

MORFOLOGIA METAMORFOZELOR GLANDELOR SALIVARE ÎN SIALOLITIAZĂ

Lehtman Sofia¹, dr. șt. med., asist. univ.
Babuci Angela², asist. univ.
Zorina Zinovia², dr. șt. med., asist. univ.
Procopenco Olga¹, dr. șt. med., asist. univ.
Caitaz Anatolie¹, asist. univ.
Nicolae Chele, dr., hab., în șt., med., conf., universitar

¹ Catedra de chirurgie oro-maxilo-facială și implantologie orală „Arsenie Guțan“, USMF „Nicolae Testemițanu“

² Catedra de anatomie și anatomie clinică, USMF „Nicolae Testemițanu“

MORPHOLOGY OF THE SALIVARY GLANDS METAMORPHOSES IN SIALOLITHIASIS

Lehtman Sofia¹, PhD, assistant professor
Babuci Angela², assistant professor
Zorina Zinovia², PhD, assistant professor
Procopenco Olga¹, PhD, assistant professor
Caitaz Anatolie¹, assistant professor
Nicolae Chele, dr., hab., in șt., med., conf., universitar

¹ Department of oral and maxillofacial surgery and oral implantology “Arsenie Guțan”, Nicolae Testemitanu SUMPh

² Department of anatomy and clinical anatomy, Nicolae Testemitanu SUMPh

Rezumat

Sialolitiaza se caracterizează prin formarea de concremenți în ductele excretoare ale glandelor salivare, fiind și cea mai frecventă patologie a acestora. Scopul cercetării a fost de a determina modificările morfologice ale țesutului glandelor salivare în sialolitiază. Lotul de studiu a inclus 148 pacienți cu sialolitiază, investigați și tratați în secția de Chirurgie oro-maxilo-facială a IMSP Institutul Medicină de Urgență din Municipiul Chișinău. Bărbații au constituit 58,1%, iar femeile 41,9% ($p < 0,01$). Vârsta pacienților a fost cuprinsă între 16-84 de ani, cu o medie de $47,7 \pm 1,3$ (95% CI: 45,2-50,2) ani ($p = 0,107$). În rezultatul cercetării au fost stabilite un șir de modificări morfologice, atât la nivel de parenchim glandular, cât și a componentei interstițiale. Leziunile morfologice identificate au fost distribuite în 8 categorii de indici predictivi: dereglări circulatorii; procese alterativ-distrofice; proces inflamator, manifestat prin limfocitoză; plasmocitoză; granulocitoză; procese de fibroblastoză; sclerogen-fibroze și steatoză. Rezultatele studiului morfopatologic denotă că, în sialolitiaza glandelor salivare se produc modificări morfologice grave, cauzate de procesele inflamatorii și sclerogen-fibroze cu implicații considerabile a componentelor structural-funcționale ale parenchimului glandular.

Cuvinte cheie: sialolitiază, glanda submandibulară, leziuni morfologice, inflamație

Introducere

Pentru prima dată sialolitiaza a fost descrisă în 1896 de Küttner, care a diferențiat-o de neoplasme și a clasificat-o drept inflamație benignă [4].

Summary

Sialolithiasis is characterized by formation of concretions within the ducts of the salivary glands, being one of the most frequent pathology of those glands. The aim of the study was to determine the morphological changes of the salivary glands tissue in sialolithiasis. The study group included 148 patients with sialolithiasis, examined and treated in the Oro-maxillo-facial Surgery Department of the MSPI Institute of Emergency Medicine of Chisinau Municipality. The male patients were represented by 58.1% and the female ones by 41.9% ($p < 0.01$). The age of the patients varied between 16-84 year, with a mean of 47.7 ± 1.3 (95% CI: 45.2 – 50.2) years, ($p = 0.107$). As a result of the research a series of morphological changes were established, involving both the parenchymatous and interstitial components. The identified morphological lesions were distributed in 8 categories of predictive factors: circulatory disorders; alterative-dystrophic processes; inflammatory process, manifested by lymphocytosis; plasmacytosis; granulocytosis; fibroblastic reaction; sclerosis with fibrosis, and steatosis. As a result of the histopathological study, deep morphological changes, caused by inflammation and sclerosis associated with fibrosis, considerably involving the structural and functional components of the glandular parenchyma were established.

Key words: sialolithiasis, submandibular gland, morphological lesions, inflammation

Această patologie se manifestă prin formarea calculilor în ductele excretoare ale glandelor salivare mari, precum și în parenchimul acestora [3, 15], afectând toate categoriile de vârstă, însă preponderent persoanele cu vârsta cuprinsă între 30-60 ani, cu o pondere la adulți de cca 1,2% [8], mai rar întâlnindu-se la copii [15].

Cel mai frecvent în sialolitiiază sunt implicate glandele submandibulare, atingând o rată a morbidității de 80-95% [11, 14, 17], urmate de glandele parotidiene, cu o incidență de 5-20%, pe când glandele sublinguale și cele salivare mici sunt afectate foarte rar [11].

Conform surselor bibliografice de ultimă oră, incidența sialolitiizei este de 1 la 10 000 populație [3]. Alții raportează o rată de 2,9-5,5% la 100 000 populație [16], iar Nakhla M. (2022) [14], afirmă că cca 0,01% din populația Terrei este afectată de sialolitiiază. Anual sunt diagnosticați cu maladia dată peste 60 milioane de oameni [1], fiind și cea mai frecventă cauză a sialadenitei glandelor salivare mari [10], constituind 30% din toate afecțiunile glandulare [17].

Etiologia și patogeneză sialolitiizei sunt controversate, însă, faptul lipsei unui nucleu organic în concrement, presupune o etiologie secundară a maladii [2, 5]. Compoziția chimică a concremenților, în majoritatea cazurilor, include fosfat de calciu și cantități minore de magneziu, carbonați, caliu și amoniac [2, 5, 7, 9, 13, 19, 20].

Pentru diagnosticul diferențiat al afecțiunilor glandelor salivare, medicina modernă, deopotrivă cu metodele clinice, utilizează un șir de metode paraclinice ca ecografia, radiografia convențională, sialografia, tomografia computerizată, rezonanța magnetică nucleară și sialendoscopia intervențională [3].

Aplicarea tratamentului multimodal printr-o abordare complexă și combinativă a metodelor conservative de tratament cu cele moderne precum litotripsia, sialendoscopia și intervențiile endoscopico-chirurgicale de ablație a glandelor salivare mari au demonstrat o eficacitate de peste 86% [3, 10].

Scopul lucrării

Determinarea modificărilor morfologice ale țesutului glandelor salivare în sialolitiiază.

Materiale și metode

Lotul de studiu a inclus 148 pacienți cu sialolitiiază, care au fost investigați și tratați în secția de Chirurgie oro-maxilo-facială a IMSP Institutul Medicină de Urgență din Municipiul Chișinău.

Bărbații au constituit 86 (58,1%), iar femeile — 62 (41,9%), diferența pe criteriul de sex fiind semnificativă statistic ($p < 0,01$). Vârsta pacienților a fost cuprinsă între 16-84 de ani, cu o medie de $47,7 \pm 1,3$ (95% CI: 45,2-50,2) ani ($p = 0,107$).

Pentru determinarea modificărilor morfologice au fost prelevate fragmente din țesutul glandelor salivare mari, care timp de 12-24 ore au fost fixate în soluție de formalină de 10%, iar ulterior pentru studii

Introduction

For the first time sialolithiasis was described by Küttner in 1896, who differentiated it from neoplasms and classified it as a benign inflammation [4].

Sialolithiasis is manifested by formation of stones in the excretory ducts of the large salivary glands, and their parenchyma [3, 15], affecting all the age groups, but mainly people aged between 30-60 years, with a rate in adults of about 1.2% [8], being less common in children [15].

The submandibular glands are the most frequently involved in sialolithiasis, reaching a morbidity rate of 80-95% [11, 14, 17], being followed by the parotid glands, with an incidence of 5-20%, while the sublingual and small salivary glands are very rarely affected [11].

According to the latest bibliographic sources, the incidence of the sialolithiasis is 1 in 10 000 population [3]. Others report a rate of 2.9-5.5% per 100 000 population [16], and Nakhla M. (2022) [14], states that approximately 0.01% of the Earth population is affected by sialolithiasis. Annually over 60 million people are diagnosed with this disease [1], being one of the most common cause of the large salivary glands sialadenitis [10], constituting 30% of all the salivary glands diseases [17].

