

ADENOPAȚIILE MEDIASTINALE LATENTE ȘI SPONTAN REGRESIVE ALE TUBERCULINO-ANERGICILOR INTERNAȚI INTR-O CLINICĂ FTIZIOLOGICĂ ÎNTRE ANII 1952—1959.

Zeno Barbu, M. Bors, F. Jozefovics, L. Lakatos, Gy. Charap

Dintre adenopatiile mediastinale, depistate prin microradio-fotografie și internate în clinică între 1952—1959, 19 din totalul de 216 s-au dovedit a fi atipice prin caracterul lor tuberculino-nergic sau hipergic, prin regresivitatea lor spontană, prin simetria așezării și prin latența lor asimptomatică subiectivă și obiectivă.

Incidența celor 4 caracteristici amintite este atât de constantă și de semnificativă, încât această grupare simptomatică merită un studiu special.

Este vorba de întumescența inflamatorie, de dimensiuni impresionante, a ganglionilor bronhopulmonari și eventual paratraheali, prezentînd următoarele caractere:

— din punct de vedere histologic, o gamă de alterațiuni începînd cu proliferarea reticulară nearanțată și pînă la aglomerația granulomatoasă de celule epiteloid de coroană limfocitară dar fără necroză centrală cum se observă în tuberculoză;

— din punct de vedere clinic, latență subiectivă totală, sau foarte rar, discrete semne de jenă respiratorie și febriculă vesperală, lipsînd modificări din partea elementelor figurate și a chimismului sanguin a organelor hematopoetice, a ganglionilor periferici, a principalelor parenchime, precum și semnele de compresiune bronșică;

— din punct de vedere biologic, negativitatea absolută a reacției tuberculice, sau rar o pozitivitate discretă la concentrații mari, prezentînd și o negativitate intradermică, față de principalele alergoze cu răspîndire în masă;

— din punct de vedere al evoluției, regresivitate spontană și totală, în 6—13 luni din momentul descoperirii.

Bolnavii aparțineau în egală măsură ambelor sexe, vîrsta lor variînd între 8 și 26 de ani.

Încercînd să determinăm prin metode clinice, biologice, histologice, radiologice, precum și din evoluția ulterioară a maladiei, etiologia acestor îmbolnăviri, nu am reușit să le elucidăm apartenența, decît în aproximativ jumătate din cazuri.

a) După regresivitatea spontană a manifestărilor ganglionare, la trei bolnavi au apărut semnele clinice, biologice și histologice ale maladiei lui Besnier-Boeck-Schaumann (BBS) și anume: diseminare micronodulară pulmonară, cu granulom epiteloid netuberculo-gen pentru cobai și cu pozitivitatea reacției Dupont. La alții doi, natura sarcoidotică a procesului a putut fi confirmată prin evidențierea semnelor camuflate ale maladiei: imaginea bronhosopică caracteristică cu biopsie pozitivă, alergizare tuberculică prin cortison, biopsie de ganglion periferic ș.a.m.d. După vindecare, toți au devenit tuberculino-pozitivi. Aceste cazuri corespund unei sarcoidoze monosimpptomatice fruste și spontan regresive, reprezentînd cam 25% din gruparea sindromatică de care ne ocupăm.

b) În alte trei cazuri, adenopatiile mediastinale latente s-au dovedit, prin evoluția lor tardivă, apărută după regresivitatea ganglionară, a fi de natură tuberculoasă, iar într-un caz natura specifică a fost confirmată pe parcursul adenopatiei, prin evidențierea bacililor Koch în ganglionii cervicali apăruiți între timp, deși aspectul histologic al acestora era sarcoidotic, iar reacția tuberculică constant negativă. Ea a devenit însă pozitivă în toate patru cazurile, după ce adenopatia a cedat. Un caz a recidivat de mai multe ori, lăsînd în hil importante cretificațiuni. Aceste tuberculoze evoluid în luni de zile, fără alergie cutanată și cu leziuni imitînd granulomul boeckian, aparțin grupului de tuberculoze anergice, atipice descris în ultimii ani, de *Besancon, Canetti, Leobardy* și *Ziegler*.

