

CONTRIBUȚIUNI LA STUDIUL HISTOPATOLOGIC AL LEZIUNILOR DIN TUBERCULOZELE CUTANATE ÎN CURSUL TRATAMENTULUI (IMUNOTERAPIE, ANTIBIOTERAPIE, CORTICOTERAPIE)

S. Longhin, P. Trifu

Intr-un studiu asupra tratamentului chimioterapic al tuberculozelor cutanate, publicat în 1956, conchideam că, deși s-au făcut progrese importante prin utilizarea vitaminoterapiei D₂ și a tuberculostaticeilor, rămân încă unele probleme de rezolvat. În ultimii ani, cele mai importante dintre problemele care se cer rezolvate în terapia tuberculozelor cutanate sînt apariția de rezistențe față de tuberculostatice, frecvența recidivelor și creșterea numărului cazurilor de tuberculide. Toate acestea ne-au obligat să reconsiderăm tratamentul biologic al tuberculozelor cutanate și totodată să cercetăm aportul pe care îl aduce corticoterapia în rezolvarea aspectelor arătate mai sus.

Huriez și colaboratorii, studiind efectul corticoterapiei sub protecția tuberculostaticeilor la 20 de bolnavi, au obținut rezultate deosebit de interesante în cazurile ce se arătaseră rezistente la tratamentele antituberculoase uzuale. Ei consideră corticoterapia deosebit de utilă, însă recomandă folosirea ei numai în cazurile care se dovedesc rezistente la antibiotice și vitamină D₂. *Graciansky* și *Grupper* admit posibilitatea utilizării pe scară mai largă a corticoterapiei, fără riscuri de generalizare a infecției tuberculoase, cu condiția ca această terapeutică să fie administrată sub protecția unui antibiotic specific.

Din investigațiile anatomo-clinice efectuate sistematic în cazurile de tuberculoze cutanate tratate în Clinica II-a dermato-venerologică din București, se desprind o serie de concluzii privind două categorii de fapte și anume:

— valoarea curativă a endotoxinei bacilare asociată sau nu cu tuberculostatice și,

— valorificarea efectelor farmacodinamice multiple ale corticoterapiei și introducerea ei în tratamentul tuberculozelor cutanate, cu scopul de a reduce procesul inflamator specific și de a potența acțiunea tuberculostaticelor și a imunoterapiei.

Cunoscând cercetările privind corticoterapia în tuberculoză și aplicarea acestei metode în tuberculozele cutanate, noi am extins corticoterapia sub protecția tuberculostaticelor la toate formele de tuberculoză cutanată, inclusiv tuberculidele, și am asociat-o antigenoterapiei cu endotoxină bacilară.

Schema de tratament a fost următoarea:

Sub protecția streptomicinei și a hidrazidei, s-a administrat cortizon sau derivate, sub formă de cure scurte de 8—20 zile, în doze zilnice moderate (în medie 100 mgr.) Dozele au fost diminuate treptat și săptămânal s-a intercalat câte o injecție de 50 u. de A.C.T.H. Tratamentul a fost administrat cu precauție și sub controlul cunoscut.

Concomitent, s-a instituit și imunoterapia cu endotoxină bacilară în doze progresive (0,1—0,5 ml. la 2 zile), tratament ce a fost continuat și după întreruperea corticoterapiei.

Au fost tratate astfel 31 cazuri de tuberculoze cutanate diverse, obținându-se rezultate bune, comunicate într-o lucrare anterioară.

Trebuie subliniat numărul redus al eșecurilor—4—, vindecările frecvente obținute mai ales în tuberculide, precum și faptul că marea majoritate a cazurilor supuse corticoterapiei rezistaseră tratamentelor uzuale cu tuberculostatice.

Favorizarea procesului de vindecare a leziunilor tuberculoase prin corticoterapie nu poate fi explicată numai prin acțiunea antiinflamatorie a extractului corticopuraprenal. Cercetările întreprinse de noi au urmărit ca, prin studiul comparativ al imaginilor histopatologice în cursul tratamentului, să se obțină unele date asupra mecanismului de acțiune al cortizonului sau derivatelor sale. Pare paradoxală asocierea imunoterapiei cu endotoxină bacilară, cu corticoterapia care inhibă formarea de anticorpi. Datele experimentale arată însă că, după încetarea corticoterapiei, anticorpii reapar și ating chiar un titru mai mare decât la animalele martore.