The etiology and pathogenesis of the sialolithiasis are controversial, however, the lack of an organic nucleus in the concrements supposes a secondary etiology of the disease [2, 5]. The chemical composition of the concrements, in the majority of cases, includes calcium phosphate and minor amounts of magnesium, carbonates, potassium and ammonia [2, 5, 7, 9, 13, 19, 20].

For the differential diagnosis of the salivary glands disorders, along with clinical methods of examination, the modern medicine uses a range of paraclinical methods such as ultrasound, conventional radiography, sialography, computed tomography, magnetic resonance imaging and interventional sialendoscopy [3].

The application of multimodal treatment through a complex and combined approach of conservative treatment with modern methods such as lithotripsy, sialendoscopy and endoscopic surgical ablation of the large salivary glands have demonstrated an effectiveness of over 86% [3, 10].

Aim of the study

To determine the morphological changes of the salivary glands tissue in sialolithiasis.

Materials and methods

The study group included 148 patients with sialolithiasis, which were examined and treated in the Oro-maxillo-facial Surgery Department of the MSPI Institute of Emergency Medicine of Chisinau Municipality.

The male patients constituted 86 (58.1%), and the female ones — 62 (41.9%), the gender difference being statistically significant ($p < 0.01$). Patients' ages

histologic au fost selectate în mediu câte 5-7 probe tisulare cu dimensiunile de (1,0 × 1,0 × 0,5 cm), cu aplicarea procedeelelor standard de fixare a materialului biologic în vederea investigării histopatologice. Fragmentele tisulare au fost deshidratate, degresate și incluse în blocuri de parafină, iar ulterior secționare cu ajutorul microtomului manual MC-2 cu grosimea de 3-4,5 μ. Piesele histologice au fost colorate cu *hematoxilină-eozină* (H-E) și *Van Gieson* (VG). Examinarea materialului biologic a fost efectuată în Secția Anatomie Patologică Centralizată a IMSP IMC Institutul Mamei și Copilului din Chișinău, prin utilizarea microscopelor Nikon Labophot-2 și Carl Zeiss, Axiolab, *oculare* ×10, *obiectivele* ×2,5; ×4; ×10; ×20; ×40 și ×100. Imaginile — Canon PowerShot A1000IS au fost captate în format JPEG.

În vederea stabilirii caracterului leziunilor histopatologice, ce se produc la nivelul țesutului glandelor salivare, au fost studiate 54 de obiecte, după sialolithadenectomie, care au fost comparate cu probele grupului de control.

Prelucrarea statistică a rezultatelor a fost realizată prin intermediul softurilor: Prism 4.0 for Windows (GraphPad Software Inc.) și STATISTICA 7.0.61.0 En ale companiei StatSoft, Inc. (SUA), 2006.

Pentru variabilele cantitative a fost utilizată analiza variațională și au fost calculate media aritmetică (M), eroarea mediei aritmetice (m) și intervalul de încredere (95% CI). În vederea determinării distribuției variabilelor a fost utilizat testul Kolmogorov-Smirnov și ulterior în dependență de modelul de distribuție au fost aplicate fie Criteriul Student (t), fie testele U-Mann-Whitney sau testul Wilcoxon. Veridicitatea rezultatelor a fost evaluată pozitiv în cazul valorii $p < 0,05$.

Rezultate și discuții

Localizarea calculilor a fost determinată preponderent în glandele submandibulare, constituind 146 (98,6%) cazuri, comparativ cu incidența acestora în glandele parotide, unde s-au înregistrat 2 (1,4%) cazuri, diferența fiind semnificativă statistic ($p < 0,001$).

Pe criteriul lateralității, sialolitiaza a predominat pe partea stângă, unde s-au atestat 84 (56,8%) cazuri, iar pe dreapta — 64 (43,2%) cazuri, cu o diferență semnificativă statistic ($p < 0,05$).

În rezultatul cercetării histopatologice au fost constatate modificări complexe la diferite nivele structurale, leziunile fiind diverse, cu caracter și distribuție eterogenă, în mozaic.

În 10 cazuri, ceea ce a constituit 18,5%, a fost determinată o colabare *ușoară* sau *moderată* a țesutului glandular, septurile interlobulare fiind fine și laxe, implicând de la 15-25% până la 60-75% din suprafața probei tisulare.

În zonele cu *colabare ușoară* se evidențiau structuri acinare, de dimensiuni reduse, cu lipocite solitare disperse sau aglomerări macroveziculare. Rețeaua vasculară venoasă se caracteriza prin stază accentuată regional, iar pe unele specimene, la nivelul com-

ranged from 16-84 years, with a mean of 47.7 ± 1.3 (95% CI: 45.2-50.2) years ($p=0.107$).

For determining the morphological changes, fragments of the large salivary glands tissue were taken, which for 12-24 hours were fixed in a 10% formalin solution. Later for the histological study were selected 5-7 tissue samples with the dimensions of (1.0 × 1.0 × 0.5 cm), and standard procedures for fixation of biological material in histopathological examination were applied. The tissue fragments were dehydrated, degreased and embedded in paraffin blocks, and later, using a manual microtome MC-2 with a thickness of 3-4.5 μ, were sectioned. Histological samples were stained with hematoxylin-eosin (H-E) and Van Gieson (VG). The examination of the biological material was carried out in the Centralized Pathological Anatomy Department of the MSPI MCI Mother and Child Institute from Chisinau, using Nikon Labophot-2 and Carl Zeiss, Axiolab microscopes, ×10 eyepieces, ×2.5 objectives; ×4; ×10; ×20; ×40 and ×100. Images – Canon PowerShot A1000IS were taken in JPEG format.

In order to establish the nature of the histopathological lesions that occur in the tissue of the salivary glands 54 samples after sialolithadenectomy were studied and were compared with the samples of the control group.

The statistical processing of the results was carried out using the following software: Prism 4.0 for Windows (GraphPad Software Inc.) and STATISTICS 7.0.61.0 En by StatSoft, Inc. (USA), 2006.

For the quantitative variables, variational analysis was used. The arithmetic mean (M), the error of the arithmetic mean (m) and the confidence interval (95% CI) were calculated. In order to determine the distribution of the variables, the Kolmogorov-Smirnov test was used and later depending on the distribution model, either Student's Criterion (t), U-Mann-Whitney tests or the Wilcoxon test were applied. The veracity of the results was considered positively for $p < 0.05$.

Results and discussions

The location of the concretions was determined predominantly in the submandibular glands, constituting 146 (98.6%) of cases and compared to their incidence of 2 (1.4%) in the parotid gland, a statistically significant difference ($p < 0.001$) was established.

On the laterality criterion, in 84 (56.8%) of cases, the sialolithiasis predominated on the left side, and on the right side it was revealed in 64 (43.2%) cases, with a statistically significant difference ($p < 0.05$).

As a result of the histopathological research, complex changes at different structural levels were found, the lesions being diverse, with a heterogeneous character and mosaic distribution.

In 10 cases, which constituted 18.5%, a slight or moderate collapse of the glandular tissue was determined, the interlobular septa were thin and lax, involving from 15-25% up to 60-75% of the surface of the sample tissue.

