

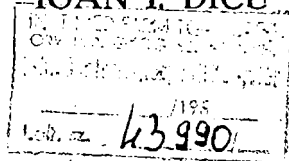
Sindromul anatomo-clinic al Carcinozei miliare generalizate



PENTRU
DOCTORAT IN MEDICINĂ ȘI CHIRURGIE
PREZENTATĂ ȘI SUSȚINUTĂ IN ZIUA DE 20 DECEMBRIE 1934.

DE

IOAN I. DICU



23 MAY 2005

UNIVERSITATEA DIN CLUJ
FACULTATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE

Decan : Dⁿul Prof. Dr. GH. MARTINESCU

Profesori :

Clinica stomatologică (agr.)	D=I Dr.	Aleman I.
Bacteriologie	" "	Baroni V.
Istoria medicinei (agr.)	" "	Bologa V.
Patologia generală și experimentală	" "	Botez M. A.
Istologia și embriologia umană	" "	Drăgoiu I.
Clinica infantilă	" "	Gane T.
Semiologia medicală	" "	Goia I.
Clinica ginecologică și obstetricală	" "	Grigoriu C.
Clinica medicală	" "	Hațieganu I.
Medicina legală	" "	Kernbach M.
Farmacologia și farmacognozia	" "	Martinescu Gh.
Clinica oftalmologică	" "	Michail D.
Clinica neurologică	" "	Minea I.
Igienă și igiena socială	" "	Moldovan I.
Radiologia medicală	" "	Negru D.
Farmacia chimică și galenică	" "	Pamfil Gh.
Anatomia descriptivă și topografică	" "	Papilian V.
Clinica chirurgicală }	" "	Pop A.
Medicina operatoare }	" "	Popovicu Gh.
Fiziologia umană	" "	Buzoianu Gh.
Clinica oto-rino-laringologică (supl.)	" "	Sturza M.
Balneologie	" "	Tătaru C.
Clinica dermato-venerică	" "	Țeposu E.
Clinica urologică	" "	Thomas P.
Chimia biologică	" "	Urechia C.
Clinica psihiatrică	" "	Vasiliiu Titu
Anatomia patologică	" "	

JURIUL DE PROMOȚIUNE:

Președinte:	D ⁿ Prof. Dr. Vasiliu T.
Membrii:	" " " Papilian V.
	" " " Hațieganu I.
	" " " Goia I.
	" " " Urechia C.
Supleant:	D ⁿ Doc. Dr. Vancea P.

Introducere

Aspectul clinic al acestui sindrom care se prezintă cu cele mai bogate, mai variate și mai proteiforme manifestări, care împrumută masca tuturor afecțiunilor grave, de cele mai multe ori cu alură dramatică, care simulează cele mai bizare și mai neverosimile asociații morbide, care sperie în cel mai înalt grad pe bolnav și pe aparținători, este tot așa de emoționant și pentru clinicianul care-l întâlnește (din fericire nu așa de frecvent).

Nu odată în asemenea cazuri cunoștințele, experiența celor mai renumiți, mai abili clinicieni au fost puse la grea încercare și aproape întotdeauna mijloacele de investigație de care dispune știința medicală au fost și ele frustate cu maximum de succes.

Drama ar fi atenuată în parte când printr'un tratament fie el și simptomatic, s'ar obține o sedățiune a simptomelor. Bolnavul și anturajul ar putea fi liniștiți momentan, iar clinicianul ar obține un mic armistițiu în timpul căruia ar putea cu mai mult calm să-și continue investigațiile, dar din nefericire, după o mică încetare aparentă a ostilităților urmează în mod inevitabil dezastrul total, ireparabil: moartea suferindului.

Pentru clinicianul conștiincios, un atare sindrom constituie un adevărat coșmar.

În adevăr, pus în imposibilitate de a întrevădea și de a obține ceva dela știința sa el se agită infructuos.

Aureola sa câștigată pe bun merit este și ea în mod implacabil încercată de asaltul corosiv al celor mai subminante svonuri pornite din jurul său.

În sfârșit nebiruitul de totdeauna va fi obligat să treacă — pentru un timp cel puțin — pe sub furcile caudine ale umilinței...