Evoluția histologică a leziunilor a fost urmărită, în special în cazurile de lupus tuberculos, prin biopsii repetate în cursul tratamentului. Aceste biopsii au fost efectuate pe de o parte la bolnavii cărora li s-a aplicat o medicație unică (de exemplu numai antigenoterapia cu endotoxină bacilară), și pe de altă parte la bolnavii cărora li s-a aplicat medicația asociată, corticoterapie-imunoterapie-antibioterie. Astfel preparatele microscopice au putut fi interpretate comparativ, punându-se contura unele aspecte caracteristice.

În cazurile tratate cu vitamina D₂ asociată antigenoterapiei cu endotoxina bacilară, preparatele histologice arată că, atât în jurul foliculilor simpli sau confluenți, cât și în jurul infiltratelor tuberculoide, țesutul conjunctiv reacționează printr-o hiperplazie fibroblastică ce se organizează treptat într-un proces de scleroză inelară, perinilamatorie, pe alocuri de aspect cirogen. Treptat, însă foarte lent, incluziunile sclerose se îngroașă, iar nodulul inflamator central diminuează, în faza finală persistând doar o mică plajă constituită aproape exclusiv din limfocite. Vindecarea histopatologică se traduce printr-un proces de scleroză cicatricială.

Aspectele descrise mai sus sînt intrutotul superpozabile celor pe care le-am observat în cursul tratamentelor numai cu endotoxină bacilară. Pe de altă parte, *Huriez* și *Pelcé* descriu un tablou histologic asemănător în tuberculozele cutanate tratate exclusiv cu vitamina D₂ sau cură vitamino-calcică. Cele două medicații deși diferite, determină deci o reacție tisulară similară.

În cazurile tratate cu antibiotice, după o primă fază caracterizată prin hiperplazia și hipertrofia gigantelor și epiteloidelor, se produce o rănire a infiltratului, urmată ulterior de un proces mai discret de remaniere conjunctivă. *Marchionini* și *Vendemeiren* și *Achten* au publicat cercetări importante în aceasta problemă. Faptul că imunoterapia și antibioterapia nu determină reacții tisulare similare ci complementare arată că cele două medicații pot fi asociate cu rezultate bune, ele acționînd sinergic și potențîndu-se reciproc.

În cazul bolnavilor la care s-a aplicat tratamentul complex, cortico-imuno-antibioteric, examenele microscopice repetate ne-au permis să urmărim câteva aspecte histologice interesante, determinate de acțiunile diferite ale agenților terapeutici asociați.

Infiltratele foliculare trec printr-o primă etapă caracterizată, pe de o parte prin modificări ale aspectului celulelor componente și pe de altă parte prin transformări importante ale stromei. Numărul epitelioidelor și mai ales al celulelor gigante crește și concomitent se observă o modificare a aspectului lor: alături de epitelioidele obișnuite cu nucleul alungit și palid, apar numeroase macrolage rotunjite, cu nucleul neregulat și mai întunecat, elemente histiocitare de talie foarte mare (40—50 m), cu citoplasmă palidă, deseori vacuolară și cu prelungiri citoplasmice neregulate, zdrențuite, precum și tipuri celulare de tranziție între aceste forme. Se constată deci un remarcabil polimorfism celular în centrul foliculilor, iar frecvența și varietatea elementelor de tip histiocitar indică o intensă activitate fagocitară. De asemenea, pe lângă gigantele Langhans tipice, apar celule gigante monstruoase, unele foarte alungite, altele cu prelungiri citoplasmice radiare, insinuate printre celulele învecinate. Dispoziția nucleilor lor este deseori curioasă: aglomerări de nuclei centrali — ca la giganta de corp străin — sau conglomerarea tuturor nucleilor într-unul din poli celulei. Este deci o perioadă de transformare, de modificare a aspectului obișnuit al celulelor care alcătuiesc foliculul tuberculos, traducând o vie activitate fagocitară.

Canetti și Vendermeiren și Achten consideră că acest proces de transformare este rezultatul acțiunii metaplastante a constituenților lipidici ai bacililor Koch fagocitați. Antibioterapia accentuind dezințegrea bacililor cu eliberare masivă de constituenți lipidici, determină apariția unui număr mai mare de epitelioides și gigante tipice și atipice în leziunile tratate cu antibiotice decât în leziunile netratate sau tratate alfel.