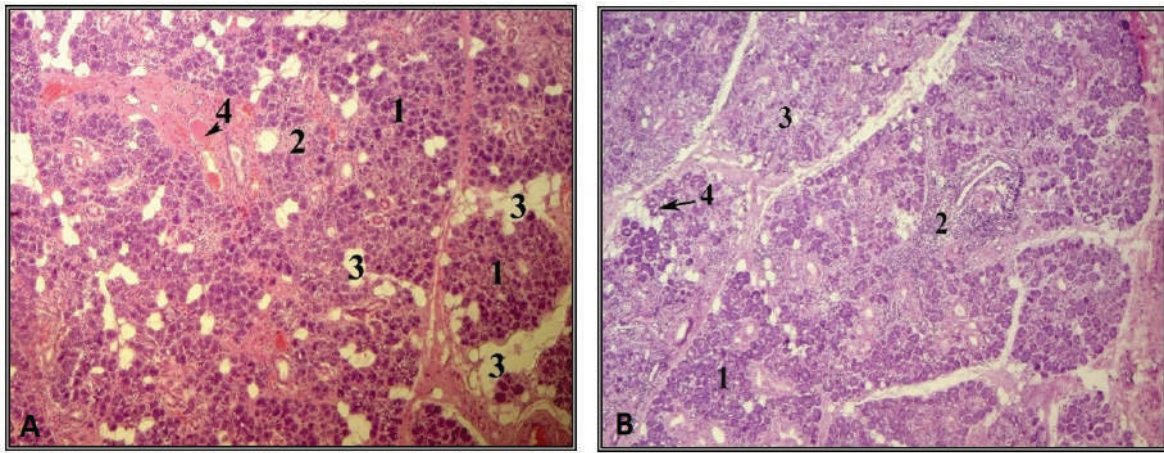


Fig. 1. (A) — Aspect microscopic de ansamblu a lobulilor în colabare ușoară. 1) componentul acinar; 2) colabare focală acinară; 3) lipocite solitare și sub formă de aglomerări macroveziculare; 4) tromb parietal de fibrină a unui vas venos. (×30) Colorație H-E; (B) — Aspect microscopic de ansamblu a lobulilor în colabare ușoară. 1) component acinar seros și mixt (→); 2) proces inflamator intralobular periductal; 3) reacții sclerogene focare; 4) dilatări ale elementelor acinare. (×30) Colorație H-E

Fig. 1. (A) – The microscopic appearance of the lobules in a slight collapse. 1) the acinar component; 2) focal acinar collapse; 3) solitary and macrovesicular agglomerations of lipocytes; 4) parietal fibrin thrombus of a venous vessel. (×30) H-E staining; (B) – The microscopic appearance of the lobules in a slight collapse. 1) serous and mixed acinar components (→); 2) inflammatory periductal intralobular process; 3) focal sclerogenic reactions; 4) dilations of the acinar elements. (×30) H-E staining

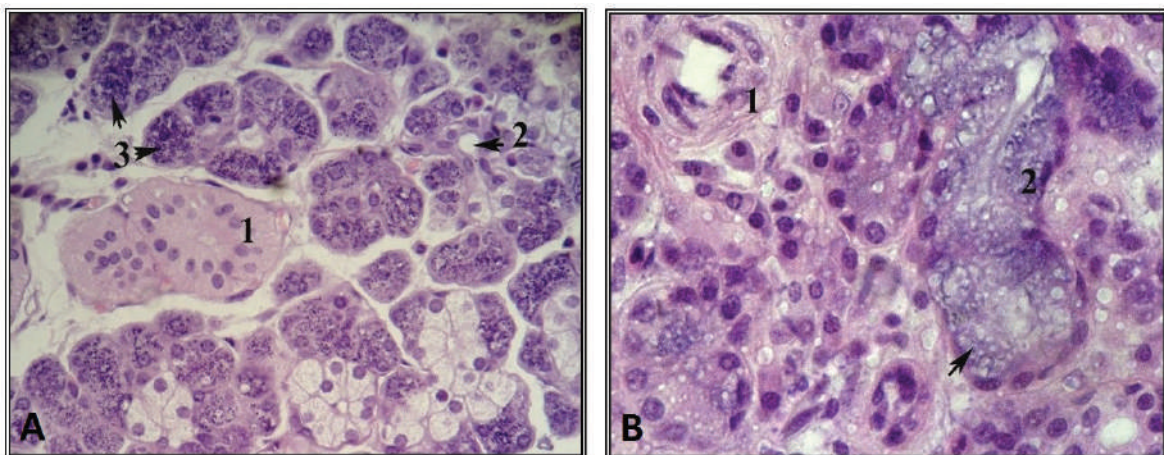


Fig. 2. (A) — Aspect microscopic de ansamblu a segmentelor tubulo-acinare. 1) ducturi striate; 2) dilatări a tuburilor de intercalare; 3) tumefierea serocitelor cu accentuarea componentei granulare. (×200) Colorație H-E; (B) — Aspect microscopic de hipersecreție a serocitelor. 1) vasculită proliferativă cu reacție fibroblastică discretă perivasculară interstițială; 2) acin glandular cu hipersecreție a serocitelor, aspect spumat citoplasmatic (→). (×200) Colorație H-E

Fig. 2. (A) – The microscopic appearance of the tubulo-acinar segments. 1) striated ducts; 2) dilations of the intercalation tubes; 3) swelling of the cerocytes with emphasis on the granular component. (×200) H-E staining; (B) – Microscopic appearance of the cerocyte hypersecretion. 1) proliferative vasculitis with discrete interstitial perivascular fibroblastic reaction; 2) glandular acinus with hypersecretion of the cerocytes, cytoplasmic foamy appearance (→). (×200) H-E staining

ponentei fibro-vasculo-neuro-ductale intralobulare, au fost depistați trombi parietali în lumenul venelor (Fig. 1. A).

Frecvent au fost constatate și modificări ale componentei celulare mixte a acinilor glandulari, fiind stabilite procese de colabare focală sau atrofia acestora, precum și modificări infiltrativ inflamatorii polimorfocelulare periductale pe traiectul ducturilor intralobulare, cu reacții sclerogene focale și dilatări ale elementelor acinare (Fig. 1. B).

În unele porțiuni, cu o structură relativ normală a parenchimului glandular, frecvent am constatat

In the areas with slight collapse, small size acinar structures, with scattered solitary lipocytes or macrovesicular agglomerations, were determined. The venous vascular network was characterized by regional stasis, and in some specimens, at the level of the intralobular fibro-vasculo-neuro-ductal component, parietal thrombi, in the lumen of the veins, were detected (Fig. 1. A).

Changes of the mixed cellular component of the glandular acini, with processes of focal collapse or their atrophy, as well as periductal polymorphocellular inflammatory infiltrative changes, along the

dilatarea tuburilor de intercalare concomitentă cu tumefierea serocitelor acinilor, accentuarea bazofilă a granulelor intracitoplasmatic și edemațierea nesemnificativă sau moderată a interstițiului (Fig. 2. A).

Pe unele specimene au fost evidențiate vasculite proliferative, de grad divers, asociate cu colabarea celulelor acinare sau fenomene de hipersecreție a serocitelor, cu aspect citoplasmatic spumat și lumen dilatat (Fig. 2. B), precum și reacție celulară a fibroblastelor și elementelor histocitare.

În sectoarele de *colabare moderată* (Fig. 3. A-B), lobi prezentau ratatinare regională și segmente la limita atrofiei. Structurile acinare ale parenchimului, de regulă, erau slab diferențiate, deseori cu aspect tubular și semne de dilatare a ducturilor striate.

Stroma lobulilor se caracteriza prin prezența proceselor inflamatorii discrete sau moderat disperse și reacții sclerotice variate, cu septuri interlobulare îngroșate din cauza proceselor sclerogen-fibroze, pe fundalul cărora se evidenția dilatarea canalelor excretorii interlobulare (Fig. 3. A).

Parenchimul glandei submandibulare prezenta frecvent fenomene de hipersecreție mucocitară, preponderent în regiunea acinilor, totodată, se reliefa dilatarea și deformarea ducturilor striate, cauzate de acumulările vâscoase intraductale, cu dilatarea acinilor, degenerare celulară și afectare distrofică a mezenchimului cu răspândirea secreției acinare în componenta interstițială (Fig. 4. A). Adiacent leziunilor periductale au fost identificate procese inflamatorii discrete sau moderate.

În dinamică, pe anumite arii, acinii prezentau un aspect chistic pseudomicroadenomatos (Fig. 4. B) cu conținut mixt sau mucos acidofil, asociat cu reacții inflamatorii polimorfocelulare, mai accentuate în procesul de progresie și proliferare a fibroblastelor.

course of the intralobular ducts, with focal sclerogenic reactions and dilation of the acinar elements, were frequently observed (Fig. 1. B).

In certain portions, with a relatively normal structure of the glandular parenchyma, dilation of the intercalating tubes, concomitant with the swelling of acinar serocytes, basophilic accentuation of the intracytoplasmic granules and insignificant, or moderate edema of the interstitium were often revealed (Fig. 2. A).