c) În două cazuri aspectul histologic al biopsiei bronșice și ganglionare, prezentînd o reticuloză proliferativă negranulomatoasă, precum și evoluția ulterioară a miiadiet au putut exclude alia natura tuberculoasă și cea boeckiană a procesului. În unul din aceste cazuri reacția tuberculinică negativă înainte de îmbolnăvire, a rămas negativă și după vindecare. În altul, maladia s-a întovărășit de un eritem nodos pasajer. Debutul anginic, însoțit de artralгии și adenopatii cervicale pasajere, prezența streptococului hemolitic în faringe și a unui indice antistreptolizic ridicat permit să se bătunăscă în ambele cazuri, existența unei streptococoe adenotrope, monosimplomatice. Ultimul caz aparține grupei sindromatice, descrisă de *Löfgren*, și cunoscută sub numele de „limfom mediastinal bilateral benign cu eritem nodos”, ce poate avea în egală măsură o origine tuberculoasă, boeckiană, piococică, virotică sau, în sfîrșit, criptogenetică (*Brocard, Meyer*).

d) În ultimile opt cazuri nu s-a putut stabili nici o etiologie deși s-au făcut numeroase încercări de a se pune în evidență originea micotică, virotică, parazită, bacteriană, sau calmetică. În trei cazuri tinerii proveneau din regiuni împădurite cu brazi de pin, fără a se putea confirma originea polenică a maladiei lor. Examenul histologic, atunci cînd a putut fi executat, a arătat o simplă proliferare reticulară. Anergia tuberculinică a rămas de cele mai multe ori definitivă și după vindecarea ganglionară.

Publicațiile medicale din ultimii ani, confirmă existența tot mai frecventă a unor observații clinice similare.

Semnalat încă în 1940 de *Keyley* și apoi în 1946 de *Löfgren*, sindromul ciștigă o notorietate mondială în urma lucrărilor Congresului de la Saint Etienne din 1955. La noi problema a fost atinsă uneori tangențial de *Tătaru și Căpușan* în 1948, *Diaconiță și Ștefănescu Mindru* în 1949, *Năstase, Speranță și Dumitru* în 1953, *Daniello* în 1957, *Bungețianu și Ulpian* în 1958 și *Popper* în 1960. Caracterul asimptomatic al maladiei face ca ea să fie descoperită mai ales cu ocazia examinărilor MRF ceea ce permite să i se cunoască și frecvența în sinul populației triate. Această frecvență variază între 0,005% la noi și 0,03% în alte țări. Față de morbiditatea prin adenopatie tuberculoasă care a scăzut în ultimii zece ani, de la 0,10% la 0,01%, cea latentă anergică ramine, după datele lui *Wegelius*, la un nivel constant, pe alocuri în creștere.

În cele aproape 2.000 de cazuri cuprinse în 96 publicații pe care le-am consultat, apartenența etiologică a putut fi precizată, numai într-o proporție de 50%, constatîndu-se în același timp impresionanta varietate a cauzelor provocatoare.

O proporție de 25% a cazurilor publicate a făcut dovada originii sarcoidotice a ganghiopatiei prin două căi diferite. În 17%, adenopatiei latente i se asociază pe parcurs manifestări morbide caracteristice maladiei lui B.B.S.: granulie pulmonară de tip Pautrier, uvertă de tip Heerford, osteită chistică de tip Jüngling, glandulopatii de tip Mikulitz, sarcoizi cutanați. Reacția la antigenii Kweim și Dupont devine pozitivă, crește nivelul de calciu, de fibrinogen, de gamaglobuline, iar biopsia periferică pune în evidență o granulomatoză netuberculoasă pentru cobai. În 8% a cazurilor, diagnosticul se stabilește pe cale indirectă, prin descoperirea simptomatologiei ascunse: pozitivitatea biopsiei bronșice și a puncției ganglionare transbronșice, pozitivitatea biopsiei ganglionilor aparent normali din loja prescalenică după *Daniels*, pozitivitatea biopsiei amigdaline, a puncției hepatice și splenice, precum și a raclatului conjunctival; pozitivizarea reacției prin cortico-terapie sau prin tuberculină diluată cu Cortison, negativitatea reacției *Middlebrook-Dubos*, și *Chouchroun*, alterarea curbei de calcemie provocată ș.a.m.d. Această etiologie e confirmată de eficacitatea cortico-terapiei „ex juvantibus”. Formele acestea monosimplomatice constituie de fapt prima fază a oncării sarcoidoze, care într-o treime din cazuri rămîne și singura manifestare a maladiei B.B.S.

În anumite cazuri s-a putut face, în ciuda anergiei tuberculinice constante, dovada unei etiologii tuberculoase, prin prezența bacililor Koch în spută în raclatul eventualei histule bronșice, în fichidul de spălătură bronșică, gastrică sau în preparatele histologice și biopsiile ganglionare periferice, prescalenică, etc. *Leopardy* pune în evidență bacilii Koch prin provocare cu BCG (*Scarinci, Wurm, Daniello, Popper*).

