

Misc. B. 74/59

~~15~~

PROF. MARIO MONACELLI

---

La cute come organo a secrezione  
interna

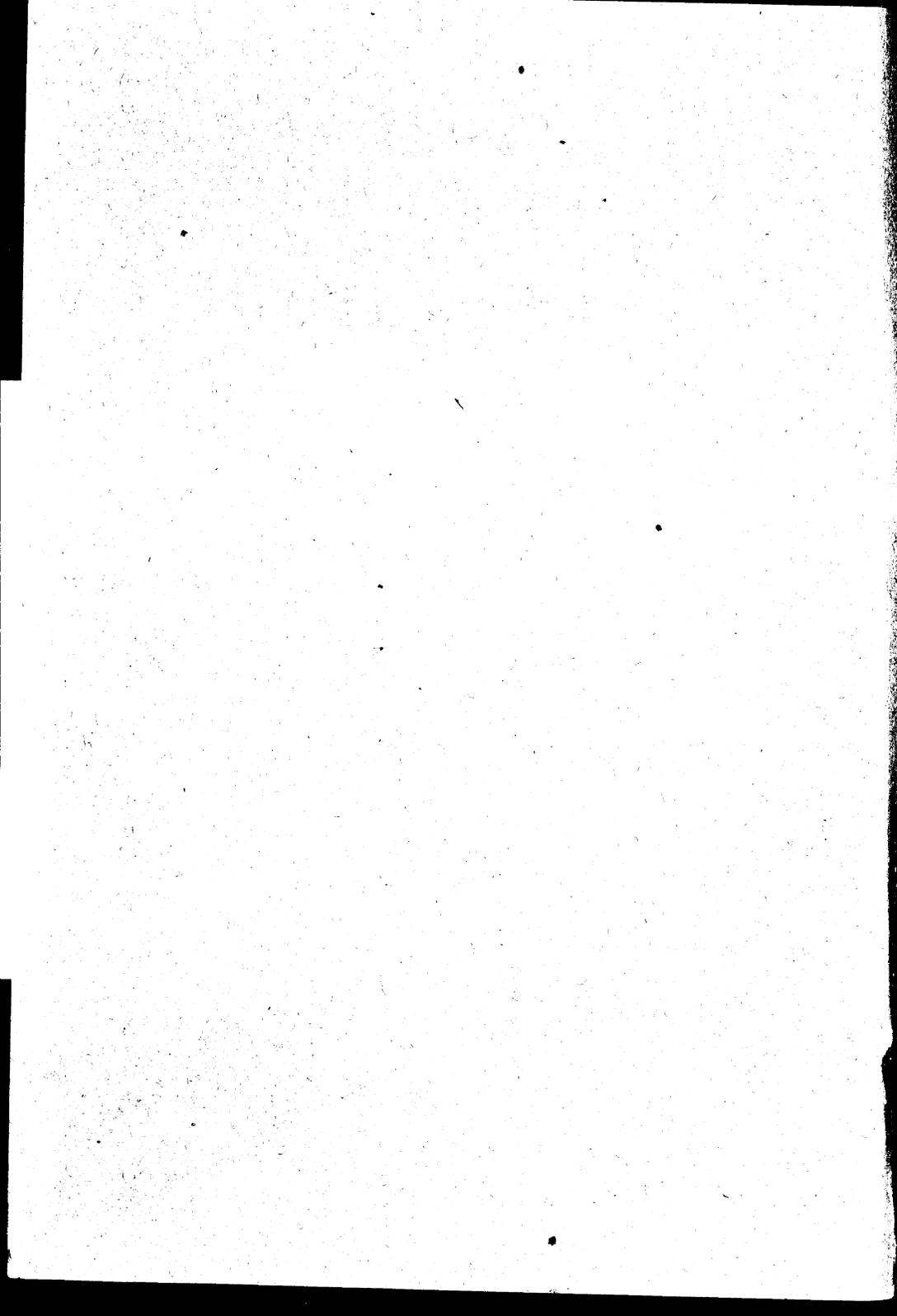


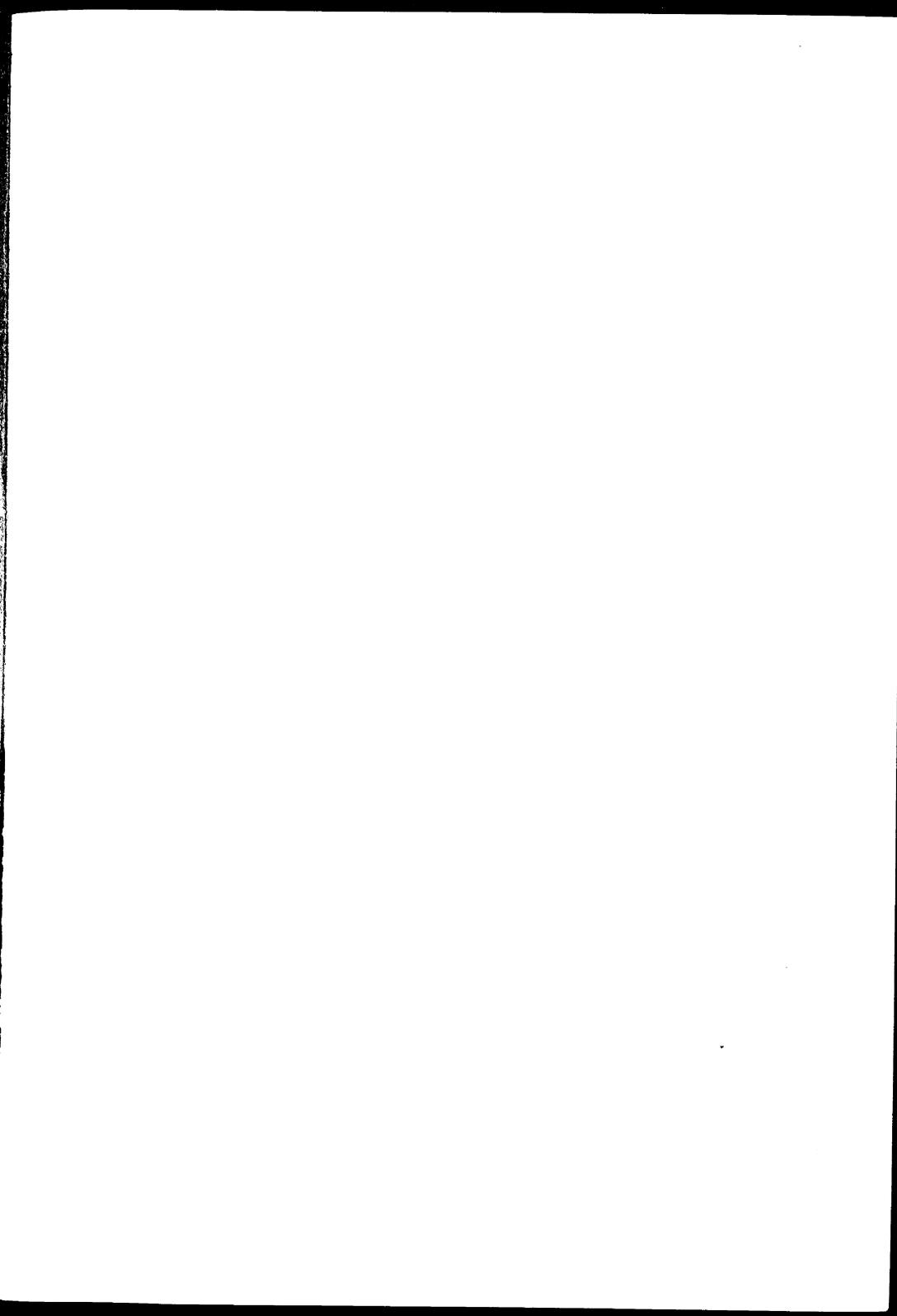
Esemplare fuori commercio per  
la distribuzione agli effetti di  
legge.