In some of the specimens, various degree of proliferative vasculitis, associated with acinar cells collapse, or serocyte hypersecretion phenomena, with a foamy cytoplasmic appearance and dilated lumen (Fig. 2. B), and cellular reactions of the fibroblasts and histocytic elements, were highlighted.

In the areas of the moderate collapse (Fig. 3. A-B), the lobes showed regional shrinkage and segments on the verge of atrophy. The acinar structures of the parenchyma, as a rule, were poorly differentiated, often with a tubular appearance and signs of striated ducts dilation.

The stroma of the lobules was characterized by presence of discrete or moderately dispersed inflammatory processes and varied sclerotic reactions, with thickened interlobular septa, due to sclerogenic fibrosis, and dilation of the interlobular excretory ducts on its background, were highlighted (Fig. 3. A).

In the parenchyma of the submandibular gland, frequently, were present phenomena of mucus hypersecretion, mainly in the region of the acini with dilation and deformation of the striated ducts, caused by the intraductal viscous accumulations, with the dilation of the acini, cellular degeneration and dystrophic damage of the mesenchyme with the spread of the acinar secretion into the interstitial component

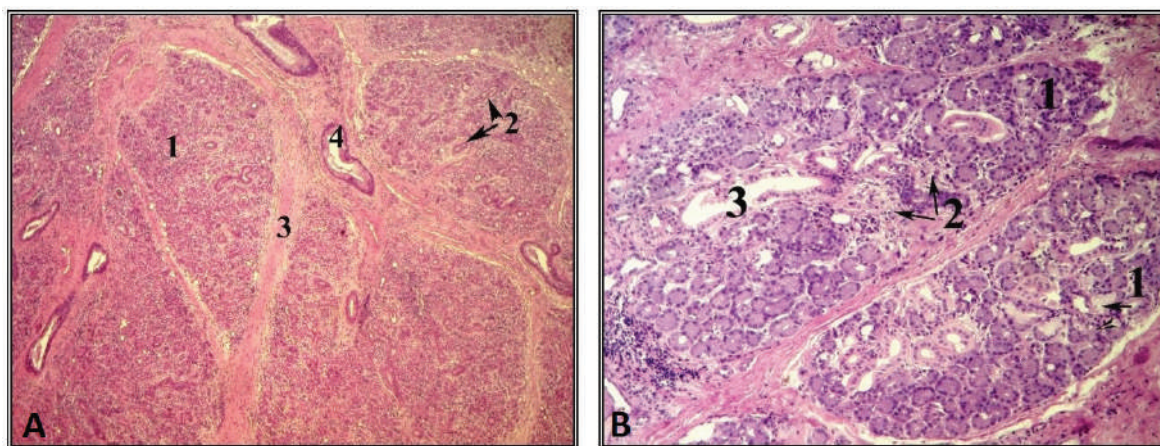


Fig. 3. (A) — Aspect microscopic de ansamblu în colabare moderată de lobi. 1) structura lobulară; 2) dilatarea ducturilor striate intralobulare; 3) îngroșarea septurilor interlobulare; 4) dilatarea ducturilor interlobulare. (×30) Colorație H-E; (B) — Aspect microscopic de ansamblu în colabare moderată de lobuli. 1) component acinar seros și mixt (→); 2) proces inflamator — scleroză focală intralobulară; 3) ducturi striate cu dilatare intralobulară. (×40) Colorație H-E

Fig. 3. (A) – The microscopic appearance of the moderate lobe collapse. 1) lobular structure; 2) dilation of the intralobular striated ducts; 3) thickening of the interlobular septa; 4) dilation of the interlobular ducts. (×30) H-E staining; (B) – The microscopic appearance of the moderate lobule collapse. 1) serous and mixed acinar component (→); 2) inflammatory process – intralobular focal sclerosis; 3) striated ducts with intralobular dilation. (×40) H-E staining

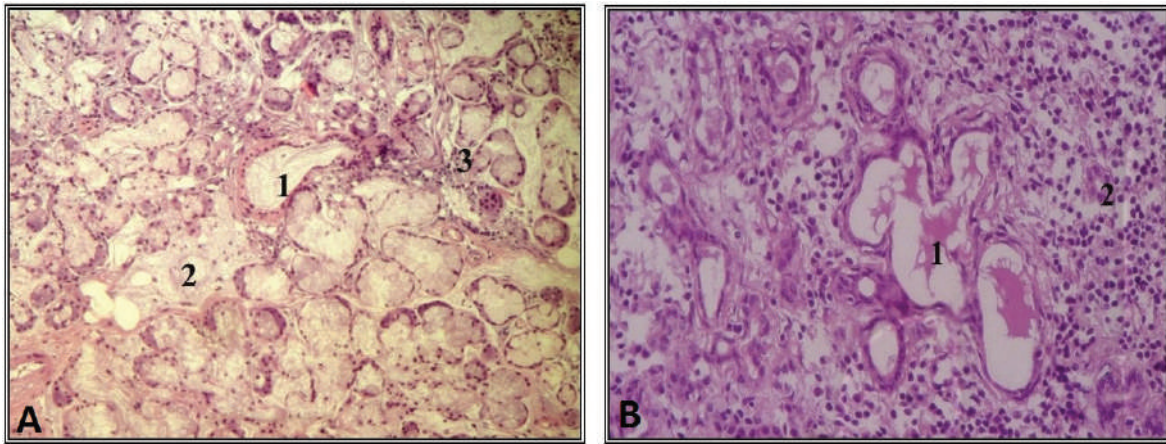


Fig. 4. (A) — Aspect microscopic al fenomenului de hipersecreție cu obliterarea ducturilor striate. 1) duct striat cu conținut vâcos; 2) conținut acinar mixt în aria interstițiului; 3) reacție inflamatorie celular-tisulară de intensitate minimă. ($\times 100$) Colorație H-E; (B) — Aspect microscopic de pseudomicroadenom al parenchimului glandular. 1) ducturi microchistice dilatate cu conținut seros; 2) duct de intercalare în parenchim cu modificări distrofice invadat de proces inflamator moderat difuz. ($\times 100$) Colorație H-E

Fig. 4. (A) – Microscopic aspect of the hypersecretion phenomenon with obliteration of the striated ducts. 1) striated duct with viscous content; 2) mixed acinar content in the area of the interstitium; 3) cellular-tissue inflammatory reaction of minimal intensity. ($\times 100$) H-E staining; (B) – Microscopic appearance of the pseudo-microadenoma of the glandular parenchyma. 1) dilated microcystic ducts with serous content; 2) intercalation duct in the parenchyma with dystrophic changes invaded by a moderately diffuse inflammatory process. ($\times 100$) H-E staining

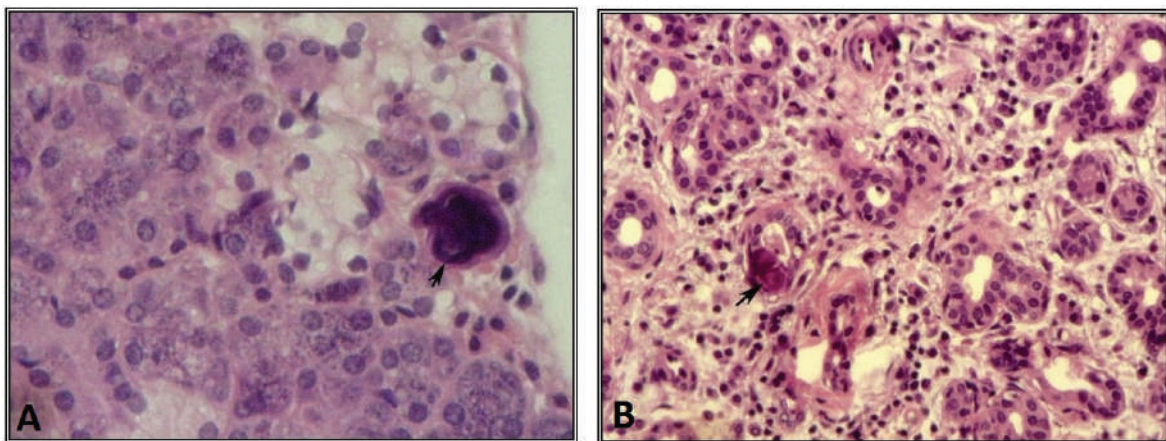


Fig. 5. (A) — Microcalcul la nivelul ductului de intercalare (\rightarrow). ($\times 100$) Colorație H-E; (B) — Microcalcul în aria unui duct tubular striat (\rightarrow). ($\times 100$) Colorație H-E

Fig. 5. (A) – Microcalculation at the level of the intercalation duct (\rightarrow). ($\times 100$) H-E staining; (B) – Microcalculation in the area of a striated tubular duct (\rightarrow). ($\times 100$) H-E staining

În zonele cu citoarhitectonică diferențiată, la nivelul ducturilor de intercalare, a fost stabilită prezența microcalculilor calcificați, cu obliterare completă a ductului (Fig. 5. A) sau cu includere în peretele tubulilor striati de calibrul mic (Fig. 5. B).