Anergia tuberculinică a bolnavilor de tbc. nu este un fenomen excepțional. S-au descris stingeri temporare ale reacției în multe afecțiuni tuberculoase secundare (*Dufour*). Se cunoaște tuberculoză ganglionară cervicală cu reacție la tuberculină întârziată descrisă de *Bezancon*.

Leopardy în 1938 și *Ziegler* în 1952 (citată de *Jarniou*) descrie o granulomatoză hiperplazică cu bacili Koch prezenți și anergie tuberculinică constantă. Mulți autori o consideră ca o formă de trecere între tuberculoză și maladia lui B.B.S. și în același timp ca un argument pentru identitatea de natură a celor două maladii, mai ales că prin mycobacterii atipice s-a putut reproduce la sarcoidotici reacția lui Kweim. B.B.S.-ul ar fi prin urmare o tuberculoză atipică cu blocarea anticorpiilor tisulari, (*Wurm*).

Numeroase argumente pledează și contra acestei identități: maladia lui Boeck e frecventă și în țările cu tuberculoză puțină, în schimb tuberculoza post boeckiană apare numai acolo unde se poate vorbi de o infecție intraspitalicească a internatilor cu sarcoidoză.

Totuși absența micobacteriilor din filtratul ce realizează reacția specifică pentru B.B.S. dovedește că antigenul prezent nu e de origine tuberculoasă.

Adenopatii streptocicice au fost descrise de *Bernheim*, *Brocard*, *Löfgren*, *Meyer* și alții. Ele debutează printr-o primă maladie angino-articulară ganglio-cervicală și se întovărășesc uneori de eritem-nodos concomitent cu anergie tuberculinică constantă. Titrul de aglutină pentru streptococ M. G., precum și cel antistreptolizic O (ASLO) crește impresionant pe toată durata adenopatiei mediastinale. Maladia cedează fără urme în 6—8 luni, anergia rămânând definitivă.

S-au descris adenopatii similare cu același caracter de latență, benignitate, reversibilitate și anergie și în legătură cu alte afecțiuni, după cum urmează:

Meyer și *Freour* descrie o astie de adenopatie în legătură cu o reticuloză infecțioasă de inoculare cu virusul zgîrieturii de pisică (Mollaret), identificabilă pe baza pozitivității cutireacției M.Z.P.

Even, *Lecour*, *Debrée*, *Gernez-Rieux* și *Kourilski* au descris adenopatii de acest fel în prezența unor viroze demonstrabile prin pozitivitatea reacției Hirst, pentru antigenul A, a reacției Paul și Bunnell, prin devierea complementului pentru febra Q, prin creșterea titrului de autoaglutinine la rece, prin rezistența la tratamentul cu Cortison etc.

Hinault și *Foy* au descris în 1956 cazuri similare după o vaccinare cu tulpina „17 D amaril” contra febrei galbene, iar *Sors* în legătură cu diferite micoze pulmonare.

Arlindo de Assis relatează cazuri apărute după administrarea masivă perorală de vaccin B.C.G., *Montel* în legătură cu o trichocefaloză, iar *Rougeau* în legătură cu maladia Nicolas Favre.

Comentînd faptul că în jumătate din cazuri etiologia nu poate fi precizată, *Brocard* propune pentru moment cuprinderea lor sub numele de adenopatie criptogenetică.

Cummings și *Hudgins* remarcă frecvența formelor criptogenetice în legătură cu pădurile de pin alb, polenul acestora prezentînd din punct de vedere tinctorial, antigenic, electroforetic și al spectrului de absorbție, caractere comune cu tuberculo-proteinele micobacteriei H 37 Rv. Acest polen poate provoca chiar și fenomen Koch la cobaii tuberculoși.

Sindromul adenopatiilor mediastinale latente ridică numeroase probleme de diagnostic diferențial. Trebuie luate în considerare maladiile de sistem cu localizare mediastinală, precum limfogranulomatoză malignă, leucoza, limfosarcomatoza, limfomul giganto-folicular al lui Brill-Simmers etc. Mai trebuie apoi diferențiate și adenopatiile de acompaniament din silicoză, sifilisul secundar, tuberculoza primară, rujeolă, pertusis, mononucleoza infecțioasă, adenoviroza Mashof, etc.

În formele cu etiologie bacteriană, micotică, sau parazitară lămurită se aplică o chimioterapie adecvată, însoțită de hormonoterapie antiinflamatorie. Se mai adaugă la acestea și vaccinoestimulația prin B.C.G. în tuberculozele anergice și maladia lui B.B.S.