Simptomatologia așa de proteiformă a sindromului amintit nu se pretează ușor la o sistematizare sau schematizare simplistă.

Inadevăr, nu există specialitate clinică sau de laborator care să aibă un cuvânt de spus în asemenea cazuri. Din nefericire acest mănunchiu de cazuri reunit după îndestul de laborioase scotociri prin literatura medicală accesibilă constituie o adevărată vânătoare grea și puțin fructuoasă.

Cercetând cu deamănuntul cazurile descrise, suntem izbiți, aproape în majoritatea dintre ele de insuficiența materialului clinic sau anatomo-patologic ce ni-l pun la dispoziție. Aproape toți autorii recunosc neajunsul acesta, scuzându-se cauzele sunt variate și motivate suficient, ceiace pentru știință nu constituie însă decât o consolare fortuită.

Ici lipsește anamneza, dincoace examenul clinic, anatomo-patologic sau dacă există câte ceva din ele, unele sunt abia schițate și neconcludente.

E și firească oarecum situația, când, decursul clinic al acestui sindrom se petrece cu o viteză ce nu îngăduie aproape nici un fel de investigație suficient executată. Insuficiența datelor însă nu motivează deloc ignorarea de către știința medicală a acestei *entități* anatomo-clinice, din contra constituie un motiv de a ne întreba și a ne mira dimpreună cu Belosevič și Krauth de ce sindromul acesta nu este amintit, nu este discutat la diagnosticurile diferențiale — din capitolele ce l'ar putea îngloba — nici într'unul din cele mai bune tratate de clinică medicală?

Scopul modestei lucrări de față a fost tocmai acesta de a atrage întrucâtva mai mult atenția lumii medicale asupra acestui sindrom de a pregăti măcar într'o infimă parte terenul pentru ca pe viitor să poată fi definitiv încadrat de către știința medicală el existând ca o *entitate anatomo-clinică*, aparte, independentă nu poate fi ținut mult timp la barierele carantinei.

Aportul nostru personal e neînsemnat, recunoaștem, dar alături-rându-ne celor susținute de predecesorii noștri cerem și pentru acest ignorat desmoștenit acordarea deplină a prerogativelor ce i se cuvin.

N'avem meritul de a-l fi descoperit, de a-l fi botezat măcar, ci doar intenționăm să-l ocrotim puțin în fața pretoriului sever care îl va admonesta desigur pentru această îndelungă absentare și neexercitare-voită a dreptului de cetățenie sau măcar a datoriiilor de supușenie.

Carcinoza miliară generalizată

(Studiu Anatomico-Clinic)

MOTTO:

„... Intestația organismului prin celule tumorale embolizate și formarea de neoplasme metastatice secundare, constituiesc trăsăturile dominante ale malignității cancerelor...”

(M. Letulle: Anatomie Pathologique, p. 92).

Înșirăm aci diferitele numiri sub cari a fost descris în literatură acest rar sindrom anatomico-clinic:

1. Carcinoza acută miliară: Johannes Erichsen și H. Demme.
2. „ hematogenă: H. Lippmann.
3. „ miliară: { Achard și Bariéty
Coyon și Claret
Casolo, Lewinski.
4. „ miliară generalizată: { O. Belosevič și A. Krauth
Titu Vasiliu și R. Popa.
5. Granulie canceroasă: { R. Huguenin și J. Delarue
Costedoat și Codvelle —
R. Poinso și Jves Poursines.

Din însăși varietatea neînsemnată a acestor denumiri se poate deduce ușor că acest sindrom se înfățișează sub un aspect aproape constant, diferind numai prin acuitatea pe care o împrumută și prin extinderea diseminării procesului.

Autorii cari l-au întâlnit și descris, începând cu cei mai vechi (H. Demme (1859) și Joh. Erichsen (1861) și până la cei din zilele noastre, fac diferite considerațiuni asupra mecanismului declanșării acestui sindrom. Unii îndrăznesc să dea explicații mai mult sau mai puțin plausibile în sensul vederilor de astăzi iar alții ocolesc în mod vădit hazardul unei explicări.