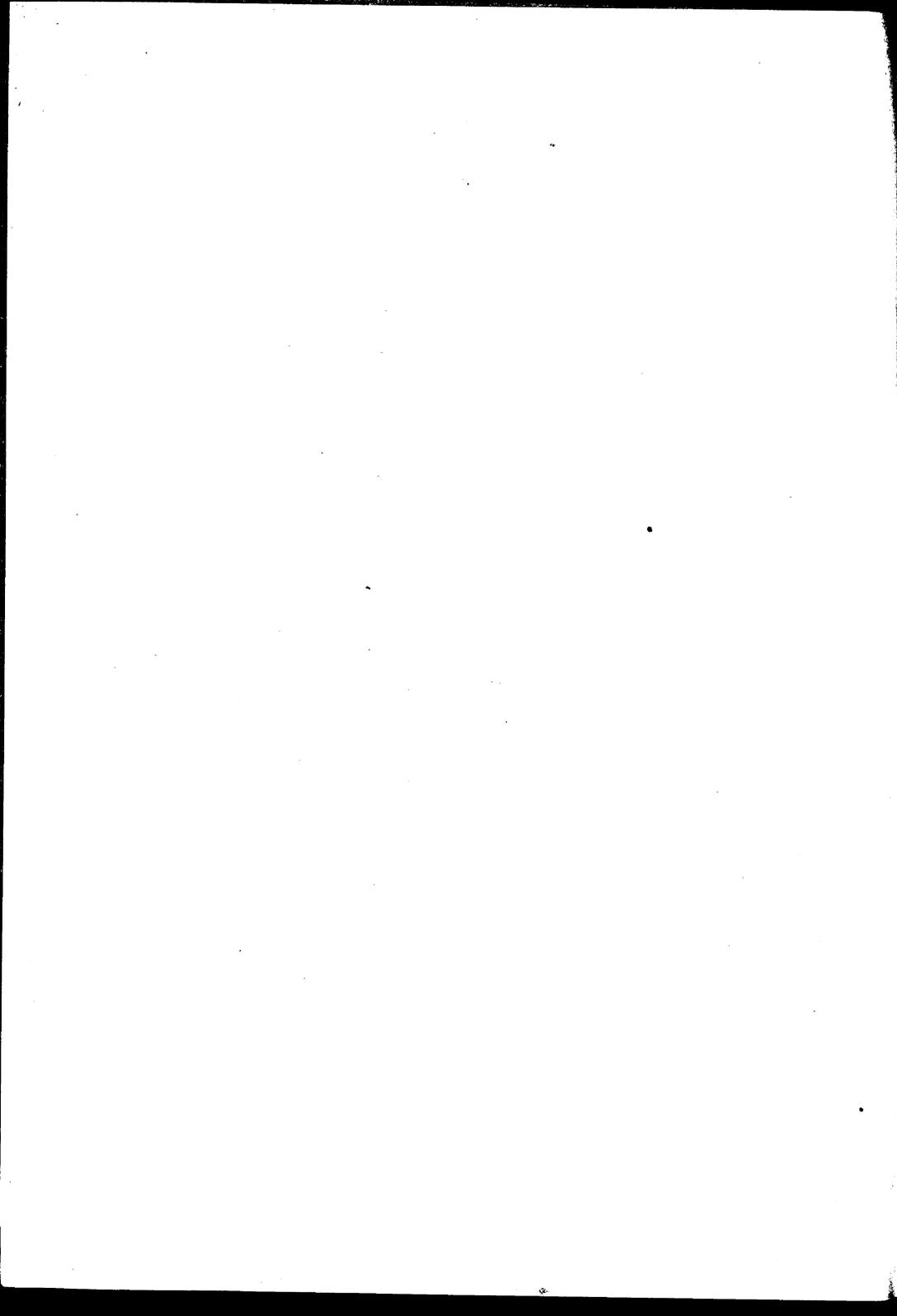
---

ESTRATTO DA "MEDICINA E BIOLOGIA", - VOL. III, 1943-XXI

---







PROF. MARIO MONACELLI

---

La cute come organo a secrezione  
interna

---

*ESTRATTO DA "MEDICINA E BIOLOGIA" - VOL. III, 1943-XXI*

---

---

ROMA - TIP. DEL SENATO DEL DOTT. G. BARDI

MARIO MONACELLI

LA CUTE COME ORGANO A SECREZIONE  
INTERNA

**Q**UANDO, più di vent'anni or sono, nel suo trattato *La dermatologia nei suoi rapporti con la medicina interna*, Bosellini, con originale visione interpretativa, sintetizzava le funzioni dell'epidermide in un meccanismo secretivo esterno a tipo olocrino, da questa concezione, che potremmo dire glandolare totalitaria dell'attività epidermica, egli era portato a porre la domanda dell'esistenza anche di una funzione secretiva interna dell'epidermide stessa.

Dopo avere elencato i fatti e le considerazioni che suggerivano tale quesito, Bosellini concludeva dicendo non essere inverosimile doversi attribuire agli strati malpighiani una secrezione interna in senso stretto, collocando così la pelle accanto a quegli organi glandolari come il pancreas, le glandole sessuali, le glandole mammarie, che hanno una funzionalità bipolare, vale a dire endocrina ed esocrina ad un tempo.

Da allora la concezione della funzione secretiva esterna della pelle, non solo nell'ambito dei suoi annessi a carattere glandolare, ma in tutta la sua superficie e in tutte le sue strutture, ha trovato ampio riconoscimento: per la funzione endocrina si può dire che nulla o ben poco si è venuto ad aggiungere a quanto, in linea d'ipotesi, era portato ad ammettere il Bosellini. In questo lungo periodo di feconde ricerche, in cui è vanto della scuola dermatologica italiana di aver contribuito con sistematiche ed ampie indagini a lumeggiare, in numerosi campi in maniera definitiva, molti dei più impor-

tanti problemi di fisiologia e fisiopatologia cutanea, la questione di una eventuale funzione endocrina della cute non è stata affrontata in maniera organica per quanto vi si siano soffermati numerosi autori.

E di questi alcuni sono stati portati, si direbbe quasi, a svalutarla aprioristicamente, altri, pur mostrandosi convinti dell'interesse che la cosa in sé può presentare, non l'hanno tenuta presente che come dato collaterale, non approfondendo di proposito la questione. Scopo della presente memoria vuole essere quello di porre il problema nella sua giusta luce, e di illustrare, nel quadro di proprie ricerche e di proprie vedute, quelle che potrebbero essere le vie per risolverlo.

Questa prima impostazione del problema è, come si vedrà, prevalentemente morfologica; ora chi scrive è convinto della insufficienza della morfologia, sia pure concepita in senso dinamico, a risolvere da sola problemi di questo genere, ma è anche convinto del risolutivo contributo che la morfologia può portare nell'ambito di questioni che sembrerebbero prevalentemente funzionali. E sarebbe a questo proposito superfluo elencare al lettore quelle strutture di cui per prima la morfologia ha segnalato la natura endocrina e di cui, soltanto in secondo tempo, l'indagine fisiologica o l'esperimento farmacologico hanno precisato gli attributi o isolato gli increti.

\* \* \*

Per riprendere la questione al punto in cui era stata impostata dal Bosellini, punto, come si è detto, sostanzialmente non diverso da quello in cui stagna tuttora, dobbiamo in primo luogo domandarci: ci sono dati che facciano ammettere con verosimiglianza che all'organo cutaneo debba attribuirsi una funzione endocrina? Se tra i postulati dell'endocrinia va considerato come fondamentale quello delle correlazioni interormoniche dobbiamo senz'altro rispondere in modo affermativo.

Sia in condizioni fisiologiche che patologiche, infatti, i legami di interdipendenza fra cute ed organi endocrini sono molteplici ed evidenti.

La melanogenesi, la produzione della cheratina e degli altri secreti cutanei, e, con particolare evidenza tra questi, del sistema pilifero, sono legati al normale o alterato ritmo di funzione delle glandole endocrine in materia troppo palese per potere essere negata. Nè quest'azione che va dagli apparati endocrini alla cute è tale da poter esser soltanto interpretata come una generica funzione trofica o regolatrice, troppo stretti e, si direbbe, specifici essendo i rapporti di interdipendenza, troppo evidenti le modalità che detti rapporti regolano.

L'influenza di alcuni increti, ad esempio di quelli sessuali, non si riflette su nessun altro organo come sulla pelle. Meno evidente è l'azione che l'organo cutaneo esercita a sua volta sulle glandole a secrezione interna, ma, a provarne l'esistenza, stanno alterazioni constatate nelle formazioni a carattere endocrino in seguito a vaste lesioni cutanee, soprattutto a tipo di ustione. La tiroide, le gonadi, ma principalmente il surrene, si presentano in casi di questo genere profondamente lesi; nel surrene si può giungere fino alla completa distruzione della sostanza corticale. Nel campo delle interdipendenze ormoniche queste lesioni del surrene in seguito ad alterazioni cutanee possono rappresentare il correlativo della pigmentazione cutanea nel morbo di Addison.

Ma se, ad affiancare l'argomento delle correlazioni ed interdipendenze ormoniche, noi ci proponiamo di vagliare altri criteri, la natura endocrina della cute non ci apparirà con altrettanta evidenza. Di primordiale importanza è a questo proposito la questione pregiudiziale che è di rito farsi in siffatti argomenti, se basti cioè che un qualunque organo o tessuto riversi nel resto dell'economia suoi prodotti catabolici che esercitino, comunque, un'attività, per potere all'organo o tessuto in questione attribuire una funzione endocrina e alle sostanze immesse in circolo la qualità di ormoni. Un principio simile, se fosse accettabile (e accettandolo ritorneremmo alla concezione di C. Bernard, ripresa dal Biedl, per cui ogni organo, ogni tessuto, ogni cellula hanno una secrezione interna) ci porterebbe senz'altro a riconoscere nella cute, per la sua struttura e la sua estensione, il più importante organo endocrino. Ma non è necessario spendere troppe parole per dimostrare come non sia sufficiente a un organo o ad una cellula il riversare nel mezzo

organico i propri metaboliti, rappresentati prevalentemente o completamente da scorie, per assurgere alla dignità di struttura a funzione endocrina, funzione ben definita nelle sue caratteristiche. Se da questo criterio eccessivamente lato, passiamo alla concezione della glandola endocrina come formazione ben definita e circoscritta, alla quale soprattutto non si riconosca altra funzione che quella dell'endocrinia, con increto noto nella sua azione e possibilmente nella sua costituzione, dobbiamo negare alla cute carattere endocrino.