În 44 (81,5%) cazuri, speciile tisulare, au prezentat o *colabare pronunțată* a structurilor lobulare, cu repartizare preponderent generalizată și implicarea a cca 90-95% din suprafața piesei histologice, care deseori alternau cu lobulii solitari, moderat colabați, totodată, evidențiindu-se și caracterul divers al modificărilor lezionale (Fig. 6. A-B).

Printre particularitățile leziunilor în sialoliti-aza glandelor submandibulare, am remarcat predominarea proceselor inflamatorii în structurile lobulare, intensitatea cărora varia de la lob la lob,

(Fig. 4. A). Adjacent to the periductal lesions, discrete or moderate inflammatory processes were identified.

Dinamic, în anumite zone, acinii prezentau o aparență cistică pseudo-microadenomatoasă (Fig. 4. B) cu un conținut mixt, sau mucus acidofil, asociat cu reacții inflamatorii polimorfocelulare, mai evidente în evoluție și proliferarea fibroblastelor.

În zonele cu o citoarhitectonică diferențiată, la nivelul ducturilor de intercalare, calculii microcalcificați cu obliterare completă a ductului (Fig. 5. A), sau cu includere în peretele tubulilor striati de calibrul mic (Fig. 5. B) au fost evidențiate.

În 44 (81,5%) de cazuri, speciile tisulare au prezentat o *colabare pronunțată* a structurilor lobulare, predominant cu distribuție generalizată,

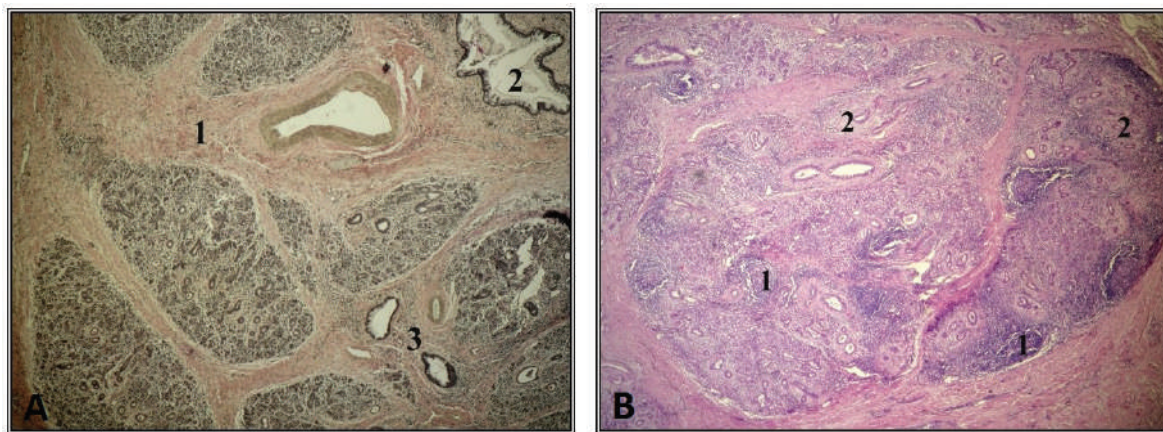


Fig. 6. (A) — Aspect microscopic de ansamblu în colabare pronunțată a lobulilor cu predominarea reacțiilor sclerogene. 1) procese sclerogen-fibroze interlobulare pronunțate; 2) dilatarea ducturilor; 3) microfocare de infiltrate inflamatorii periductale. ($\times 100$) Colorație H-E; B) — Aspect microscopic de ansamblu în colabare pronunțată cu predominarea proceselor inflamator-sclerogene. 1) infiltrație limfocitară pseudofoliculară; 2) procese sclerogen-fibroze periductale și interstițial intralobulare. ($\times 100$) Colorație H-E

Fig. 6. (A) – The microscopic appearance of pronounced collapsing of the lobules with predominance of sclerogenic reactions. 1) pronounced interlobular sclerogenic-fibrous processes; 2) dilation of the ducts; 3) microfoci of the periductal inflammatory infiltrates. ($\times 100$) H-E staining; (B) – The microscopic appearance of pronounced collapsing with predominance of the inflammatory sclerogenic processes. 1) pseudo-follicular lymphocytic infiltration; 2) sclerogenic-fibrous periductal and interstitial intralobular processes. ($\times 100$) H-E staining

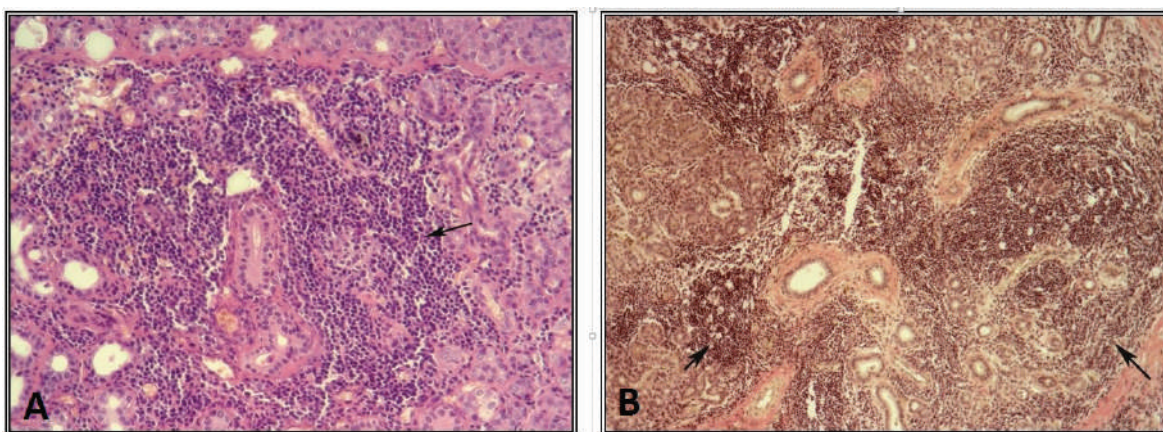


Fig. 7. (A) — Infiltrat limfo-plasmocitar macrofocal intralobular (\rightarrow). ($\times 100$) Colorație H-E; (B) — Infiltrație limfocitară intralobulară intensă cu aspect de pseudofoliculi (\rightarrow). ($\times 100$) Colorație Van Geison

Fig. 7. (A) – Intralobular macrofocal lymphoplasmacytic infiltrate (\rightarrow). ($\times 100$) H-E staining; (B) – Intensive intralobular lymphocytic infiltration with appearance of pseudo-follicles (\rightarrow). ($\times 100$) Van Geison staining

în cadrul unei probe biologice, caracterizându-se printr-o infiltrație micro-macrofocală, de la una discretă până la o infiltrație difuză segmentară, iar în anumite cazuri, s-a atestat afectarea integrală a parenchimului lobular, cu predilecție limfoplasmocitară sau limfocitară, reflectând un proces inflamator productiv, uneori în focar, alteori generalizat (Fig. 7. A-B).

Pe o bună parte din piesele histologice examinate, am stabilit prezența dereglărilor circulatorii, îndeosebi la nivelul structurilor lobulare, cu congestie intensă, stază venoasă concomitentă cu procesele alterativ-necrotice și cele inflamatorii celulare, proliferative fibroblastice sau sclerogene, iar pe alocuri se evidențiau mici dilatări anevrismale (Fig. 8. A), relevând caracterul focal.

tion and involvement of 90-95% of the histological sample surface, which often alternated with solitary, moderately collapsed lobules, and at the same time, a diverse character of the lesion changes was highlighted (Fig. 6. A-B).