Goldman a arătat că aproape toate carcinomele trec foarte repede în sânge și nu dau metaștaze întotdeauna. Czerny, Lubarsch, Futterer, v. Hansemann, au arătat deasemeni că nu fiecare germen canceros ajunge la dezvoltare. Petersen a arătat că sunt și metastaze cari se distrug complet iar altele iau o alură quiescență în timp ce cancerul primitiv evoluiază ducând până la exitusul letal al individului canceros.

Demme, Coyon și Claret susțin o iritație cronică, Costedoat și Codvelle o stare generală determinată de altă afecțiune (tuberculoza în cazul descris de dânsii). Erichsen, R. Huguenin și J. Delarue nu se pronunță.

Belosevič și Krauth se atașează părerii că o iritație pe cancerul primitiv, poate determina o generalizare canceroasă.

J. Ducuing în „Precis de cancerologie“ (1932) admite următoarele cauze :

- a) spontane,
- b) post terapeutice.

Acestea din urmă pot fi datorite exciziilor (biopsii, etc.) și s'ar explica fie prin deschiderea vaselor, fie prin exaltarea virulenței sau prin legea echilibrului neoplasmelor : „Diminuarea masei tumorale are de efect declanșarea metastazelor quiescente“...



Fazele tumorilor

(După G. Roussy, R. Leroux, M. Wolf, Nouveau Traité de Medicine)

Clasic se admit în evoluția cancerelor următoarele faze :

Faza locală

„ *generală* (metastazare).

Faza locală poate fi *concentrică* în care se observă o multiplicare pe loc și o creștere expansivă cu dislocarea țesuturilor ca în tumorile benigne sau *excentrică* și în acest caz tumora crește, emite travee continui prin care se însinuiază în țesutul limitrof sau dă diseminări discontinui : (noduli secundari) în jurul nodulului prim, urmând calea sanghină și constituind așa zisele metastaze regionale. Tot la faza locală mai există și așa zise *invazie locală* care se face prin *compresionarea* țesuturilor sau prin *substituirea* lor când se produce o deschidere a vaselor și o topire a țesuturilor sau prin *modificarea* celulelor normale datorită puterii cancerigene. Această din urmă părere e susținută și de Menetrier dar el o interpretează așa : „Celulele normale pot degenera prin ansamblul factorilor fiziopatologici cari au dat naștere și primelor celule canceroase“. În sprijinul acestei păreri Menetrier învoacă procesul de hiperplazie iritativă a celulelor normale situate la periferia nodulului canceros primitiv. Totuși aceasta părere nu e admisă de majoritatea autorilor. Se mai susține și *inlocuirea* prin expulzarea celulei normale și transplantarea în locul ei a celulei canceroase — fenomen observat în cancerule cilindrice ale intestinului.

Pretinsă afinitatea a celulelor neoplazice pentru sistemul sanghin la tumorile epiteliale s'a încercat să se explice prin pH umorilor cari ar forma mediul lor nutritiv în stare normală.

Reacțiile locale în tumori :

- a) Edificarea stromei,
- b) Formarea neovaselor.

Edificarea stromei : o tumoră își edifica stroma din țesutul local fapt probat prin diferența pe care o prezintă stroma metastazelor față de cea a cancerului primitiv. După Haaland, țesutul conjunctiv furnizează rețeaua conjunctivo-vasculară.

Formarea neovaselor pare a precede invazia iar împreună cu proliferarea granulomatoasă foarte abundentă pot crea un obstacol invaziei canceroase. Vasele preexistente pot suferi o obliterare prin reacțiile perivascularare, creșterea tecei conjunctivo-elastice și prin proliferarea endovasculară, având ca rezultat final sclerozarea și obliterarea limfaticului (Regaud, Barjon, observată de Goldmann — descrisă de Rubens Duval).



Reacțiile stromei :

a) *Reacția limfoplasmatică* : E o metaplazie „in situ” a țesutului conjunctiv ai cărui fibroblaști și celule fixe se transformă în *limfocite*. Celulele limfoide tinere venite din vase invadează trama conjunctivă. Se petrece ori o transformare discretă ce se observă sub formă de manșoane perivascularare sau se văd în țesutul conjunctiv adevărate grămezi cari pot ajunge până la formarea unui adevărat țesut limfoid. Nu rareori se văd în masa neoplazică adevărate grupuri cu centri germinativi adevărați constituind așa zisii „follicules clos” ai lui Rubens Duval. Adesea, celulele de tip limfocitar se transformă în celule *plasmatic*e, izolate sau grupate în plasmidii, mai ales în cancerele de gudron. Bierich și Ramon Y. Cajal le atribue un rol defensiv. Da Fano și Rubens Duval sunt de aceeași părere iar Roussy, Leroux au confirmat aceasta părere. Bonnin crede că limfocitele reacționează prin fermentii lor dar reacția e așa de puțin însemnată încât nu poate împiedica edificarea unei strome limfocitare — reacție comună caracteristică tuturor iritațiilor cronice, lente.