La questione può venire posta in una nuova luce dalle acquisizioni recenti e in via d'interessante sviluppo su quelli che sono stati chiamati *ormoni tessutali* o più prudentemente *sostanze attive tessutali*. Si tratta di sostanze le quali, pur non essendo secrete da organi a cui sia stato riconosciuto carattere endocrino, presentano attività svariate e più o meno intense esercitantesi al di fuori della zona di produzione oltre che, e in misura maggiore, in questa.

Prevarrebbero perciò da parte delle sostanze attive tessutali regolazioni locali ma non andrebbero escluse anche quelle a distanza. Fondamentali per queste sostanze sono le loro azioni sulla muscolatura liscia e sul sistema vasale: in quest'ultimo, a differenza dei veri ormoni attivi sulla pressione (quali l'adrenalina e la vasopressina) che aumentano il tono vasale, gli ormoni tessutali agiscono prevalentemente provocando vaso-dilatazione e diminuendo di conseguenza tale tono, qualità questa fondamentale per l'istamina, uno dei più tipici rappresentanti di questo gruppo, e per il complesso dei cosiddetti ormoni circolatori o callicreine (Padutin di Frey e Kraut, sostanza DK di Werle) che agiscono sui vasi e sul cuore regolando continuamente la velocità di circolo, la distribuzione del sangue ed in genere tutti i fenomeni circolatori.

La dottrina degli ormoni tessutali è recente e tuttora frammentaria e in via di sviluppo: è prevalentemente ai farmacologi che dobbiamo le più precise conoscenze in questo campo. E ciò, come di recente scrive Erspamer (\*), sia per la metodica di dimostrazione e titolazione di queste sostanze che è essenzialmente farmacologica, sia

(\*) Per maggiori notizie su l'argomento rimando a V. ERSPAMER, *Attuali aspetti farmacologici delle sostanze attive tessutali*, « Atti del 1° Convegno della Soc. It. di Farmacologia », in corso di stampa; per gentile concessione dell'Autore.

per il dimostrato intervento degli ormoni tessutali in veri processi farmacologici in cui essi si interpongono a guisa di condizionatori tra organismo e certi farmaci, sia per la possibilità infine che gli ormoni tessutali presentano di venire utilizzati in terapia come veri e propri medicamenti da ascrivere al gruppo dei cosiddetti auto-farmaci (Dale). Lo studio del contenuto nei tessuti di queste sostanze attive è stato pertanto giustamente da Feldberg e da Schild definito come « farmacologia tessutale ».

Si è detto come il gruppo delle sostanze di questo tipo debba considerarsi ancora come provvisorio, e come sia possibile che nuove ne vengano ad aggiungersi a quelle già note, e come, d'altra parte, qualche sostanza attualmente inclusa in questa classe possa, in seguito, per più approfondita conoscenza, essere aggregata agli ormoni veri e propri. Oggi come oggi agli ormoni tessutali si ascrivono oltre alla istamina e alle callicreine già ricordate, i composti adenosinici, depressan, vagotonina, enteramina, prostaglandina, linfoglanglina e alcune altre sostanze di cui è tuttora in corso lo studio. Un gruppo a parte sarebbe costituito dalle sostanze attive tessutali che a differenza di quelle fin qui elencate e contrariamente a quello che si riteneva tipico per questo genere di ormoni, avrebbero azione ipertensiva invece che ipotensiva. Tali sarebbero la sostanza ipertensiva aspecifica di Collip, l'uroipertensina, e soprattutto la renina, sostanza attiva estratta dalla corticale del rene e alla quale si tende ad assegnare in maniera sempre più concreta una parte decisiva nella patogenesi della ipertensione nefrogena. L'esistenza di questo gruppo di sostanze ad azione ipertensiva, se viene ad annullare il carattere distintivo che Dale aveva creduto di poter fissare fra veri ormoni endocrini ad azione ipertensiva ed ormoni tessutali ipotensivi, non smentisce la prevalenza da parte di queste sostanze, e specialmente da parte di quelle più completamente studiate, dell'azione ipotensiva. Nella cute e più propriamente nell'epidermide si liberano certamente di continuo, con ritmo accelerato in determinate evenienze, delle sostanze ad azione vasodilatatrice.

Il meccanismo della reazione cutanea normale e patologica, vale a dire della modalità con cui la compagine cellulare epidermica risponde ad ogni eccitazione, sia fisiologica che patologica, ad ogni

stimolo, sia interno che esterno, si impernia essenzialmente su una vasodilatazione. La reazione triplice di Lewis, costituita da dilatazione dell'ansa capillare e delle più prossime arteriole, a cui si associa un aumento di permeabilità dell'endotelio capillare, è stata dal Lewis e dalla sua scuola attribuita alla liberazione di una sostanza capillaripeta, ad azione istamino-simile, che si è chiamata sostanza H. Sostanza che studi più recenti tendono a identificare senz'altro con l'istamina, dato che si è riusciti a dimostrare liberazione di questa in seguito a stimoli meccanici, termici, elettrici della cute. Tutta una serie di sostanze chimiche, inoltre, secondo sistematiche e recentissime indagini di Haas (\*) influenzerebbero il contenuto istaminico delle cute; queste sostanze sarebbero specialmente rappresentate da quelle che danneggiano il nucleo, la liberazione istaminica verrebbe invece a mancare quando si esperimenti con veleni protoplasmatici.

Ci riserviamo ritornare sul significato che la dimostrata presenza nella cute di sostanze capillaripete, già supposte dal Lewis per spiegare la sua reazione triplice, può avere nel quadro dell'argomento che ci interessa.

Passando dal campo funzionale a quello morfologico, base fondamentale al concetto di una glandola endocrina cutanea è costituita dalla dottrina degli organi epiteliati endocrini diffusi. In maniera che si potrebbe definire parallela a quella con cui si è fissata l'esistenza degli ormoni tessutali, stabilendone i caratteri distintivi nei confronti degli ormoni più propriamente detti, si è, da parte di morfologi, illustrata la concezione, secondo la quale la funzione epiteliale a carattere endocrino non si limita a quelli che conosciamo come organi endocrini compatti, dalla tipica struttura, ma si estende con determinate modalità anche ad altri epiteli. È soprattutto agli epiteli di rivestimento del tubo intestinale e dei suoi annessi che si è in questo campo rivolta l'attenzione dei ricercatori; a uno scienziato italiano, Ciaccio, dobbiamo fondamentali osservazioni che risalgono al 1906 (\*\*\*) sull'esistenza nella mucosa

(\*) HAAS H. T. A., *Ueber die Beeinflussung des Histamingehaltes der Haut durch Reizstoffe.* « Naunyn-Schmiedebergs Arch. », 197, 161, (1941).

(\*\*) CIACCIO C., *Sur une nouvelle espèce cellulaire dans les glandes de Lieberkühn.* « C. R. Soc. Biol. », 60, 76 (1906).

intestinale di uno speciale tipo di cellule di cui, in certo senso, lo stesso Ciaccio indicò fin da allora la funzione endocrina. Concetto questo, della endocrinia di questi elementi, che furono detti enterocromaffini o cellule gialle, che fu poi ripreso e sviluppato più tardi dal Masson (\*) e che costituisce oggi una delle pietre angolari della dottrina degli organi endocrini diffusi.

A questa dottrina, dal punto di vista morfologico inquadrata e illustrata specialmente dal Feyrter (\*\*), non sono recentemente mancati apporti da parte di scienze biologiche sorelle, quali la fisiologia e la farmacologia, apporti che sono venuti a confermare quanto la pura morfologia aveva lasciato presagire.

Abbiamo detto come la concezione e la documentazione della endocrinia epiteliale diffusa riposi specialmente su osservazioni fatte sul tubo gastroenterico e su i suoi annessi. Vediamo più partitamente quale sia l'attuale stato delle conoscenze in questo settore.

Le osservazioni più interessanti ed in certo senso fondamentali sono state fatte sul pancreas. Nell'epitelio che riveste i dotti escretori di quest'organo sono state descritte accanto alle comuni cellule mucose cilindriche, a funzione secernente esocrina, delle cellule chiare, di forma irregolarmente triangolare, con un nucleo non ricco di cromatina, corpo cellulare piuttosto ampio e quasi scolorato, o più ristretto e nettamente eosinofilo. Caratteristica fondamentale di questi elementi cellulari è quella di essere situati nella parte bassa del rivestimento epiteliale, vale a dire più verso la tunica propria connettivale della mucosa che non verso il lume glandolare; di norma, infatti, il lume stesso non viene raggiunto dal corpo della cellula chiara che, data la sua forma triangolare, si viene a trovare tra due cellule epiteliali del comune tipo che divarica nella loro parte profonda, mentre la base della cellula chiara riposa sulla trama connettivale della tunica propria. Cellule di questo tipo si possono osservare isolate come raggruppate in due

(\*) MASSON P., *La glande endocrine de l'intestin chez l'homme*. « C. R. Acad. Scien. », 158-59, (1911).

