontro con gli anticorpi tissurali. E' evidente come simili concetti valgano a ulteriormente spiegare l'importanza che una stimola-

(⁵⁴) J. DUCHAINE, Bruxelles méd., 2, 112 (1948).

(⁵⁵) E. VAUBEL, Beitr. z. path. Anat. u. z. allg. Path., 89, 374 (1932).

zione fisica locale può acquistare nel determinismo di un organo di shock tonsillare (*).

Un'altra ipotesi è ancora possibile. E' noto dalla patologia sperimentale che i focolai di flogosi si comportano come zone di attrazione e di fissazione per i materiali colloidali eterogenei circolanti. Particolarmente dimostrativo è il fenomeno osservato da Chini (⁵⁶) il quale ha dimostrato che uno stato di flogosi asettica articolare può costituire un elemento di fissazione entro i tessuti articolari stessi di materiali colloidali, granulari o batterici; sicchè entro articolazioni comunque flogosate si arrestano e si fissano e ivi svolgono la loro peculiare azione patogena germi vari, sieri eterologhi, colloidi coloranti elettronegativi, sostanze granulari inerti; ne conseguono reazioni flogistiche più o meno intense, di tipo ed evoluzione diversi a seconda delle singole sostanze usate. E' stato ancora osservato da Chini che la primitiva flogosi atta a fungere da richiamatore può essere di entità assai modesta e corrispondere a una semplice modificazione della permeabilità della parete capillare.

Da quanto si è detto può immaginarsi, ripetiamo in via ipotetica, che una flogosi tonsillare di tipo iperergico venga in particolari condizioni a costituire un elemento di attrazione e di fissazione per microrganismi patogeni (streptococchi o altri); dall'impianto di tali germi potrebbe derivare la realizzazione, isolata oppure in concomitanza di determinate situazioni morbose, di una tonsillite microbica di tipo follicolare o lacunare. Ad esempio le tonsilli acute streptococciche, che possono riscontrarsi in occasione delle recidive di reumatismo primario acuto o cronico, sono comunemente accreditate come le responsabili delle recidive stesse. Ora

(*) Fra i risultati del nostro precedente lavoro potrebbe apparire in disaccordo con quanto ora si è esposto il fatto che nei cani in cui era stato tentato a mezzo di una stimolazione fisica di realizzare un richiamo alla fissazione dell'antigene nel parenchima tonsillare, non si sono ottenute reazioni tonsillari sostanzialmente diverse da quelle osservate negli animali nei quali tale accorgimento era stato tralasciato. Pensiamo che ciò sia spiegabile ammettendo come già preesistenti nella tonsilla le condizioni che favoriscono un richiamo locale, o meglio che la stimolazione fisica cui il tessuto tonsillare si trova esposto in modo continuo valga indifferentemente in tutti i soggetti di esperimento a facilitare l'ancoraggio locale dell'antigene in arrivo.

(⁵⁶) V. CHINI, *Policl. (Sez. med.)*, 7, 309 (1936); 8, 361 (1936).

si prospetta con ogni possibile riserva il quesito se una flogosi iniziale, espressione e portato di una condizione di generalizzata disergia tissurale in atteggiamento parallergico, non possa eventualmente costituire fattore valevole al richiamo e alla fissazione in sede tonsillare di germi, alla cui attività non andrebbe riconosciuta importanza nel determinismo della recidiva reumatica, sarebbe bensì da attribuire un significato causale unicamente nella etiogenesi della tonsillite microbica acuta.

Questa ipotesi, la quale può costituire argomento di speciale ricerca, riporta alla nostra attenzione il problema della tonsillectomia, che con le sue luci e le sue ombre coinvolge tanti aspetti della medicina internistica. In forza delle considerazioni esposte torniamo a ripetere come non risulti sempre agevole stabilire le precise indicazioni per un intervento demolitore. Nessun dubbio che il concetto di focalità debba pesare sull'indirizzo terapeutico. Ma è altrettanto certo che sono spesso ambigui e mal definiti i criteri, come quelli suggeriti da Worms e Le Mée⁽⁵⁷⁾ e dal «test tonsillare», che dovrebbero fornire elementi di giudizio su una tonsillopatia intesa come fattore causale di affezioni morbose a distanza. Un contributo utile in questo senso crediamo sia da ricercarsi nella pratica della biopsia tonsillare, che mediante l'esame istologico può documentare con maggiore certezza una condizione di infeziosità focale cronica, oppure dimostrare l'esistenza di una flogosi reattiva iperergica. Non va tralasciato di considerare che l'acquisita nozione di polifocalità toglie gran parte del suo valore a un intervento che non può mai presumersi univoco e radicale; e così pure va tenuta presente l'opinione di quegli autori [Hattyasy⁽⁵⁸⁾ ed altri] secondo i quali ai foci dentari andrebbe riconosciuta una priorità sui foci tonsillari.