6. *Reacția cu macrofage și celule gigante, celule vacuolare Renaud epiteloid*e, *plasmidii multinucleate* : Prezența acestor elemente indică regresivitatea celulelor neoplazice printr'un proces cu tendințe necrobiotice predominant. Petersen le-a zis celule „cancerofage” iar Ribbert a arătat că nu sunt decât „necrofage” căci ele nu înglobează decât elementele alterate — de mai nainte.

c) *Reacția cu polinucleare eosinofile* ar trăda după R. Duval o reacție favorabilă a țesutului conjunctiv față de invazia canceroasă. Ea se observă în epitelimele ulcerative ale stomacului uterului, pielei.

d) *Reacția cu polinucleare neutrofile* (observată atât în tumorile ulcerate cât și în cele neulcerate). Ea pare a fi datorită unui proces inflamator acut sau subacut care poate duce la supurație și se observă când celulele canceroase sunt altrate, alterate, alteori e invers.

e) *Reacția fibroblastică* însoțește pe cea limfoidă adeseori, formând rețele cu travee de diferite dimensiuni. Intre aceste ochiuri apare substanța colagenă.

f) *Reacție tip scleros* (cu țesut conjunctiv). Se observă în cancerle neinfecțate, formând adevărate bariere și în asociație, adeseori, cu țesutul elastic. După Bierich ea ar succede reacției de tip mastocit. Rar se poate transforma în celule osoase, cartilagineoase. Demulțorii reacția e de tip hialin, în care pot apărea zone mai închise de tip granular fin, acidofil, achivalând cu necroza fibroïdă a lui Letulle. Reacția scleroasă ar fi o reacție defensivă a organismului (Menetrier-Rubens-Duval), alteori e activitatea proprie a tumorii, dotată cu extraordinară capacitate fibroblastică — ca în linia plastică.

Interpretări la reacția locală

În Congresul de medicină dela Strasbourg s'au dat următoarele interpretări.

Deoparte Rubens Duval susține că reacția locală este o reacție mai mult defensivă decât ofensivă. Adesea, reacția locală duce la stingerea procesului canceros: La o proliferare epitelială organismul constituie stromă (papile conjunctive), iar la o proliferare a țesutului conjunctiv (papilom) celulele epiteliale îi furnizează epiteliul de acoperire.

Tumorile benigne sunt tumori compensate în acest sens iar cele maligne ne-compensate (fără stromă).

Dealtăparte Woglom susține contrariul: Celula canceroasă e așa de asemănătoare celei normale încât organismul o acceptă fără protest, contrar de ceea ce se petrece cu microbi.

„Cât de perțidă ar fi ea, celula canceroasă e tratată ca prietenă al cărei rol îl joacă foarte bine... Organismul dă dovadă de un altruism regretabil, furnizându-i vase și stromă de susținere. Reacțiile de rezistență ale organismului ce se întâlnesc ici-colo, el nu le crede deosebite de reacțiile opuse corpurilor streini, deci nu sunt specifice anticanceroase.

Reacțiile de defensă după Roussy și colaboratorii săi sunt întrevăzute în sensul unor reacții fizice datorite proprietăților corpurilor. „E viața însăși ce rezultă din reacții iar nu reacția e determinată de existența vieții“. Deaci rezultă o multitudine de fenomene ca profilaxia, analixia — după d'Hérèlle — Roussy, Leroux, M^{me} Laborde, Y. L. Wickham se atașează opiniei lui Rubens Duval.

Faza generală, Metastazele

„Adevărată metastază e cea sanghină prin embolii și nu cea limfatică“.

(J. Ducuing: Précis de cancérologie. Edit. Masson, Paris, 1932).