In sialolithiasis of the submandibular glands, among the marked out specific features of lesions, a predominance of the inflammatory processes in the lobular structures, of a variable intensity from lobe to lobe within a biological sample, characterized by micro-macrofocal infiltration, from a discrete one to a segmental diffuse infiltration, and in certain cases, an integral damage of the lobular parenchyma with a lymphoplasmacytic, or lymphocytic predilection, reflecting a focal or generalized productive inflammatory process, were revealed (Fig. 7. A-B).

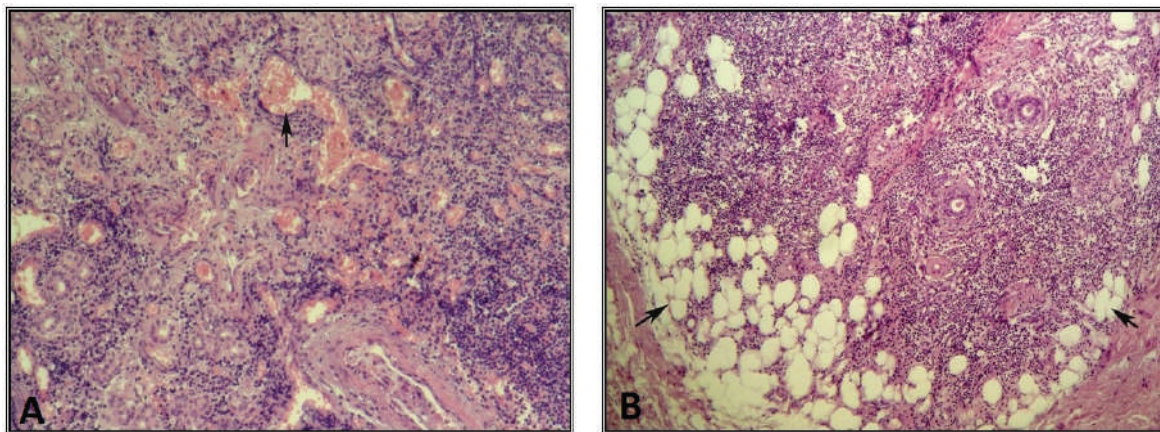


Fig. 8. (A) — Dilatări microanevrismale ale rețelei venoase în cadrul proceselor inflamator-sclerogene (→). (×100) Colorație H-E;
(B) — Lipomatoză regională intralobulară cu substituirea structurilor lobulare (→). (×100) Colorație H-E

Fig. 8. (A) – Microaneurysmal dilations of the venous network within the inflammatory-sclerogenic processes (→). (×100) H-E staining;
(B) – Regional intralobular lipomatosis with replacement of the lobular structures (→). (×100) H-E staining

Concomitent cu dereglările circulator-sangvine, a fost constatată și distrofia lipidică, cu caracter divers și aspect de aglomerări lipocitare, uneori fiind difuză, exprimată prin steatoză parenchimatooasă și tendință centripetă de expansiune (Fig. 8. B).

În rezultatul analizei metamorfozelor ce au loc în sialolithiază au fost identificate 8 grupuri de factori predictivi ai leziunilor morfologice: dereglări circulatorii (1), procese alterativ-distrofice (2), proces inflamator, exprimat prin componentă celulară aspectual predominantă: limfocitoză (3), plasmocitoză (4), granulocitoză (5), procese de fibroblastoza (6), procese sclerogen-fibroze (7) și steatoză (8).

Analiza comparativă a intensității proceselor lezionale identificate în studiu a rezultat în următoarele medii: $0,42 \pm 0,06$ (1); $0,57 \pm 0,1$ (2); $1,85 \pm 0,1$ (3); $1,19 \pm 0,1$ (4); $0,49 \pm 0,07$ (5); $1,09 \pm 0,08$ (6); $1,7 \pm 0,1$ (7) și $0,69 \pm 0,1$ (8) (Fig. 9. A). De menționat că, cele mai înalte nivele de intensitate au fost stabilite pentru procesul inflamator cu predominarea limfocitelor — $1,85 \pm 0,1$ (3) și procesul sclerogen-fibroziv — $1,7 \pm 0,1$ (7), semnificativ statistic ($p \leq 0,05$). În rezultatul scanării multidimensionale a fost evidențiat procesul sclerogen-fibroziv, caracterizat de indicele 7 (Fig. 9. B).

În vederea determinării gradului de similitudine/deosebire între indicii caracteristici cazurilor examinate a fost efectuată analiza clusteriană pe distanțe euclidiene, conform căreia au fost identificate două clusteruri mari (Fig. 10. A).

Primul cluster a inclus indicii 1, 2, 5 (dereglări circulatorii, procese alterativ-distrofice și inflamatorii cu predominarea componentei granulocitare) cu grad înalt de deosebire a indicelui 8 (steatozei), ceea ce este caracteristic unui proces inflamator intens, asociat cu distrofie lipomatoasă.

Clusterul doi a cuprins indicii 3, 4, 6, 7 (proces inflamator cu predominarea limfocitelor, plasmocitelor și a proceselor fibroblastice de tipul fibroblastozei secundate de procesul sclerogen-fibroziv) cu grad

On the most part of the examined histological samples, especially at the level of the lobular structures, presence of circulatory disorders, with intense congestion, venous stasis concomitant with the alterative-necrotic and inflammatory cellular, fibroblastic or sclerogenic proliferative processes, were established, and in some areas, small aneurysmal dilations (Fig. 8. A), with a focal character, were revealed.

Along with the circulatory-blood disorders, a lipodystrophy with a diverse character and lipocyte agglomerations, sometimes being diffuse, with a steatosis appearance of the parenchyma and centripetal tendency of expansion was found (Fig. 8. B).

As a result of analysis of the metamorphoses that occur in sialolithiasis, 8 groups of predictive factors of morphological lesions were identified: circulatory disorders (1), alterative-dystrophic processes (2), inflammatory process, expressed by a predominant aspectual cellular component: lymphocytosis (3), plasmacytosis (4), granulocytosis (5), fibroblastosis (6), sclerogenic fibrosis (7) and steatosis (8).

The comparative analysis of the intensity of lesional changes identified in the current study resulted in the following mean values: 0.42 ± 0.06 (1); 0.57 ± 0.1 (2); 1.85 ± 0.1 (3); 1.19 ± 0.1 (4); 0.49 ± 0.07 (5); 1.09 ± 0.08 (6); 1.7 ± 0.1 (7) and 0.69 ± 0.1 (8) (Fig. 9. A). It should be noted that the highest intensity levels were established for the inflammatory processes with predominance of the lymphocytes — 1.85 ± 0.1 (3) and for the sclerogenic fibrosis — 1.7 ± 0.1 (7), statistically significant ($p \leq 0.05$). As a result of the multidimensional scan, the sclerogenic fibrosis, characterized by factor 7, was highlighted (Fig. 9. B).

In order to determine the degree of similarity/difference between the characteristic indices of the examined cases, the cluster analysis on Euclidean distances was done, according to which two large clusters were identified (Fig. 10. A).