(\*\*) FEYRTER F., *Ueber diffuse endokrine epiteliale Organe*. J. G. Barth 1938, e precedenti e successivi contributi dello stesso Autore.

o più elementi; in quest'ultima evenienza il raggruppamento cellulare che si viene a formare tende a protrudere verso la tunica propria, sino, talvolta, a dare delle vere e proprie gemmazioni di fasci o di reti cellulari, con un meccanismo che Feyrter ha definito *Endophytic* e Masson (per modalità alquanto diverse e su le quali ritorneremo) *bourgeonnement*. Queste formazioni endofitiche costituiscono degli aggregati cellulari che dal punto di vista morfologico e tintoriale presentano la più stretta analogia con le vere e proprie isole di Langerhans, le quali sono, d'altra parte, anche esse da ricondurre a gemmazioni cellulari, originatesi però non dai dotti escretori, ma dall'epitelio dei cul di sacco glandolari pancreatici. Il morfologo è perciò, in base a queste constatazioni, portato ad ammettere che il pancreas come glandola a secrezione interna rappresenti un organo endocrino diffuso in cui la funzione endocrina si estrinsechi in una duplice struttura e cioè nell'organo insulare di Langerhans e inoltre nel sistema delle cellule chiare (o secondo organo insulare, o organo insulare dei dotti).

La dottrina degli organi epiteliali endocrini diffusi ha nel pancreas un paradigma di speciale interesse e particolarmente dimostrativo perchè in questa glandola già la parte classicamente endocrina ha una configurazione che si distacca alquanto dai comuni tessuti endocrini di tipo compatto e rappresenta, anzi, qualche cosa di intermedio tra questi e quelli a tipo diffuso, come se ne hanno nel pancreas stesso (secondo organo insulare) o in altri distretti epiteliali.

Ho già ricordato come anche nella mucosa del tubo intestinale siano stati descritti degli elementi di speciale morfologia, le cosiddette cellule enterocromaffini di Ciaccio, o cellule gialle di Schmidt. Si tratta, dal punto di vista morfologico, di elementi che ricordano assai da vicino le cellule chiare dei dotti pancreatici; anche queste si trovano diffuse tra le comuni cellule epiteliali con tendenza a risiedere piuttosto verso la base d'impianto di queste sulla tunica propria che non verso il lume dell'intestino o dei suoi annessi glandolari. Dal punto di vista istochimico e tintoriale queste cellule presentano una serie di interessanti particolarità su le quali molto si sono soffermati i ricercatori. Esse riducono la soluzione di nitrato di argento ammoniacale di Fontana, dopo la fissazione in

formolo (e da qui la dominazione di argentaffini), prendono una netta colorazione gialla in soluzioni cromatiche (cromaffinità o cromoreazione di Henle), presentano fluorescenza alla luce di Wood, contengono un numero vario di granuli che danno una diazoreazione positiva. Queste caratteristiche si ritrovano tutte nella cellula enterocromaffine tipica, ma, come soprattutto Erspamer (\*) ha dimostrato, questo elemento non è che uno dei tipi cellulari che costituiscono il sistema entero-cromaffine. Dal punto di vista morfologico e istochimico queste diverse varietà cellulari sono congiunte fra loro da tutta una serie di stadi di passaggio da pre-sumersi legati a fasi diverse di un processo di secrezione. Erspamer distingue nel suo schema una cellula preenterocromaffine chiara non argentofila, una cellula preenterocromaffine argentofila, una cellula enterocromaffine tipica con le proprietà già ricordate e sopra tutto con la presenza dei caratteristici granuli, e, infine, una cellula enterocromaffine vuota da considerarsi uno stadio terminale del ciclo.

Si è detto come la morfologia di queste cellule sia strettamente analoga a quella dell'organo insulare dei dotti pancreatici; un'altra fondamentale affinità è costituita dalla tendenza presente anche in queste cellule, soprattutto in particolari condizioni patologiche, alla gemmazione. È infatti ad un processo endofitico, che ha come suo punto di partenza questi elementi cellulari, che si devono quelle speciali produzioni a tipo di iperplasia nodulare che Masson (\*\*) ha descritto nell'intestino, e specialmente nell'appendice, col nome di carcinoidi.

Anche per questo dato di fatto il morfologo è portato ad attribuire un significato endocrino a questi elementi, ed ho più sopra ricordato come già Ciaccio e poi Masson si siano orientati in questo senso. Conferme maggiormente documentate a questa dottrina hanno in tempi più recenti portato specialmente Erös (\*\*\*) e Feyrter (loc. cit.),

(\*) ERSPAMER V., *Il sistema enterocromaffine ed i suoi rapporti con il sistema insulare.* « Ztschr. für Anat u. Entwickl. », 109, 4 (1939).

(\*\*) MASSON P., *Carcinoids (argentaffin-cell tumors) and nerve hyperplasia of the appendicular mucosa.* « Amer. J. Path. », 3 (1928).

(\*\*\*) ERÖS G., *Ueber die Bedeutung der argentaffinen Zellen.* « Frankf. Z. Path. », 40, 155 (1931).

ma evidentemente non erano sufficienti criteri morfologici e istochimici a risolvere una impostazione biologica così originale. Che se è vero che le cellule di Ciaccio hanno in comune con gli epitelii di alcune ghiandole endocrine, *sensu strictiori*, alcune caratteristiche, quali la fluorescenza e l'argento-cromaffinità, è anche vero che simili proprietà si hanno anche in tessuti diversi da epitelii endocrini, e, per lo meno per quanto riguarda gli ultimi due mezzi di ricerca, non significano sostanzialmente che la presenza negli elementi in esame di sostanze riducenti.

Feyrter, nel corso di ricerche intraprese sull'azione biologica del succo cellulare ottenuto da carcinoidi intestinali, aveva creduto di poter constatare da parte del succo stesso un'azione adrenalino-simile sulla pressione sanguigna.

Un chiarimento definitivo la questione doveva ricevere però dagli studi di Vialli ed Erspamer. Questi autori, dopo aver contribuito alla migliore conoscenza istochimica del sistema cellulare enterocromaffine, hanno rivolto le loro osservazioni ad estratti in alcool ed in acetone di mucosa del tubo gastroenterico di coniglio, prelevata in zone particolarmente ricche di cellule cromaffini. In questi estratti essi poterono dimostrare le stesse reazioni chimiche coloranti proprie delle cellule enterocromaffini, reazioni da attribuire a un derivato polifenolico. Questa sostanza (che è probabilmente contenuta nei noti granuli delle cellule di Ciaccio) ha ricevuto da Vialli ed Erspamer il nome di enteramina ed è stata sopra tutto da Erspamer studiata a fondo dal punto di vista della sua azione biologica (\*). Le sono state così riconosciute delle attività molteplici e, tra queste, di speciale rilievo un'azione eccitante sull'intestino tenue atropinizzato e sull'utero di ratti e topi e un effetto ipotensivo sulla pressione sanguigna del coniglio pure atropinizzato: attività che nel quadro delle anime biogene fanno attribuire all'enteramina le caratteristiche di un ormone tessutale e alle cellule enterocromaffini un'attività endocrina.

Quanto gli studi fin qui riportati hanno posto in evidenza per il pancreas e per la mucosa del tubo gastroenterico, e, in sede inter-

(\*) ERSPAMER V., *Pharmakologische Studien ueber Enteramin*. « Naunyn-Schmiedebergs Arch. », 196, 4 (1940).

media tra queste localizzazioni, nella *papilla duodeni*, è stato anche dimostrato per altri epitelii di provenienza entodermica e fra questi per la cistifellea e per la mucosa degli organi sessuali interni femminili. Di speciale interesse è però per noi la constatazione che si è fatta di elementi cellulari del tipo endocrino diffuso anche nello ambito di formazioni epiteliali stratificate, sempre di origine entodermica, come, ad esempio, nelle zone di epitelio pavimentoso che Priesel (\*) ha descritto nei dotti pancreatici soprattutto di persone di età avanzata, e che sono stati interpretati come una speciale insolita forma di sviluppo del già ricordato apparato insulare dei dotti escretori.

Si presenta logicamente a questo punto la questione dell'eventuale appartenenza a questo gruppo di strutture endocrine anche del più diffuso organo epiteliale stratificato, vale a dire della cute. Feyrter ammette senz'altro che si debba rispondere affermativamente a questa domanda e chiarisce il suo concetto nel modo che vale la pena di riportare alquanto ampiamente, per poter discutere quelli che a chi scrive appaiono essere i punti deboli di questa parte della dottrina di Feyrter della endocrinia diffusa.

Secondo Feyrter lo speciale tipo cellulare che nella mucosa dei dotti pancreatici e dell'intestino si presenta in forma di elementi isolati o riuniti in piccoli gruppi, nell'ambito dell'organo cutaneo è invece rappresentato da un complesso cellulare uniformemente diffuso, vale a dire dallo strato basale. Quello che nel pancreas si ha soltanto nei menzionati casi patologici, quando cioè si forma un epitelio pavimentoso stratificato come tipo di sviluppo insolito dell'organo endocrino dei dotti, costituisce invece nell'epidermide un dato normale rappresentato dallo stretto concatenamento bio-morfologico dello strato basale con i soprastanti strati di cellule spinose. L'epidermide sarebbe perciò nella totalità dei suoi strati e nella sua integrale struttura un organo endocrino da considerare diffuso e compatto ad un tempo; l'epitelio esocrino si ritrova nell'organo epidermico soltanto sotto forma delle glandole sudoripare, che appaiono respinte dalla superficie verso la profondità.

(\*) PRIESEL A., *Beiträge zur Pathologie der Bauchspeicheldrüse* - Frankf. Z. Path., 26, 453 (1922).