Celula canceroasă are o individualitate aparte, fapt care explică și capacitatea ei de a coloniza, a se dezvoltă la distanță, contrar de ce se petrece cu celulele normale, placentare, hepatice, cari au pătruns în circulația generală.

Din acest punct de vedere ea se comportă ca și un virus oarecare. Profesorul Titu Vasiliu compară procesul dispersării canceroase cu acel al dispersării sifilitice.

În adevăr, cași în sifilis, încă înainte de a doua incurbație, spirocheta poate ajunge în sânge cași celula canceroasă fără ca aceste elemente neînsemnate ca număr încă să poată constitui faza de generalizare propriu zisă.

Și în procesele canceroase, ca și în sifilis, trebuie o fază mai scurtă sau mai lungă de incubajie cu sediul în limfatice și ganglionii respectivi, iar când elementele s'au sporit îndeajuns vor da așa zisa fază de metastază generalizată. Oricum, în primul rând, este interesat teritoriul limfatic vecin, vasele limfatice cu ganglionii respectivi. Ganglionul poate fi baraj sau poate fi un mediu prielnic pentru cultivarea celulei canceroase. Cert este însă că țesutul ganglionar se resimte foarte ușor la aparierea procesului neoplasic. Când bariera ganglionară a fost trecută, metastaza trece în circulația generală sanghină și va fi reținută de filtrele diferitelor organe (filtrul capilarelor).

Filtrul pulmonar este cel mai important atât pentru celula canceroasă cât și pentru orice agent patogen care a ajuns aici. Deaci scurge faptul că metastazele pulmonare sunt mult mai frecvente, am putea spune regula, în carcinomele generalizate.

Nu toate metastazele au șanse de dezvoltare. Uneori sunt distruse printr-o reacție de scleroză a țesutului invadat, proces evident, mai ales în ganglionii limfatici. Uneori însă pot crea focare ce pot fi punct de plecare a noui colonizări metastatice. Primele metastaze ar elibera niște toxine sau fermenți peptolitici ce vor reduce puterea de apărare a țesuturilor, favorizând în acest fel dezvoltarea nucleilor canceroși ulteriori. După Borst, substanțele protectoare pentru celula canceroasă ar fi eliberate de către nodulul canceros primitiv. Oricum s'ar petrece faptul se recunoaște însă că structura metastazelor, adesea, e mai tipică decât însăși a cancerului care le-a produs. Se crede că celulele metastazelor fiind mai tinere, n'au suferit o regresivitate mai importantă, deci n'au devenit încă atipice.

Căile de metastazare

Nu mai departe decât în 1930, Huguenin și Jacques Delarue în „Études des granulies cancéreuses“ publicat în Annales d'Anatomie pathologique p. 524, spun următoarele: . . . „Nu ne putem opri însă de a sublinia importanța leziunilor vasculare (pe lângă procesul de limfangită) a emboliilor canceroase din vasele sanghine de către

celulele neoplazice venite dela distanța din neoplazmele viscerale. Aceasta nu e decât o ipoteză pe care ne oprim la timp (chiar în aceste cazuri văzute) de a o erija în certitudine. Ne mulțumim, deocamdată de a nota coexistența leziunilor limfatice cu a celor vasculare, coexistență care arată cu privire la granulă canceroasă ca dealtfel și în tuberculoza miliară cât de dificilă este interpretarea patogenică a diferitelor aspecte morfologice observate” . . .

Procedând în ordine cronologică vom cita părerile autorilor cari au publicat studii analoge asupra carcinozelor miliare :

Hermann Demme în *Beobachtungen ueber Carcinosis miliaris acuta* publicată în *Schweitzer Monatsschrift für praktisch. Medizin* No. 6 din 1858 (referat de Beer în *Virchow's Archiv* Bd. XVII. p. 204 din 1859) spune: „În carcinozele primitive acute nu se poate vorbi de o producere mecanică. *Transportul* mecanic al elementelor carcinomatoase are importanță (însă). Am găsit elemente canceroase formate adesea din celule cari nu erau mai mari ca o hematie putând, deci trece în capilarele circulației sanghine”.