The first cluster included indices 1, 2, 5 (circulatory disorders, alterative dystrophy and inflammato-

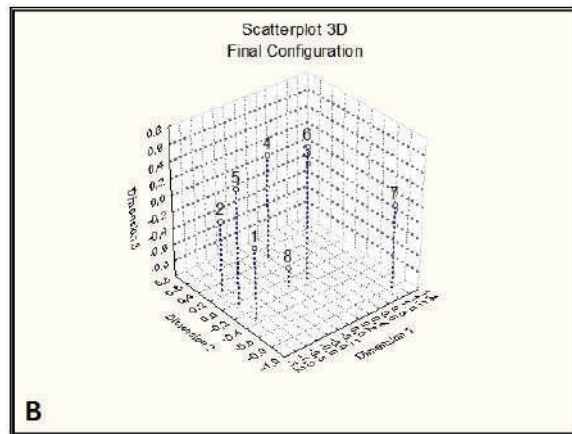
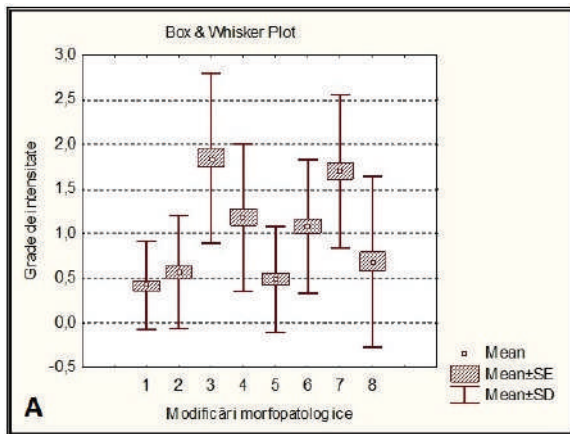


Fig. 9 (A) — Datele comparative ale repartizării proceselor patologice. 1 — dereglări circulatorii; 2 — alterativ-distrofice; 3 — invadare limfocitară; 4 — invadare plasmocitară; 5 — invadare granulocitară; 6 — fibroblastoză; 7 — proces sclerogen-fibroziv; 8 — steatoză. (B) — Scanarea multidimensională a indicilor lezionali. 1 — dereglări circulatorii; 2 — dereglări alterativ-distrofice; 3 — invadare limfocitară; 4 — invadare plasmocitară; 5 — invadare granulocitară; 6 — fibroblastoză; 7 — proces sclerogen-fibroziv; 8 — steatoză

Fig. 9 (A) – Comparative data of the of pathological processes distribution. 1 – circulatory disorders; 2 – dystrophic alteration; 3 – lymphocytosis; 4 – plasmacytosis; 5 – granulocytosis; 6 – fibroblastosis; 7 – sclerotic fibrosis; 8 – steatosis. (B) – Multidimensional scanning of the lesion factors. 1 – circulatory disorders; 2 – dystrophic alteration; 3 – lymphocytosis; 4 – plasmacytosis; 5 – granulocytosis; 6 – fibroblastosis; 7 – sclerotic fibrosis; 8 – steatosis

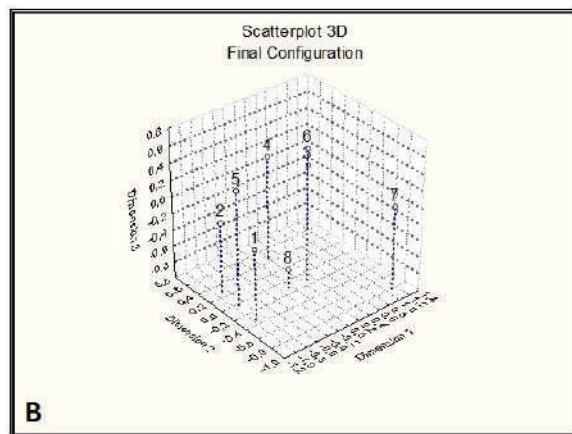
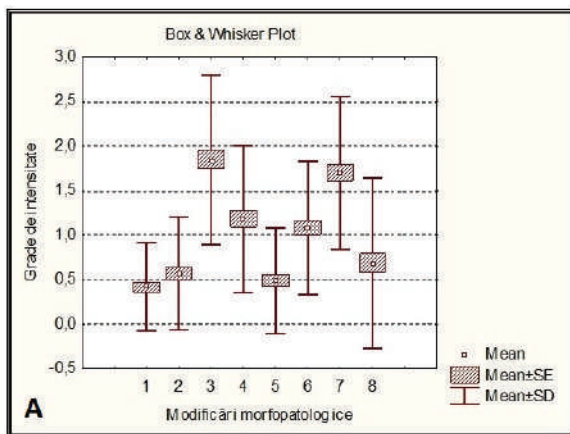


Fig. 10 (A) — Dendrograma de distribuție în clase a indicilor morfopatologici. 1 — dereglări circulatorii; 2 — alterativ-distrofice; 3 — invadare limfocitară; 4 — invadare plasmocitară; 5 — invadare granulocitară; 6 — fibroblastoză; 7 — proces sclerogen-fibroziv; 8 — steatoză. (B) — Analiza clusteriană (k-medii). 1 — dereglări circulatorii; 2 — dereglări alterativ-distrofice; 3 — invadare limfocitară; 4 — invadare plasmocitară; 5 — invadare granulocitară; 6 — fibroblastoză; 7 — proces sclerogen-fibroziv; 8 — steatoză

Fig. 10 (A) – Class dendrogram of the morphopathological indices distribution. 1 – circulatory disorders; 2 – dystrophic alterations; 3 – lymphocytic invasion; 4 – plasmacytic invasion; 5 – granulocytic invasion; 6 – fibroblastosis; 7 – sclerogenic fibrosis; 8 – steatosis. (B) – Cluster analysis (k-means). 1 – circulatory disorders; 2 – dystrophic alterations; 3 – lymphocytic invasion; 4 – plasmacytic invasion; 5 – granulocytic invasion; 6 – fibroblastosis; 7 – sclerogenic fibrosis; 8 – steatosis

înalt de deosebire a indicilor 3 (limfocitizarea parenchimului) și 7 (proces sclerogen-fibroziv), ce relevă caracterul predominant al proceselor productive cu tendință spre cronicizare.

Aplicarea analizei clusteriane pe *k-medii* a pus în evidență faptul că, cea mai mare capacitate de diferențiere în clase a fost caracteristică proceselor inflamatorii cu predominare în infiltratul inflamator a componentei limfocitare (3), fapt ce demonstrează prezența unei reacții imunologice persistente. A doua particularitate a metamorfozelor morfologice s-a manifestat prin procese sclerogen-fibroze (7) și

ry processes with predominance of the granulocytes) with a high distinctive degree of the index 8 (steatosis), which is characteristic of an intensive inflammatory process associated with lipomatous dystrophy.

The second cluster included indices 3, 4, 6, 7 (inflammatory process with predominance of the lymphocytes, plasmacytes and fibroblastosis followed by sclerogenic fibrosis) with a high distinctive degree of indices 3 (parenchymal lymphocytosis) and 7 (sclerogenic fibrosis), which reveal the predominant character of a productive processes with a tendency for chronicity.

cea de-a treia, mai puțin semnificativă, însă frecvent relevată, se referă la steatoza parenchimului glandular (8) (Fig. 10. B).

Sinuozitatea ductului excretor al glandei submandibulare și mediul alcalin al secretului glandular, cu un conținut bogat de fosfați, condiționează formarea cristalelor de hidroxiapatită [1, 17], care pe lângă sărurile minerale, înglobează și substanțele organice precum reziduurile celulare și cele bacteriene, celulele exfoliate ale ducturilor și corpii străini [6], declanșând modificări morfologice ale parenchimului glandular.

Witt R. (2005) [18], înaintează supoziția că, scăderea secreției salivare, influențată de hipofuncția sistemului nervos parasimpatic, duce la condensarea salivei, bogată în glicoproteină acidă, componentă a secretului glandular, iar fosfolipidele membranelor celulare degradate, în rezultatul autofagiei organelor celulare servesc drept potențial pentru formarea nucleului calcificatului.

Printre cele mai răspândite metamorfoze morfologice în sialolitiază sunt procesele inflamatorii ale parenchimului glandular, atrofia celulară, formarea centrilor germinali limfoizi, metaplazia mucoasă, acumulările de glicozaminoglicane cu extravazarea salivei și inflamarea celulară cu infiltrare în parenchim, dezvoltarea proceselor sclerogen-fibroze și steatozei [4].

Conform datelor raportate de Marchal F. (2001) [12], la nivel histopatologic, leziunile morfologice se caracterizează prin trei grade de atrofie, fibroză și inflamație.

Expresia metamorfozelor morfologice, depinde de gradul patologiei, astfel, în stadiile incipiente acestea practic lipsesc, parenchimul este intact, însă cu avansarea sialolitiazei se evidențiază procesele inflamatorii cu infiltrație și atrofie de la moderată până la severă, iar parenchimul glandei deseori prezintă microabcese și atrofie difuză [12]. Totodată, autorii menționează că, unica corelație între sialolitiază și variabilele evaluate în studiu, a fost stabilită doar pe criteriul de vârstă.

Majoritatea proceselor patologice enumerate mai sus au fost identificate și în cadrul studiului realizat, doar că specițiile investigate de noi au prezentat preponderent procese inflamatorii cu infiltrație celulară diversă, procese sclerogen-fibroze și steatoză.