Fig. nr. 1. - K. E. de 27 de ani, pină la imbolnăvire tuberculino- negativă, desco- perită accidental. Asimptomatică. Biopsie pe ganglion periferic: granulomatoză de tip B.B.S. Adenopatie



Fig. nr. 2. - Acelaș caz. Cedează în op. luni. După 2 ani tot tuberculino-negativă și asimptomatică



Fig. nr. 3. - É. E. de 24 de ani. În ante- cedente angină, dureri reumatice, desco- perită întâmplător. În prezent eritem nodos, tuberculino-negativă. Titrul ASLO ridicat. Biopsie ganglionară: proliferare reticulară



Fig. nr. 4. - Acelaș caz. Cedează în 6 luni, rămâne tuberculino-negativă și asimptomatică după 3 ani.



Fig. nr. 5. - L. F. de 32 de ani. În antecedente adenopatii hilare, recidivante. Reacția tuberculinică inconstant pozitivă. Biopsie ganglionară: granulomatoză fără necroză cu prezență de B. K.

În ceea ce privește motivul pentru care, factori atît de diferiți pot realiza un sindrom așa de unitar, nu am găsit în literatură altă explicație decît cea dată de *Hielmeyer* și *Fanconi*, care, acceptînd localizarea reticulo-endotelială a maldăiei, îi conferă biocaracteristicile acestuia: reacții diferite la una și aceeași cauză și reacții identice la cauze diferite, în funcție de situația mecanismelor de apărare. Totuși rămîne încă să fie elucidată cauza localizării aparent primare în ganglionii mediastinali, pledînd pentru un antigen pătruns pe cale pulmonară și oprit de bariera limfatică a mediastinului.

Sosit la redacție: 4 mai 1960.

Bibliografia la autori.

ЛАТЕНТАЯ И СПОНТАННО РЕГРЕССИРОВАННАЯ МЕДИАСТИНАЛЬНАЯ АДЕНОПАТИЯ У ТУБЕРКУЛИНО-АНЕРГИЧЕСКИХ ЛИЦ,

З. Барбу, М. Борш, Ф. Йозефович, Л. Лакатош, Д. Харап

Авторы знакомят с 19 случаями медиастинальной аденопатии, которая появилась в туберкулино-анергическом организме, без симптомов и спонтанно регрессировалась. Анатомически иногда давала грануломатозную ткань без некрозов, другой раз — ретикулярную пролиферативную ткань.

Частота у нас 0,005%, в другом месте 0,03%. В 5 случаях шла речь об анергическом туберкулезе типа Леобарди, в 3 случаях о моносимптоматическом спонтанно регрессированном саркоидозе, в 2 случаях о ретикулезе, вызванном, вероятно стрептококком. В 8 скрытых случаях этиологию болезни установить не могли. Исключительно гильзное расположение по их предположению объясняется проникновением антигена через легкое и фильтрационной ролью медиастинальных лимфатических узлов. То что, на разные агенты образуется единая клиническая картина объясняется тем свойством ретикулярной системы, которые на проникновение такого же возбудителя реагирует по разному, а другой раз на разные возбудители отвечает аналогично.

LES ADENOPATHIES MÉDIASTINALES LATENTES ET SPONTANÉMENT RÉGRESSIVES DES MALADES TUBERCULINO-ANÉRGISQUES DÉPISTÉS PAR M.R.P.H.

Z. Barbu, M. Bors, K. Adorján, F. Jozefovics, L. Lakatos, Gy. Czarap

On analyse 19 cas d'adénoopathie médiastinale bilatérale, latente au point de vue clinique, spontanément régressive en 6-18 mois, qu'on a dépistée chez les tuberculino-anérgiques. Cette maladie a présenté une sous-couche anatomique parfois granuleuse et sans nécrose, et maintes fois prolifère réticulaire. Elle survient avec une incidence entre 0,005% chez nous, et 0,030% ailleurs. En 5 cas il s'agissait d'une tuberculose anérgique atypique de type Leobardy. En 3 cas on a identifié une sarcoidose monosymptomatique spontanément régressive et en 2 autres il s'agissait probablement d'une réticulose streptococcique. En 8 cas cryptogénétiques on n'a pu élucider l'étiologie. Il semble que la localisation exclusive médiastinale soit en corrélation avec la pénétration pulmonaire de l'antigène et avec la fonction de barrière des ganglions lymphatiques médiastinaux. La particularité du système réticulaire de réagir d'une manière différente à des agents uniques et d'une manière unique à des agents différents, explique l'identité du tableau clinique réalisé par des agents tellement différents.