Concomitent cu proliferarea și modificarea aspectului celulelor din centrul foliculului, începe și un proces de imibiție, de fluidificare a substanței fundamentale a stromei care apare laxă, pe alocuri fin fibrilară și mai greu colorabilă. Această modificare a stromei se datorește acțiunii extractului corticosuprarenal și confirmă observațiile comunicate de *Asboe-Hansen și Jean de Brux*. Experimentările acestor autori au demonstrat că, după injectarea de extracte cortico-suprarenale, substanța fundamentală a țesutului conjunctiv normal apare laxă, greu colorabilă, pe alocuri fibrilară; concomitent au observat dilatări vasculare însoțite uneori de extravazări sanguine. Este probabil că mobilizarea, metaplastia și activitatea fagocitară a elementelor de tip histiocitar sînt facilitate de fluidificarea substanței fundamentale. Este interesant de menționat că modificările substanței fundamentale a stromei sînt mult mai evidente în interiorul foliculului sau al infiltratelor și abia schițate la periferia lor.

Ulterior începe remanierea foliculului. Aceasta se face prin pătrunderea a numeroase capilare de neoformație care străbat coroana de limfocite. Elemente adventiciale, celulare și fibrilare, însoțesc capilarele de neoformație și se insinuează între periferia limfocitară și insula centrală giganto-epitelioidă. Acest țesut se îngroașă treptat și izolează, ca un adevărat mel conjunctiv tinăr, porțiunea centrală a foliculului de limfocite periferice. În cele din urmă, această zonă este înlocuită de un nodul conjunctiv. Coroana periferică limfocitară suferă de asemenea procesul de fluidificare a substanței fundamentale a stromei care ușurează pătrunderea capilarelor de neoformație și a elementelor celulare și fibrilare care le însoțesc. Proliferarea elementelor perivascularare împreună cu organizarea unor dispozitive fibrilare care se îngroașă treptat disecă infiltratul limfocitar, îl fragmentează în insule limfoide alungite, separate printr-un țesut conjunctiv tinăr, abundent vascularizat.

Infiltratele tuberculoide au un destin asemănător, dar oarecum simplificat. Etapa de proliferare și transformare este fugace și puțin intensă. Se remarcă aceeași fluidificare a substanței fundamentale a stromei, urmată de pătrunderea elementului vasculo-fibroconjunctiv care dilacerează și fragmentează infiltratul. Prin îngroșarea benzilor de țesut conjunctiv, dimensiunile insulelor inflamatorii se micșorează treptat, persistînd temporar câteva manșoane perivascularare limfocitare subțiri.

Atît în cazul formațiunilor foliculare cît și în cazul plajelor tuberculoide, faza finală a procesului de vindecare este ilustrată prin organizarea fibroasă a conjunctivului tinăr,



Fig. nr. 1.



Fig. nr. 2.



Fig. nr. 3.



Fig. nr. 4.



Fig. nr. 5



Fig. nr. 6.



Fig. nr. 7.



Fig. nr. 8.

LONGHIN ȘI COLAB.: CONTRIBUȚIUNI LA STUDIUL HISTOPATOLOGIC
AL LEZIUNILOR DIN TUBERCULOZELE CUTANATE

Fig. nr. 1. – Folicul tuberculos remaniat. Porțiunea centrală a foliculului, constituită din epitelioid, gigante și numeroase elemente de tip histiocitar-macrofagic, apare complet separată de coroana limfocitară, printr-un țesut conjunctiv tânăr, abundent vascularizat. În dreapta, jos, coroana de limfocite este întreruptă prin pătrunderea conjunctivă către centrul foliculului (100 X).

Fig. nr. 2. – Detaliu din figura precedentă, înfățișând o porțiune din țesutul conjunctiv tânăr, care separă porțiunea centrală a foliculului de coroana limfocitară periferică. Se remarcă abundența capilarelor de neoformație cu celule endoteliale proeminente în lumen (400 X).

Fig. nr. 3. – Coroana limfocitară de la periferia unui folicul tuberculos remaniat arată o rarire relativă a elementelor celulare, o fluidificare a substanței fundamentale a stromei și capilare de neoformație. Se observă modificările substanței fundamentale care apare laxă și greu colorabilă (200 X).

Fig. nr. 4. – Detaliu din figura precedentă la măritor mai puternic. Se observă modificările substanței fundamentale care apare laxă și greu colorabilă (400 X).

Fig. nr. 5. – Infiltrat inflamator nodular caracterizat printr-un remarcabil polimorfism celular. În interiorul nodulului, substanța fundamentală a stromei este îmbibată, în timp ce la periferie această modificare este minimă. Se observă numeroase neocapilare cu celule endoteliale proeminente (200 X).

Fig. nr. 6. – Porțiune din figura precedentă la măritor mai puternic. Polimorfismul celular apare mai evident. Alături de limfocite tipice, se observă poliblaste, histiocite și elemente celulare cu caractere de tranziție. În centrul figurii, un histiocit gigant, cu citoplasma vacuolară, nucleu voluminos și contur zdrențuit. Stroma apare laxă, fibrilară și greu colorabilă (400 X).