Non è necessario spendere molte parole per mettere in evidenza l'inesattezza di questo concetto, secondo il quale alle sole glandole a gomito andrebbe riconosciuta una funzione esocrina, concetto troppo in contrasto con la nozione, ormai universalmente accettata, dalla funzione secretiva esterna, non dei soli annessi cutanei, ma della epidermide *in toto*, funzione come già si è detto di tipo olocrino.

Ma su un altro punto si è portati a dissentire dal Feyrter e cioè sulla sua concezione, potremmo dire, massiva della endocrinia epidermica, troppo dissonante dalla intera dottrina degli organi epiteliali endocrini diffusi. Come abbiamo veduto, negli epiteli di origine entodermica, speciali funzioni, a tipo di secrezione interna, sono state attribuite a cellule dalle particolari caratteristiche morfologiche, tintoriali, biologiche, distribuite, isolatamente o in piccoli gruppi, nella compagine degli epiteli stessi: per la epidermide, basandosi su un'asserzione di analogia, si verrebbe, invece, ad ammettere l'esistenza di uno stato di fatto fondamentalmente diverso. Più consona alla dottrina stessa dell'endocrinia diffusa appare, invece, l'ammettere, sia pure, in un primo momento, a solo titolo di ipotesi di lavoro, che si trovino anche nell'epidermide delle speciali cellule destinate a queste particolari funzioni, e che siano perciò da tenere distinte dalle comuni cellule malpighiane da cui, nelle loro diverse fasi di trasformazione morfologica, è in massima parte composta la tessitura epiteliale del rivestimento cutaneo.

E dico in massima parte, perchè effettivamente è noto, a chi abbia cognizione dell'istobiologia cutanea, esservi nell'epidermide elementi cellulari da tenere distinti dai malpighiani, elementi sulla cui natura e sul cui significato molto si è discusso e si discute. Sono stati questi elementi diversamente denominati e interpretati dai numerosissimi autori che ne hanno fatto oggetto di studio; possono, comunque, essere riportati a due tipi fondamentali: cellule dendritiche e cellule di Langerhans.

Le prime si presentano come elementi a forma generalmente stellata, situati tra le cellule basali (o immediatamente al di sopra di queste) e da cui, come dalle soprastanti cellule dello strato spinoso, si differenziano in primo luogo per la mancanza della fibrillazione

epidermica propria delle cellule malpighiane. Altro carattere fondamentale delle cellule dendritiche è il loro contenuto, abitualmente assai ricco, di granuli di melanina; oltre a questa spontanea impregnazione di pigmento, che rende generalmente facile il ricomoscimento delle cellule dendritiche anche in sezioni non colorate, sono soprattutto due metodi di colorazione che servono a metterle bene in evidenza: il primo basato su un processo riduttivo e cioè sul trattamento delle sezioni con nitrato d'argento, con cui viene messo in particolare risalto il pigmento anche se scarso; il secondo dovuto invece a un processo ossidativo, se si vuole ammettere con Bloch che la sua classica dopa-reazione, sempre positiva in queste cellule, sia legata alla presenza di una ossidasi specifica per la diossifenilalanina. Evidenti, anche in base al loro comportamento tintoriale, sono i rapporti di queste cellule con la melanogenesi cutanea, rapporti che hanno valso loro anche il nome di melanoblasti epidermici.

Le cellule di Langerhans, pure avendo anch'esse forma stellata, vanno tenute distinte come sede e come comportamento tintoriale delle cellule dendritiche.

Risiedono, infatti, nella parte alta del malpighiano e soltanto assai raramente nello strato basale (?), non contengono pigmento, si comportano negativamente nei confronti della dopa-reazione, hanno affinità tintoriale per il cloruro d'oro, invece che per il nitrato d'argento.

Si tratta, come è facile notare, di criteri differenziali netti che appena sembrano permettere la confusione che molti autori hanno fatto e fanno tra l'uno e l'altro tipo cellulare. Meno chiare sono le cose quando si vogliano tenere distinte cellule dendritiche e cellule di Langerhans in base alla loro istogenesi e ai loro attributi funzionali. Sicurezza in questo campo sarebbe data soltanto dalla conoscenza del significato morfo-dinamico e della precisa funzione di questi elementi. Ora, sia per gli uni che per gli altri, molteplici sono le interpretazioni e le teorie.

Delle cellule dendritiche abbiamo visto esser chiari i rapporti col pigmento; l'accordo dei ricercatori può considerarsi univoco sul carattere melanoblastico, e cioè di produttori e non solo di portatori di pigmento da attribuire a questi elementi. Ma in quali

rapporti genetici essi stanno con le contigue cellule basali? E il pigmento si forma esclusivamente in essi?

È specialmente alle ricerche di Bruno Bloch e dei suoi allievi che dobbiamo l'indicazione degli stretti rapporti esistenti tra le reazioni pigmentarie della pelle e l'attività della cellula dendritica; queste ricerche mettevano però in una luce che non è stata e non è da tutti accettata, la questione dei rapporti funzionali tra il melanocita dendritico e le cellule malpighiane. Con la sua dopa-reazione, che dovrebbe in un certo senso riprodurre il normale meccanismo della melanogenesi (partendo però dalla ammissione ipotetica che il propigmento sia rappresentato dalla diossifenilalanina) Bloch dimostrò la presenza di un fermento ossidativo specifico, dopa-ossidasi, sia nelle cellule dendritiche che in quelle basali.

Secondo questa dottrina, logicamente, anche se Bloch non l'afferma in maniera precisa, è da ammettere che la pigmentazione delle cellule malpighiane si confonda con la melanogenesi della cellula dendritica; questa non sarebbe perciò che la forma attiva delle comuni cellule epidermiche. L'emissione di prolungamenti dendritici e l'arricchimento della cellula in fermento melanogeno, con conseguente accentuazione della dopa-reazione, sarebbero l'espressione della attivazione della cellula epidermica.

Contro la concezione unitaria del Bloch stanno specialmente le ricerche di Masson. Servendosi di speciali metodi di impregnazione che permettono una precisa messa in evidenza della melanina cutanea, questo autore ha descritto nella pelle umana un intreccio di melanociti dendritici i cui prolungamenti, ramificandosi tra le cellule basali, vanno ad applicarsi al polo superiore di queste, deponendovi le granulazioni di pigmento. Si originano così le caratteristiche calotte pigmentarie sopranucleari delle cellule basali, la cui melanina sarebbe, perciò, di origine esogena. Per Masson, dunque, con una concezione che appare molto più aderente ai dati della isto-biologia cutanea, cellula dendritica e cellula malpighiana rappresenterebbero due forme cellulari di origine e di significato funzionale nettamente diversi, e la melanogenesi spetterebbe alla sola cellula dendritica. Dottrina che riprende concezioni già formulate nel secolo scorso da Kölliker ed Ehrmann, e si riannoda a più recenti ricerche di Borrel e Pautrier. Secondo

questi autori il melanocita dendritico, considerato appunto come indipendente dagli elementi malpighiani, sarebbe l'elemento costitutivo di una rete cellulare a sede epidermica che prenderebbe stretti rapporti di contiguità con gli elementi del sistema reticolo-endoteliale a sede dermica. Nel suo complesso, questo intreccio cellulare, o rete trofomelanica, rappresenterebbe una via di circolazione tra derma ed epidermide, e le cellule dendritiche vi avrebbero funzione ambocettrice, comunicando da una parte col corpo mucoso malpighiano, e dall'altra con gli elementi dermici di pertinenza del sistema reticolo-istiocitario. Questa via cellulare di circolazione avrebbe importanza soprattutto per le sostanze cromogenee e il pigmento melanico, per i lipidi, per i derivati emoderinici.

Volendo riassumere le conoscenze attuali sulla cellula dendritica, si può asserire trattarsi di elemento che, per morfologia e funzione, va tenuto distinto dalla cellula malpighiana; funzionalmente il carattere predominante e distintivo della cellula dendritica è dato dai suoi stretti rapporti con la pigmentogenesi.

Ho già detto come dalla cellula dendritica si differenzi per sede e per affinità tintoriali la cellula di Langerhans propriamente detta, che si osserva in strati epidermici più superficiali e si distingue per la sua auroaffinità, mentre è priva di melanina e dà dopa-reazione negativa. Sono sufficienti questi caratteri differenziali per tenere distinti questi due tipi cellulari? In base a ricerche condotte non soltanto con le colorazioni ai sali d'oro e d'argento e con la dopa-reazione ma anche con le comuni colorazioni istologiche, Masson risponde negativamente, vale a dire ammettendo che si tratti degli stessi elementi colti in momenti differenti della loro evoluzione fisiologica. Le conclusioni di Masson riposano soprattutto sull'osservazione da lui fatta di elementi cellulari a tipo intermedio che per sede e per affinità tintoriali rappresentano forme di passaggio tra la cellula dendritica e la cellula di Langerhans. Verrebbe così a cadere la primitiva interpretazione di queste ultime come elementi nervosi, la stessa affinità per il cloruro d'oro sarebbe soltanto espressione di un forte potere riduttore proprio a questi elementi.