Concluzii

Examinarea histopatologică și analiza statistică a rezultatelor, denotă că procesele inflamatorii în zonele afectate de leziuni morfologice, se pun în evidență prin diverse populații celulare, cu metamorfoze sclerogen-fibroze, asociate cu modificări metabolice, ce contribuie la substituția lipidică a parenchimului glandular, cu o dinamică periodică a leziunilor inflamatorii și sclerogen-fibroze ale parenchimului, urmate de steatoză, cu inducția unei metamorfoze regresive și ireversibile a glandei salivare.

The application of cluster analysis on k-means highlighted that the greatest ability to differentiate in classes was characteristic for the inflammatory processes with predominance in the inflammatory infiltrate of the lymphocytic component (3), a fact that demonstrates the presence of a persistent immunological reaction. The second peculiarity of the morphological metamorphoses was the sclerogenic fibrosis (7) and the third one, less significant, but frequently revealed, refers to the steatosis of the glandular parenchyma (8) (Fig. 10. B).

The tortuosity of the excretory duct of the submandibular gland and the alkaline environment of the glandular secretion, with a rich phosphate content, is a predisposing factor for the formation of hydroxyapatite [1, 17], which, in addition to the mineral salts, includes organic substances such as cellular and bacterial residues, exfoliated cells of the ducts and foreign bodies [6], triggering morphological changes of the parenchyma.

Witt R. (2005) [18], considers that the decrease of salivary secretion, influenced by hypofunction of the parasympathetic nervous system, leads to condensation of the saliva, that is rich in acid glycoprotein, a component of the glandular secretion, which together with the phospholipids of the degraded cell membranes, as a result autophagy of the cellular organelles, serve as potential for the calculus nucleus formation.

Among the most widespread morphological metamorphoses in sialolithiasis are the inflammatory processes of the glandular parenchyma, cellular atrophy, formation of lymphoid germinal centers, mucosal metaplasia, accumulations of glycosaminoglycans with extravasation of the saliva, and cellular inflammation with infiltration into the parenchyma, development of sclerogenic fibrosis and steatosis [4].

According to data reported by Marchal F. (2001) [12], at the histopathological level, morphological lesions are characterized by three degrees of atrophy, fibrosis and inflammation.

The expression of the morphological metamorphoses depends on the degree of the pathology, thus, in early stages they are practically absent, the parenchyma is intact, but with the advancement of sialolithiasis, the inflammatory processes with moderate to severe infiltration and atrophy are highlighted, and the parenchyma of the gland often presents microabscesses and diffuse atrophy [12]. At the same time, the authors mention that the single correlation between sialolithiasis and the variables evaluated in the study was established only on the age criterion.

The pathological processes listed above were also identified in the conducted study, but it should be mentioned that the examined by us specimens, mainly presented inflammatory processes with diverse cellular infiltration, sclerogenic fibrosis and steatosis.

Conclusions

The histopathological examination and statistical analysis of the results denote that the inflamma-

tory processes in the areas affected by morphological lesions are highlighted by various cell populations metamorphoses, with sclerogenic fibrosis, associated with metabolic changes, that contribute to the lipid substitution of the glandular parenchyma, with a periodic dynamics of the inflammatory lesions and sclerogenic fibrosis of the parenchyma, followed by steatosis, with the induction of a regressive and irreversible metamorphosis of the salivary gland.

Bibliografie/Bibliography:

1. Franco A, de Carvalho Mattos MJ, Ferrari F, Dos Reis Neto JM, Carta Gambus LC, Couto Souza PH, Berti-Couto Sde A. Massive Submandibular Sialolith: Complete Radiographic Registration and Biochemical Analysis through X-Ray Diffraction. *Case Rep Surg.* 2014; 2014: 659270. doi: 10.1155/2014/659270.
2. Giray CB, Dogan M, Akalin A, Baltrusaitis J, Chan DC, Skinner HC, Dogan AU. Sialolith characterization by scanning electron microscopy and X-ray photoelectron spectroscopy. *Scanning.* 2007; 29(5): 206-210. doi: 10.1002/sca.20069.
3. Hammett JT, Walker C. Sialolithiasis. 2022; StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022: 31751035.
4. Harrison John D. Histology and pathology of sialolithiasis. Pocket dentistry. Disponibil: <https://pocketdentistry.com/histology-and-pathology-of-sialolithiasis/>.
5. Kasaboğlu O, Er N, Tümer C, Akkocaoglu M. Micromorphology of sialoliths in submandibular salivary gland: a scanning electron microscope and X-ray diffraction analysis. *J Oral Maxillofac Surg.* 2004; 62(10): 1253—1258. doi: 10.1016/j.joms.2003.11.018.
6. Lee LT, Wong YK. Pathogenesis and diverse histologic findings of sialolithiasis in minor salivary glands. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010; 68(2): 465-470. doi: 10.1016/j.joms.2009.03.041.
7. Lehtman S. Sialolitiază gigantă submandibulară: experiența unui singur centru. / Submandibular giant sialoliths: single center experience. *Arta Medica.* 2011; nr. 3(46): 165-166. ISSN 1810—1852.
8. Lehtman S, Gulpe A, Borovețcaia A. Aspecte contemporane de etiologie, patogeneză, diagnostic și tratament al sialolitiaziei. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale.* 2014; nr. 3: 152-166.
9. Lehtman S, Procopenco O, Cebotari M. Sialoliți giganti cu localizare în glanda submandibulară. *Medicina stomatologică.* 2019; nr. 4(53): 94-103. ISSN 1857—1328.
10. Lommen J, Schorn L, Roth B, Naujoks C, Handschel J, Holtmann H, Kübler NR, Sproll C. Sialolithiasis: retrospective analysis of the effect of an escalating treatment algorithm on patient-perceived health-related quality of life. *Head Face Med.* 2021; 17(1): 8. doi: 10.1186/s13005-021-00259-1.
11. Lustmann J, Regev E, Melamed Y. Sialolithiasis. A survey on 245 patients and a review of the literature. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 1990; (3): 135-138.
12. Marchal F, Kurt AM, Dulguerov P, Becker M, Oedman M, Lehmann W. Histopathology of submandibular glands removed for sialolithiasis. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2001; 110(5 Pt 1): 464-469. doi: 10.1177/000348940111000513.
13. Mimura M, Tanaka N, Ichinose S, Kimijima Y, Amagasa T. Possible etiology of calculi formation in salivary glands: biophysical analysis of calculus. *Med Mol Morphol.* 2005; 38(3): 189-195. doi: 10.1007/s00795-005-0290-7.
14. Nakhla M, Zand AN, Long J. The gland that kept on giving: A case report of over 40 sialoliths from a single submandibular gland. *Otolaryngology Case Reports.* 2022; vol. 24. Disponibil: <https://doi.org/10.1016/j.xocr.2022.100464>. ISSN 2468-5488.
15. Park SY, Lee SH, Lee NY, Jih MK. Sialolithiasis in children: Three case reports. *Oral biology research.* 2019; 43(4): 340-348.
16. Schröder SA, Andersson M, Wohlfahrt J, Wagner N, Bardow A, Homøe P. Incidence of sialolithiasis in Denmark: a nationwide population-based register study. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2017; 274(4): 1975—1981. doi: 10.1007/s00405-016-4437-z.
17. Silveira Junior JB, Matias Neto JB, Andrade Junior I, Capistrano HM. Multiple sialolithiasis in submandibular gland duct: a rare case report. *RGO, Rev Gaúch Odontol.* 2020; 68:e20200029. Disponibil: <http://dx.doi.org/10.1590/1981-863720200002920180103>
18. Witt Robert L. Salivary glands diseases. *Histology and pathology of sialolithiasis,* 2005. doi: 10.1055/b-0034-66518.
19. Афанасьев В. В., Ткаленко А. Ф., Абдусаламов М. Р. Сравнительное изучение состава слюнного и зубного камней у больных слюннокаменной болезнью с учетом результатов проведения метода сиаолитотрипсии. *Российский стоматологический журнал.* 2003; nr. 1, с. 44-46.
20. Голованова О. А., Бельская Л. В., Пихур О. Л. Химический состав и свойства апатитов минерализованных тканей ротовой полости человека. *Вестник Омского университета.* 2010; nr. 4, с. 105-110.