Fig. nr. 7. – Infiltratul inflamator în care predomină limfocitele este disecat prin benzi aproape paralele de țesut conjunctiv tânăr, celular. În acest fel, infiltratul, inițial difuz, este fragmentat în insule alungite (100 X).

Fig. nr. 8. – Celulă gigantă monstruoasă, atipică. O parte din nucleii sunt așezați „în potcoavă” la periferia citoplasmei, iar alții sunt aglomerați în centru. Citoplasma periferică emite o serie de prelungiri radiare care se insinuează prin elementele celulare din jur (200 X).

bogată celular și abundent vascularizat, care a disociat și înlocuit infiltratele inflamatorii. Vindecarea clinică nu coincide cu vindecarea microscopică: mult timp după dispariția leziunilor cutanate macroscopice, examenul histopatologic arată persistența atât a unor infiltrate de tip tuberculoid, situate în special în dermul superficial, cât și a unor mici cuiburi de limfocite în exocitoză.

În concluzie: corticoterapia grăbește și ușurează vindecarea leziunilor tuberculoase și acțiunea sa este ilusirată, în primul rând, prin procesul de fluidificare a substanței fundamentale a stromei, datorită probabil unei depolimerizări a constituenților acesteia. Această fluidificare facilitează atât pătrunderea țesutului vasculo-conjunctiv în interiorul infiltratului — și deci remanierea și cicatrizarea — cât și mobilizarea, metaplasia și activitatea fagocitară a elementelor histiocitare.

Pe de altă parte, extractul corticosuprarenal, prin acțiunea sa depolimerizantă împiedică organizarea precoce a inelelor scleroase groase, periinflamatorii, observate în special în cazurile, tratate cu vitamina D₂ sau prin cură vitamino-calică. Aceste inele scleroase de aspect cirotic izolează încă din primele stadii ale tratamentului leziunea de stroma din jur, și implicit, îi întârzie vindecarea, oprind pătrunderea elementului vasculo-fibro-conjunctiv.

De asemenea, acțiunea favorizantă a corticoterapiei se manifestă și la nivelul vaselor, — dilatări, neoformări, modificări de permeabilitate — asigurând o mai bună difuziune a antibioticului asociat la nivelul leziunii.

Imaginile histologice permit deci o analiză mai subtilă a mecanismului de acțiune al cortizonului și derivatelor și confirmă observațiile clinice privind rolul său de potențare a acțiunii antibioterapiei și imunoterapiei.

Sosit la redacție: 12 martie 1960.

Bibliografia le autori.

К ВОПРОСУ ГИСТОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ
КОЖНО-ТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПОРАЖЕНИЙ ВО ВРЕМЯ ЛЕЧЕНИЯ
(ИММУНОТЕРАПИЯ, АНТИБИОТЕРАПИЯ, КОРТИКОТЕРАПИЯ)
С. Лонгин, П. Трифу

Путем повторных биопсий наблюдалась гистологическая эволюция поражений, причем можно было наметить некоторые аспекты, являющиеся характерным для примененного медикаментозного лечения.

Комплексно леченные случаи (кортико-иммуно-антибиотерапия) характеризуются более быстрым течением процесса рубцевания и проявляются в первой стадии гиперплазией, гипертрофией и метapлазией с большой фагоцитарной деятельностью эпителиальных и гигантских клеток сопровождающихся разжижением основного вещества стромы, являющейся рыхлой, трудноокрашивающейся и местами тонковолокнистой. Это разжижение способствует восстановлению соединительной ткани и последующей фиброзной организации поражений.

CONTRIBUTIONS À L'ÉTUDE HISTOPATHOLOGIQUE DES LÉSIONS
DES TUBERCULOSES CUTANÉES AU COURS DU TRAITEMENT
(IMMUNOTHÉRAPIE, ANTI BIOTHÉRAPIE, CORTICOTHÉRAPIE)

S. Longbin, P. Trifu

Par des biopsies répétées on a suivi l'évolution histologique des lésions, certains aspects caractéristiques pour la médication utilisée pouvant être contournés.

Les cas traités de manière complexe (cortico-immuno-antibiothérapie) se caractérisent par une évolution plus rapide du processus de cicatrisation et, dans une première étape, montrent des hyperplasies, hypertrophies et métaplasies avec une intense activité phagocytaire des épithélioïdes et des cellules géantes associées à la fluidification de la substance fondamentale du stroma qui paraît lâche, difficile à colorer et par places finement fibrillaire. Cette fluidification rend plus facile la pénétration du tissu conjonctif et l'organisation fibreuse ultérieure des lésions.