E così come la cellula basale, attraverso le note successive fasi di trasformazione, tanto fondamentalmente diverse l'una dall'altra,

giunge sino alla sua forma finale di lamella cornea, così la cellula dendritica, nel subire la stessa migrazione passiva verso la superficie, cambia anch'essa di proprietà fisiologiche e istochimiche sino a divenire la cellula di Langerhans. Cellula dendritica e cellula di Langerhans non vanno perciò identificate, o confuse, l'una con l'altra come da alcuni si è fatto (così come una cellula dello strato basale non va identificata con una dello strato granuloso), ma, con Masson, devono venir interpretate come le rappresentanti estreme di un'unica varietà cellulare; a giustificare la notevole differenziazione soprattutto istochimica tra un elemento e l'altro (non maggiore, del resto, di quello che corre tra i già ricordati elementi dello strato basale e dello strato granuloso, pure appartenenti a un'unico tipo di derivazione cellulare) basti il ricordare la fondamentale modificazione di ambiente, soprattutto nel senso fisico-chimico, che accompagna l'epidermide nella sua evoluzione fisiologica verso la superficie.

Esiste dunque nell'epidermide una varietà di cellule da considerare per aspetto e funzione distinte dalle cellule malpighiane, cellule che in determinate condizioni si presentano cariche di granuli (costituiti in gran parte da pigmento ma anche da altre sostanze prevalentemente lipidiche) da interpretare logicamente come prodotti di secrezione e che come tali vengono distribuiti agli elementi cellulari circostanti, sia epidermici che dermici. Verso il derma, attraverso le propaggini ultime del sistema reticolo istiocitario, questi elementi prendono connessione coi periteli e con gli endoteli vasali. Se si considera anche la sede prevalente di questi elementi che, come cellule dendritiche, prediligono gli strati epidermici più profondi, risulta evidente la analogia con le cellule a tipo endocrino diffuso, del tubo gastro-enterico e dei suoi annessi.

Ancora un'analogia è data dalla tendenza endofitica di questi elementi, a cui deve attribuirsi la possibilità di dare formazioni che, *mutatis mutandis*, possono farsi corrispondere ai carcinoidi, a punto di partenza dalle cellule enterocromaffini. Queste formazioni sono rappresentate dai nevi o, per maggior precisione, da una varietà di questi. Nevi infatti sono, in senso lato, tutte le malformazioni, in eccesso o in difetto, delle singole strutture costituenti l'organo cutaneo. Ma uno speciale tipo di nevo, quello cellulare, o molle,

o nevo « a cellule neviche », rappresenta una displasia di tipo speciale, costituita da elementi non riconducibili con sicurezza a nessuno dei costituenti classicamente noti della tessitura cutanea. Si è discusso su l'istogenesi di questi elementi che si è voluto, volta a volta, far derivare da cellule connettivali, da endoteli, da periteli. La teoria maggiormente e più a lungo accettata, da Unna o in poi, è quella, secondo cui le cellule neviche sono da considerare di derivazione epiteliale; esse possono avere rapporti diretti con l'epidermide, ovvero apparire come « sgocciolate » o « segregate » da questa, formando dei nidi cellulari che, più fitti e compatti negli strati superficiali del derma, vanno diradandosi tra le fibre connettivali a mano che si scende verso il derma profondo. Le singole cellule neviche hanno, le più, aspetto epitelioidi, alcune si presentano come cellule giganti, altre come cellule chiare; il nevo e l'epitelio soprastante sono generalmente assai ricchi di pigmento. Questo dato di fatto, la derivazione epiteliale ma con caratteri assai dissimili da quelli della comune cellula malpighiana, l'analogo comportamento di fronte alle principali reazioni istochimiche fanno fondatamente ammettere che i nevi non siano che formazioni endofitiche, derivati dalla cellula dendritica o melanoblasto epidermico. Questa derivazione dei nevi cellulari è sostenuta anche dal Feyerter, il quale, però, invece di vedervi un tipico paradigma, per l'epidermide, della sua dottrina dell'endocrinia diffusa, accetta, e per le cellule dendritiche e per quelle neviche, la teoria di Masson, secondo cui le une e l'altre sarebbero di origine nervosa; mentre per Masson, però, la formazione dei nevi si avrebbe da un sistema cellulare neurogeno da considerare nel quadro delle cellule di Schwann, per Feyerter la cellula madre del nevo sarebbe un elemento endoteliale del peri- ed endo-neurio. Questo neuroendotelio attraversa, a mo' di rete, il derma e raggiunge con le sue estreme propaggini l'epidermide; dalla rete cellulare così formata si svilupperebbe la proliferazione nevica da considerare perciò come un endotelioma neurogeno della pelle (neuro-endotelioma). Ma una sicura derivazione nello spazio della cellula nevica, sia dalla cellula di Schwann, sia dalla cellula endoteliale del periendoneurio, non è stata dimostrata nè dal Masson nè dal Feyerter, come questo stesso riconosce. Allo stesso modo non è stata provata l'appar-

tenenza del melanocita dendritico al sistema nervoso, ma sono stati messi in rilievo soltanto gli stretti rapporti che questo tipo di cellula prende con le terminazioni nervose intraepidermiche.

In recenti e pregevoli studi sulle strutture nervose della cute umana e sul significato di elementi stellati a sede epidermica il Tamponi (\*) asserisce che il melanocita prende rapporti di vicinanza e di molto intima contiguità con le fibre nervose; ma non riuscì mai, neanche a questo Autore, la dimostrazione di una reale connessione a tipo di continuità anatomica tra le due formazioni. E il Tamponi conclude, a questo proposito, negando la possibilità di sostenere di fronte ad una critica rigorosa l'ipotesi dell'origine nervosa dei melanoblasti.

È da considerare però acquisito il concetto, e per il melanocita e per la cellula nevica, degli stretti rapporti di questi elementi col sistema nervoso. Il che viene ad aggiungere un nuovo dato di analogia fra queste formazioni e le strutture descritte dal Feyrter come organi endocrini diffusi.

È tipico di queste ultime infatti un concatenamento spaziale e biologico col sistema nervoso, dato di fatto che diviene particolarmente evidente nelle produzioni endofitiche che, come sappiamo, si originano dagli elementi endocrini diffusi; così i carcinoidi, specie quelli a sede appendicolare, rappresenterebbero una gemmazione endofitica che dall'epitelio si estrinsecherebbe nella tunica propria, e più propriamente nella rete nervosa di questa, prendendo con detta rete stretti rapporti. In questo processo di passaggio delle cellule gialle o enterocromaffini (adenointestino endocrino) nella tessitura nervosa (neurointestino) Feyrter vede una stretta analogia con la nota migrazione delle cellule basofile dell'adenopofisi endocrina nella neuroipofisi.

Nella cute il concatenamento sarebbe, secondo i concetti di Feyrter, fra le cosiddette « cellule chiare » di Masson, elementi nervosi esse stesse, e le cellule malpighiane considerate come elementi endocrini. Non accettando la dottrina della natura nervosa della « cellula chiara » (da considerare come un particolare aspetto del

(\*) TAMPONI M., *Strutture nervose della cute umana*. L. Cappelli, Bologna, 1941; *Ricerche di colorazione sopravitale della cute*. Nota II, « Arch. it. di Derm. Sifil. e Ven. », XV, 3 (1939).

melanocita, aspetto legato ad una speciale fase funzionale) il concatenamento sarebbe invece tra questo, elemento endocrino, e le terminazioni nervose intraepidermiche. Nel caso della gemmazione endofitica da parte dell'epidermide con produzione nevica, il concatenamento sarebbe anche più evidente (vedi analogamente i carcinoidi intestinali), perchè si farebbe tra gli elementi cellulari del nevo e le terminazioni nervose del derma, rappresentate sopra tutto dalle « reti diffuse a tipo espansionale » così bene descritte dal Tamponi (loc. cit.). Questi ha particolarmente fissata l'attenzione su speciali aggruppamenti fibro-cellulari retiformi, che egli ravvicina ai sistemi periferici metasimpatici, accennando anche, con concetto che molto si avvicina al nostro, ai loro compiti non solo nei processi di regolazione trofica locale, ma altresì in quelli di un'eventuale funzione secretiva interna della cute.

*LA CUTI. COME  
ORGANO A SE-  
CREZIONE ECC.*

\* \* \*

Ho già ricordato come lo spunto e l'orientamento ai concetti che sono venuti impostando sull'endocrinia diffusa della cute, mi siano stati dati da ricerche morfologiche e precisamente da osservazioni sull'istogenesi dei nevi. Rimandando ad altro mio lavoro in cui esporrò partitamente il risultato di queste ricerche, ne riassumo qui alcuni risultati, più direttamente attinenti al nostro argomento. Oltre che delle comuni colorazioni istologiche mi sono servito nello studio dei nevi cellulari del metodo tricromico di Masson e del metodo alla tionina di Feyrter. Si tratta, per quest'ultima colorazione, di una tecnica speciale: sezioni al congelatore di pezzi di tessuto fissati in formolo vengono sul portaoggetti trattati con una soluzione acquosa di tionina e di acido tartarico e, per così dire, inclusi nella soluzione stessa (Feyrter infatti parla di una colorazione « per inclusione ») apponendovi il portaoggetti e lutandolo; compare allora progressivamente una metacromasia con apparenze molteplici, ma che è, secondo Feyrter, sempre caratteristica e specifica per determinate sostanze o cellule o tessuti; specialmente degna di rimarco è questa metacromasia nell'ambito del sistema nervoso, i cui diversi componenti in fibre e cellule assumono tinte diverse ma tutte nella gamma del rosso.