Johannes Erichsen în *Zwei Fälle von Carcinosis acuta miliaris* *Virchow's Archiv*, Bd. XXI. p. 465 din 1861 :

„Metastazele la plămân n'au trecut nici din pleură, nici din ganglionii peribronșici, ci datează — fără îndoială — din ultimele săptămâni ale vieții” . . .

Herm. Lippmann. *Ueber einen Fall von akuter haematogener carcinose.* (*Zeitschr. f. Krebsforsch.* Bd. III. p. 289 din 1905) :

. . . Faptul că metastazele din vecinătatea tumorii primitive sunt egale în mărime cu cele dela distanță, pledează pentru o dispersare simultană și deosebită de cea limfatică (în țes. limfatic tumora este mai dezvoltată) și cari trebuie să se fi produs pe calea sanghină, indiferent că celulele au ajuns în sânge prin ductul toracic prins sau prin arodarea unui vas sanghin, la locul de plecare. Tot pentru calea sanghină pledează metastazele hepatice cari se găsesc numai la suprafața ficatului și subcapsular, regiune irigată, mai ales de artera hepatică, pe când parenchimul scăldat de porta este lipsit de noduli.

Biasi. *Metastaze microscopice în splină.* *Virchow's Archiv* din 1926—261, Nr. 3, p. 885—918.

Dă o interesantă statistică arătând că în perioada postbelică procentul de metastaze în splină a fost 3.2% cu mult mai ridicat față de perioada premărgătoare războiului (1.9—2%), care fapt el îl explică prin reducerea rezistenței acestui organ în timpul războiului și conchide că cele mai frecvente căi sunt cele sanghine și mai rar căile limfatice.

Yokohata Tokuma (*Zeitschr. f. Krebsforsch.* 1927—25, Nr. 1, p. 32—61) :

Din 29 cazuri de moarte prin cancer autorul spune că n'a văzut metastaze macroscopice în splină. Examenul microscopic a arătat 10 cazuri de metastaze în splină dintre cari 7 erau considerate fără nici un fel de metastaze. Printre diferite tipuri de metastaze arată la punctul 5 și acesta: „Embolii microscopice de celule canceroase în micile ramuri arteriale ale pulpei” provocând infarcte anemice și rezumează mecanismul de propagare :

- a) propagarea directă în vecinătatea tumorii;
- b) „ prin limfatice și artere.

M. Achard
M. Bariéty
G. Desbuquois
Sternfeld } Granulie cancéreuse des poumons, secondaire à un cancer latent de l'estomac. Bull. et Memoires Soc. Méd. des. Hôpitaux de Paris 1931. 47. p. 184—188.

... „O singură vână pulmonară conținea un nucleu canceros“ . . .

Costedoat și Codvelle. Granulie cancéreuse des poumons chez un tuberculeux opéré huit ans auparavant d'un cancer gastrique. Bull. Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 1932 48, Nr. 24, p. 1159—1164.

. . . În plămân spre deosebire de ficat, pancreas, nu exista decât limfangita, denotând acuitatea procesului“ . . .

Titu Vasiliu și Rubin Popa vorbind despre aspectul istologic. (Cazul descris în cuprinsul acestei teze) :

. . . În rezumat este o dispersare micronodulară septicemică a procesului neoplasic în ambii plămâni. Aceasta dispersare este făcută cum se vede foarte bine din observația istologică, pe ambele căi: *limfatică și sanghină*. Sistemul limfatic a fost prins anterior, întreg complexul tumoral în acest sistem fiind mai dezvoltat și cu diverse aspecte evolutive (porțiuni scleroase alături de altele pur celulare în cari reacția stromatică este abia schițată).

Dispersarea pulmonară, de dată cu mult mai recentă — dovadă micimea excesivă a granulațiilor tumorale, multitudinea lor, precum și uniformitatea de dimensiuni, întru totul asemănătoare cu o granulie submiliară tuberculoasă, este făcută pe cale sanghină. Multiplele tromboze, atât în ramurile arteriale mai mari, cât și cele din capilarele pulmonare, dovedesc împrăștierea procesului neoplasic pe cale sanghină.

Robert Poinso și Yves Poursines admit și ei calea limfosanghină.

Căile de metastazare sunt următoarele admise (în mod teoretic) după (Roussy, Leroux, Wolf)

Prin traversarea spațiilor intercelulare.