E' indubbio che ad una sempre migliore comprensione del concetto di tonsillite allergica, il quale trae peraltro origine da dati di fatto incontrovertibili, gioverà il contributo di ulteriori ricerche e delucidazioni. Nè mancano argomenti per altre indagini, fra le quali ad esempio quella che è stata prospettata in un recente commento da Arslan⁽⁵⁹⁾: lo stu-

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

(58) D. HATTYASY, *Ztschr. f. Stomatol.*, 1, 66 (1948).

(59) M. ARSLAN, *Riv. Clin. Med. « Marginalia Dermat. »*, vol. V, F IV, 706 (1948).

dio in campo clinico oltre che istologico della tonsilla nell'asma bronchiale. E' evidente l'interesse della ricerca se limitata ai casi di asma sicuramente e prevalentemente allergico, situazione morbosa questa nella quale non è a nostra conoscenza sia mai stata presa in esame la tonsilla (*). E' in effetto possibile presumere che in una condizione di patergia allergica o parallergica quale è classicamente quella dell'asma, abbia a riuscire positivo il riscontro di una reazione tonsillare; non va comunque dimenticato che, rappresentando l'asma una classica manifestazione di ipersensibilità d'organo, non è obbligatorio che coesistano manifestazioni di disergia tissurale al di fuori dell'ambito bronchiale.

Anche se l'attuale movimento di revisione in tema di nomenclatura non permetta al termine di « tonsillite allergica » di incontrare unanime consenso, crediamo di dover considerare come acquisito che i fenomeni in eccesso di variata reattività trovano nella tonsilla una efficace espressione tanto istomorfologica come clinica.

Dobbiamo in verità riconoscere che il vasto dottrinale dell'allergia potrebbe eventualmente subire il destino di revisione, di rielaborazione e anche di superamento a cui ogni complesso e non definito capitolo della patologia è via via condannato e sottoposto nel tempo. A tal proposito è opportuno un riferimento alla così detta « Sindrome generale di adattamento » e più precisamente alle malattie dell'adattamento come vengono intese da H. Selye (⁶⁰), ossia come un risultato in eccesso delle reazioni adattative. Si tratta di un complesso di acquisizioni che la critica non ha ancora vagliato compiutamente, ma che va suscitando, particolarmente negli Stati Uniti, un notevole interesse, e che prospetta concetti i quali trovano applicazione all'interpretazione dei fenomeni classicamente intesi come disergici, ossia fondati sulla mutata reazione dell'organismo di fronte all'esposizione ripetuta verso stimoli esterni. In tale nuova dottrina si rinviene

(*) Riguardo invece al possibile rapporto fra tonsillopatie croniche e asma riflesso è noto come da alcuni sia sostenuta una relazione di interdipendenza fra i due processi morbosi. Così secondo Pratsicas [Paris méd., 39, 461 (1947)] l'asma che non trova riscontro di origine in malformazioni nasali o in controllati stati allergici troverebbe invece la sua discendenza da processi tonsillari più o meno palesi.

(⁶⁰) H. SELVE, J. Clin. Endocrinol., 11, 117 (1946); Ann. d'Endocrinol., 12, 289 (1947).

quindi l'appropriata trattazione di una serie di condizioni morbose, in modo particolare la nefrite acuta, la periarterite, la febbre reumatica nella sua duplice espressione articolare e miocardica; quelle affezioni cioè per le quali è ammessa come verosimile una genesi iperergica. E' evidente come allo stesso gruppo possa ascriversi la tonsillite allergica, intesa come una manifestazione della così detta fase di adattamento. Concetto questo che lo stesso Selye ha del resto applicato all'interpretazione di alcune tonsillopatie.

Ma al di fuori di qualsiasi orientamento dottrinale sono i dati sperimentali, unitamente a quelli istomorfologici e clinici, che forniscono gli elementi valevoli al riconoscimento e alla comprensione della tonsillite allergica, in armonia col savio precetto enunciato dalle parole di Guido Banti: « morfologia, etiologia, patogenesi sono tre anelli di una stessa catena che sarebbe errore gravissimo spezzare ».

Roma. — Istituto Superiore di Sanità - Istituto di Semeiotica medica dell'Università. Ottobre 1948.