La vera essenza di questo processo di colorazione non è per ora chiarita; sembra però provato che la metacromasia sia da riportare alla presenza di lipidi; in sezioni al congelatore infatti, passate prima della colorazione in solventi del grasso, la metacromasia non compare.

Nelle nostre osservazioni il metodo di Feyrter ha dato risultati degni di menzione soprattutto sotto questo punto di vista: le cellule neviche non si sono comportate tutte omogeneamente, ma hanno presentato una differenza di comportamento, il che, a mio avviso, è un elemento contrario alla concezione di un istogenesi nervosa della cellula nevica. Se la dottrina di Masson, infatti, nella enunciazione originale di questi o nella variante sostenuta dal Feyrter, rispondesse a verità, le cellule neviche, sia che rappresentassero una derivazione delle cellule di Schwann, sia che dovessero considerarsi originate dall'endotelio del peri-endoneurio, assumerebbero colorazione sempre uguale e corrispondente al tipo di metacromasia caratteristico per questi tipi cellulari, vale a dire una tinta rosso-cremisi; nei miei preparati, invece, io ho potuto constatare come soltanto alcune delle cellule neviche si colorino metacromaticamente, e precisamente in prevalenza gli elementi situati nella parte più alta del derma, in stretta vicinanza dell'epidermide o a diretto contatto di questa; si tratta di elementi di dimensioni varie, alcuni con prolungamenti stellari, che nel corpo cellulare o nei prolungamenti stessi assumono una colorazione rosso-rosa. È molto significativo, altresì, che negli strati epidermici immediatamente sovrastanti si notino pure zone colorate metacromaticamente allo stesso modo.

Questa metacromasia si può osservare in due diverse modalità: talvolta si osserva al disopra della massa cellulare nevica, e più nettamente dove questa è ricca di cellule in metacromasia, una colorazione della stessa tinta rosso-rosa, che prende tutto l'intreccio dei canali intercellulari degli strati malpighiani, colorazione che va attenuandosi verso l'alto, senza raggiungere lo strato granuloso; altre volte, invece, sede della colorazione metacromatica sono i corpi cellulari; si tratta di elementi presenti negli strati epidermici più bassi, di forma rotondeggiante, con protoplasma scarsamente colorato e con nucleo relativamente grande non ricco di

cromatina. Il contorno cellulare sembra continuarsi in piccoli prolungamenti che si perdono tra le cellule vicine; la massa protoplasmatica dimostra delle formazioni vacuolari, che sono appunto quelle che assumono la colorazione metacromatica rosso-rosa; cellule del tutto simili presentano invece detti vacuoli scolorati; assumono, invece, se pure in maniera meno intensa, la metacromasia nelle zone protoplasmatiche perivacuolari.

Non v'è dubbio che questi elementi debbano essere identificati con le « cellule chiare » di Masson, coi melanoblasti di Kreibich, con le cellule vescicolari di Kromayer, come non v'è dubbio che dal punto di vista morfologico e istochimico queste cellule debbano essere considerate l'equivalente intraepidermico delle cellule neviche sottostanti, che abbiamo visto, soprattutto nelle zone più prossime all'epidernide, comportarsi allo stesso modo dal punto di vista tintoriale. Con queste cellule neviche le cellule chiare sovrastanti prendono talvolta rapporti di immediato contatto.

Che la metacromasia si abbia, come ho ricordato, soltanto in alcune delle cellule neviche è argomento che, come più sopra dicevo, parmi possa essere invocato contro l'istogenesi nervosa; può trovare invece la sua spiegazione interpretando la metacromasia come legata ad una particolare fase secretiva lipidica di questi elementi; ciò chiarirebbe anche la eventualità ricordata di colorazione metacromatica degli spazi intercellulari dell'epidernide, in cui circolerebbero, in periodi di particolare attività secretiva, materiali provenienti dalle sottostanti cellule neviche.

I risultati ottenuti con la colorazione per inclusione nei nevi possono essere messi a lato con quelli che Feyrter ha osservato nel lobo anteriore dell'ipofisi, nelle cellule enterocromaffini e nelle formazioni analoghe degli annessi del tratto intestinale. Anche in queste formazioni si riscontra un comportamento variabile da cellula a cellula con metacromasia soltanto di alcuni elementi tanto che Feyrter distingue cellule cromofobe da cellule metacromatizzanti. Questo comportamento è da Feyrter riportato alla variabilità del contenuto in lipidi.

Altro reperto morfologico che ho senza eccezione incontrato in tutti i casi da me studiati e al quale è da attribuire speciale rilievo è rappresentato dal modo di distribuirsi e di raggrupparsi delle cellule neviche.

È noto dalle classiche ricerche di Unna e Darier che nella evoluzione istologica di questi nevi « a cellule neviche » si possono distinguere delle fasi successive e precisamente: lo stadio di segregazione, lo stadio di migrazione, e lo stadio delle metaplasie cellulari. Vale a dire che queste cellule in un primo tempo si isolano dai

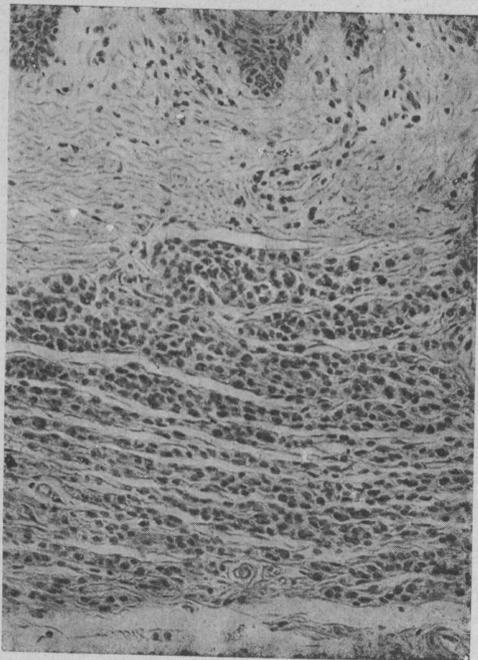


Fig. 1.

loro rapporti con la tessitura epiteliale, perdendo le abituali connessioni con questa; migrano poi dalla sede di origine (sgocciolamento di Unna o, come noi l'abbiamo interpretato, gemmazione endofitica) e finalmente, giunte nel derma, vanno incontro a metaplasie varie, cioè a tutta una serie di trasformazioni a carattere progressivo che incidono profondamente sull'aspetto delle singole cellule orientandole verso diversi tipi e facendole volta a volta apparire di aspetto epiteliale, pigmentato o non, epitelioide, gigantocellulare, connettivale. Ma la metaplasia può riguardare oltre che la morfologia delle

singole cellule, anche il loro modo di raggrupparsi, e a questo proposito già Masson aveva parlato di una metaplasia endocrina. In tutte le mie osservazioni ho riscontrato un comportamento da potersi ricondurre a questo tipo. E ciò soprattutto in due principali forme. Si tratta, a volte, di cordoni cellulari pieni, decorrenti per lo più in direzione parallela all'epidermide e in modo da formare interstizi nei quali si trovano capillari (ved. fig. 1). Gli elementi cellulari che formano questi cordoni sono di tipo vario; alcuni di forma poligonale ricordano le cellule malpighiane

ma sono sprovvisti di ponti intercellulari; altri intercalati fra questi, di aspetto ramoso, sono piuttosto da avvicinare morfologicamente alla cellula dendritica; vi sono infine elementi a carattere nettamente giganto-cellulare. Tutti questi diversi tipi cellulari possono essere o non pigmentati.

*LA CUTE COME  
ORGANO A SE-  
CREZIONE ECC.*

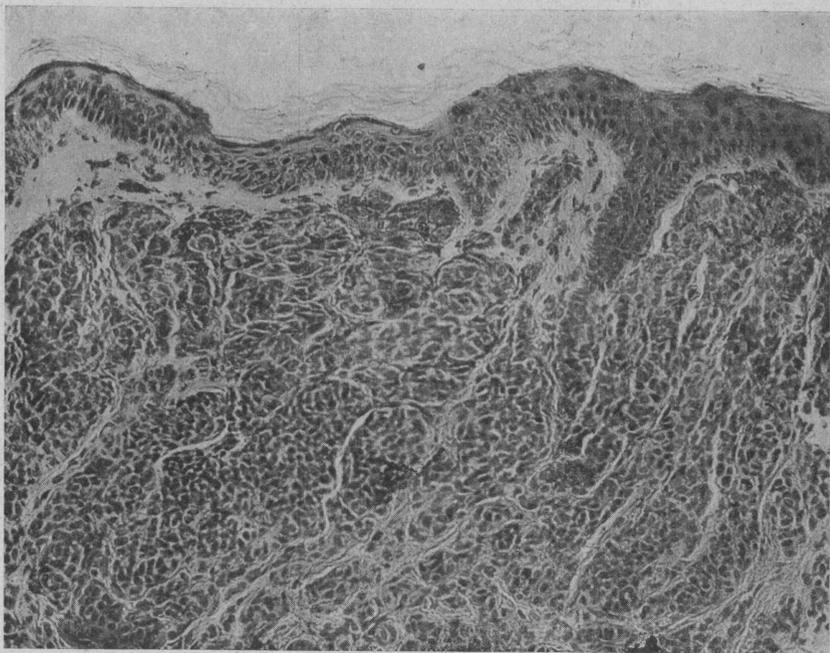


Fig. 2.