„ „ rețelelor tisulare.

„ „ vasele limfatice.

„ „ sanghine.

Grefarea prin contact și contiguitate.

Calea nervoasă.

Conductele naturele.

Calea limfatică. Este una dintre cele mai importante și frecvente căi urmate de metastazele canceroase. Invadarea se face prin capilarele limfatice peritumorale — de aci prin canalele limfatice mari se întinde la distanță în două moduri :

prin extensie continuă pe limfatic până la prima legătură ganglionară sau foliulară (din interiorul unui organ). Adesea endoteliul limfaticului respectiv este dispărut,

sau prin *extensie discontinuă* (embolia celulară) care provoacă adesea procese de limfangită canceroasă cu modificarea conductului limfatic și țesutului din jur, sfârșind de cele mai multe ori prin obliterarea vasului și focare de scleroză cicatricială. După Handley — în cancerele sanului — ar fi unicul mod de penetrație: vegetarea continuă în interiorul canaliculilor, adică permeația. Prin ruperea limfaticelor, vecinătatea poate fi diseminată, iar reacția inflamatorie din jur formează o primă barieră prin edificarea unei cochilii fibroase care sugrumă încetul cu încetul celulele tumorale.

În cele din urmă limfaticul în cauză rămâne un cordon de țes. fibros din care au dispărut celulele tumorale, fapt care explică discontinuitatea aparentă a procesului de invazie neoplazică limfatică.

Delbet și Herenschmidt au arătat și ei că emboliile rămân pentru toate organele modul de propagare obișnuit al metastazelor limfatice.

Calea sanghină

Metastazele pe cale sanghină par a se produce după două modalități.

a) *Prin tromboza neoplazică.* În cazul acesta celulele tumorale invadează straturile vasului respectiv dela exterior spre interior prin disocierea țesutului musculo-conjunctivo-elastic. În momentul când endoteliul a cedat procesului agresiv apare tromboza: un mugure canceros înconjurat de trombocite, de celulele endoteliului descuamat, globule albe sanghine toate înglobate într-o rețea de fibrină. De aci tromboza poate progresa lent în curentul sanghin producând noi muguri cari asaltează acaparând pereții ramificațiilor vasului rămânând toluși în continuitate de legătură cu focarul inițial și putându-se extinde foarte departe.

b) *Prin embolia neoplazică.* Trombul adesea se fragmentează și este lansat în torrentul circulator iar dacă este protejat de un rețicul de fibrină de oarecare volum sfârșește prin a oblitera vasul respectiv iar de aci prin disocierea pereților către exterior poate trece în țesutul limitrof creând un nou focar tumoral. În tumorile țes. mesenchimalos și epitelomele endocrinene unde circulația sanghină e de tip sinusoida celulele canceroase sunt în contact direct cu masa sanghină putând invada sinusurile prin simplă *descuamație*. Fie prin embolii, fie prin descuamație sau prin deturul limfaticelor sau canalului toracic, ele pot fi oprite însă de capilare la nivelul organelor de filtrație sanghină precum este plămânul pentru circulația generală, ficatul și splina pentru teritorul abdominal și în mod accesoriu rinichiul în cazurile de transport retrograd al embolilor.

Celulele embolizate traversează una sau două bariere capilare iar în cazul când vin prin porta sau din circulația generală și apoi pătrund prin inima stângă din nou în torrentul circulator. În cazul persistenței orificiului Botal, ele pot evita complet filtrul pulmonar, trecând deadreptul în circulația generală și formând așa zisele „embolii paradoxale” sau încrucișate.

Tot aci amintim și de emboliile *retrograde*: Cancerele sânelui pot da embolii cerebrale, hiperneformele pot da metastaze hepatice, pulmonare, cardiace, cerebrale. Metastazele osoase sunt frecvente în cazuri de tumori abdominale, testiculare, cu sau fără permeația ductului toracic.

Discuția căilor de metastazare

Clasic, în epiteliom, calea de metastazare e cea *limfatică* iar în sarcom cea *sanghină*.

Există și excepții numeroase; așa, sarcomele limfoblastice se generalizează prin limfatice iar epitelioamele endocriniene (tiroidă, suprarenală) pe cale *vânoasă*.