Di più frequente osservazione è l'altro modo di disporsi delle cellule nevice rappresentato dal raggrupparsi di queste in nidi cellulari privi di lume (ved. fig. 2) che possono essere avvicinati alle teche intraepidermiche che caratterizzano il cosiddetto stadio di segregazione descritto da Unna nell'istogenesi dei nevi. Da queste, attraverso un processo di migrazione (endofitiale) prendono origine le teche intradermiche che, più o meno numerose e più o meno fittamente addensate, sono separate le une dalle altre da una seppimentazione connettivale; nel complesso il quadro assume un aspetto

nettamente analogo a quanto si osserva in determinate strutture endocrine; tipica, ad esempio, la stretta somiglianza con l'organo insulare pancreatico.

Alcune volte nello stesso nevo si osservano forme di transizione tra i cordoni cellulari e le teche alveolari (ved. fig. 3), ovvero la presenza contemporanea dei due tipi di struttura (ved. fig. 4).

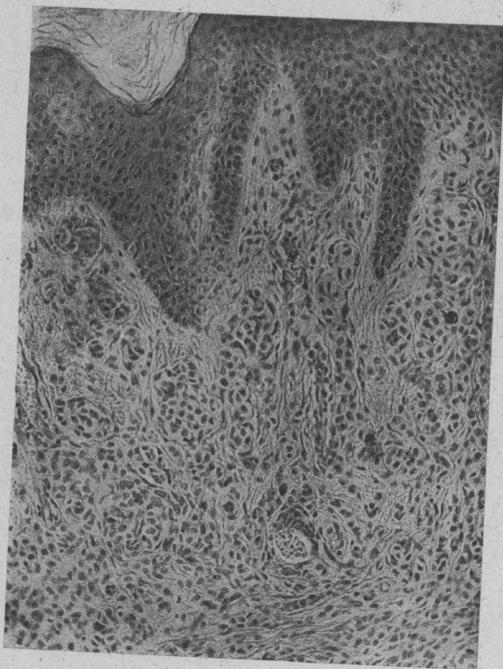


Fig. 3.

Esistono nella epidermide delle speciali cellule che vanno considerate morfologicamente e funzionalmente distinte dalle comuni cellule malpighiane.

A queste cellule sono state attribuite qualità diverse e sono stati assegnati nomi diversi (melanoblasto, cellula di Langerhans, staggmocita di John ecc.) a seconda della sede in cui sono state osservate e del metodo di cui cisi è serviti per dimostrarle. È da ammettere però che queste cellule facciano parte di un unico sistema a cui, per analogia a quanto è stato dimostrato per elementi analoghi

\* \* \*

Volendo riassumere quanto in queste pagine siamo venuti esprimendo in una successione di argomenti e di argomentazioni, che altro non vogliono essere che una base di discussione della dottrina della endocrinia cutanea, potremmo sintetizzare come segue il nostro punto di vista.

Alle cellule malpighiane è da attribuire la produzione di una sostanza attiva istamino simile, a tipo ormone tessutale e perciò dotata di attività prevalentemente locale.

presenti in alcuni rivestimenti epiteliali di origine entodermica, andrebbe attribuita, nel quadro della endocrinia epiteliale diffusa, una funzione di secrezione interna. A conferma di questo stanno gli stretti rapporti di queste cellule con una speciale sostanza di produzione cutanea, il pigmento melanico. Sappiamo infatti le

*LA CUTE COME  
ORGANO A SE-  
CREZIONE ECC.*

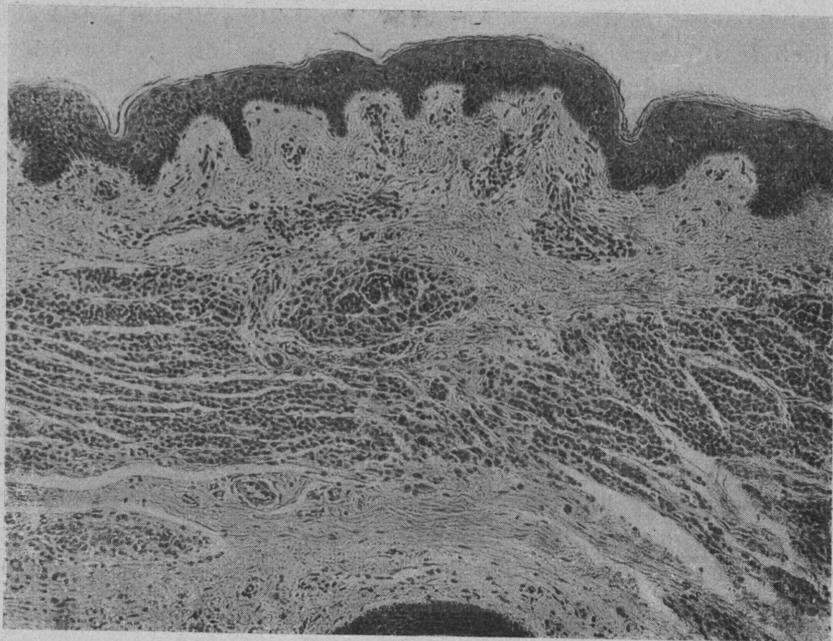


Fig. 4.

influenze molteplici esercitate sulla produzione di questo pigmento dagli stimoli provenienti da altre glandole a secrezione interna, avendosi così una correlazione interormonica tra questo sistema cellulare e altre strutture a funzione endocrina. Con ciò naturalmente non si vuole senz'altro dire che la melanina sia l'ormone cutaneo, potendo questo essere rappresentato da una sostanza scolorata prossima alla melanina o diversa da questa ma della stessa provenienza cellulare.

Vi sarebbe perciò nella cute un sistema cellulare endocrino le cui diverse parvenze morfologiche sarebbero da attribuire alle radicali

trasformazioni a cui (soprattutto per processi autolitici che fortemente incidono sulle condizioni fisico-chimiche dei diversi strati) va incontro l'epidermide nella sua evoluzione biologica verso lo strato corneo. Anche il sistema cellulare endocrino della cute avrebbe, in altre parole, il suo « gradiente » da aggiungere a quelli già noti.

Analogamente a quanto si osserva negli altri organi endocrini epiteliali diffusi, si ha anche in quello cutaneo una tendenza alla gemmazione endofitica che porta alle speciali displasie che sono i nevi cellulari. Gli elementi morfologici di questi vanno perciò collegati, istogeneticamente al melanoblasto o cellula endocrina cutanea. L'obiezione di maggior peso a questo concetto è rappresentata dalla dottrina dell'origine nervosa del melanoblasto e, parallelamente della cellula nevica. Ma questa origine non è stata ancora dimostrata in modo ineccepibile e, qualora lo fosse, porterebbe soltanto a spostare il concetto dalla endocrinia vera e propria, alla neurocrinia (Masson e Berger) quale la conosciamo per altre formazioni che fanno parte classicamente delle ghiandole a secrezione interna. Su questi orientamenti chi scrive pensa che si possa utilmente progredire, sia dal punto di vista morfologico che da quello funzionale, per sempre più chiarire questo appassionante argomento di biologia cutanea, pur non nascondendosi le gravi difficoltà, che per la cute, forse più che per qualunque altro organo, verranno ad ostacolare la sua integrale soluzione.

#### RIASSUNTO

Dopo aver ricordato le attuali nozioni su una eventuale funzione endocrina dell'organo cutaneo, l'A. espone ed illustra gli orientamenti secondo i quali, a suo parere, va oggi studiata questa fondamentale questione che è ben lungi dall'interessare soltanto il dermatologo, data l'importanza che, nell'economia generale dell'organismo, va attribuita alla cute specie se considerata organo a secrezione esterna ed interna ad un tempo.

È oggi ammessa l'esistenza di una sostanza attiva od ormone tessutale ad azione di tipo istaminico, prodotto dalla epidermide e più precisamente dalle cellule malpighiane. Ma a questo ormone tessutale, ad azione prevalentemente locale, è da aggiungere, alla luce della dottrina degli organi endocrini epiteliali diffusi, un vero e proprio ormone « sensu strictiori » alla cui produzione sono destinate cellule epidermiche ben distinte, per morfologia e funzione, dalle malpighiane.

Si tratta dei melanoblasti dendritici e delle cellule di Langernans, elementi che, malgrado la loro diversità specie dal punto di vista del comportamento tintoriale, l'A. accomuna in una unica varietà cellulare avente stretti rapporti col sistema nervoso e destinata alla secrezione di uno specifico ormone cutaneo.

Come in altri organi endocrini diffusi, le cellule endocrine della cute hanno la tendenza e la possibilità di dar luogo a gemmazioni endofitiche rappresentate, per la cute, dai nevi cellulari; in questi gli elementi citologici si dispongono in cordoni e in teche come negli organi endocrini di tipo compatto, dato di fatto in cui l'A. vede una conferma alla sua concezione dell'endocrinia cutanea.

*L'A CUTE COME  
ORGANO A SE-  
CREZIONE ECC.*

98022

~~349970~~

*Esemplare fuori commercio per  
la distribuzione agli effetti di  
legge.*