Ewing explică această aberație prin *fixitatea* celulelor sarcomatoase prin *obliterarea* frecventă a limfaticelor, iar *abondența neoformațiilor vasculare* sanghine favorizează diseminarea pe cale sanghină.

Masson incriminează *dispozițiile anatomice și starea patologică a vaselor limfatice* din stroma tumorală, absența sau frecvența lor în stromă după varietatea tumorii, *frecvența obliterării limfaticelor în cursul invaziunii locale* după relațiile lui *Regaud și Barjon*.

După Roussy și colaboratorii săi, nu sunt singurii factori cari pot interveni. Pe lângă dispoziția anatomică structura tumorală și distribuția vaselor, intervin și factori *biologici* ca: *afinitatea* celulelor pentru mediul ambiant, precum și starea de *diferențiere* a elementelor celulare după *Bernard Fischer*.

Calea nervoasă

Unele carcinome ca acele ale sânului pot lua această cale (Delbet le-a zis *cancere neurofile*) fie direct, fie prin intermediul căilor limfatice, sanghine, a terminațiilor nervoase sau urcând pe trunchiul nervos prin spațiile interfasciculare. Așa explică *Lucien, Cornil*, durerile intense din unele cancere ale sânului cari au invadat axila. Câteodată numai țecile perinervoase sunt infiltrate și tumora pătrunde apoi diseminând spațiile meningeale.

Conductele naturale

Canalele glandulare, conductele excretorii sunt mai rar în cauză totuși nu sunt excluse precum sunt: căile biliare în cancerele veziculei biliare, deasemenea în plămâni, rinichi, *Letulle și Jaquelin* au descris embolii bronșice din nodulii canceroși intra-pulmonari. Aceste conducte favorizează mai ales *grefele la distanță*, mucoasele lor fiind bazate anterior și prin acțiunea adjuvantă a curenților: aerul în plămân, apa în rinichi, bol alimentar în tubul digestiv și în fine prin gravitație în tumorile ovariene din *Douglas*.

Pereții cavităților seroase

Pleura, peritoneul pot fi invadate prin contiguitate și *contact* așa zisa *greă „en semaille”* sau prin limfaticele lor. Cancerele sânului pot disemina pleura, etc.

Metastaze prin contact

Cancerele se pot propaga la două suprafețe opuse ce vin în contact: buze, vagin, conjunctivă, col uterin, stomac, rect, la care e greu de exclus și calea limfatică. Se citează și un cancer al mânei dela conjunctiva oculară: *„greă omoloagă”*.

Frecvența și epoca metastazelor

Variază cu sediul și natura tumorii.

Adeseori ele nu se evidențiază decât în secțiuni microscopice.

Frecvența ar fi în raport cu distribuția rețelei sanghine sau limfatice din țesutul interesat, cu trama conjunctivă, cu modul de invazie, cu reacția peritumorală, cu mobilitatea organului (cancerul limbei, al buzelor) cu frecvența variațiilor de volum (stomac, splină). În ceiace privește epoca apariției se știe că metastazele postoperatorii apar până în 5 ani și foarte rar până în 18—24 ani.

Volumul metastazelor

Adesea e un raport invers între volumul tumorii primitive și metastază (Kitain). Așa în cancerele gastrice voluminoase metastazele aproape nu există iar în cele mici metastazele sunt regula. Ehrlich explică acest raport prin ipoteza atrepsică „Utilizarea unei rezerve fixe de substanțe nutritive de către tumora mamă și nucleii secundari.

Sediul metastazelor

Inegalitatea metastazelor ridică și interesante probleme biologice. Splina, glanda mamară, tubul digestiv, sunt rareori sediul metastazelor raportul e inversat atunci când e vorba de ficat, plămâni, rinichi. S'a mai remarcat deasemeni că organul afins de metastaze rar face și cancer primitiv iar acele cu cancer primitiv, rar fixează și metastaze. Se crede că intervin în aceste cazuri doi factori: organele de baraj și afinitatea biologică. Cele două sisteme circulatorii au fiecare barajele lor. Sistemul limfatic posedă o barieră ganglionară iar sistemul sanghin are ficatul, splina, plămâni. Tot aci se discută foarte mult și capacitatea fagocitară a sistemului reticulo endotelial.

Afinitatea biologică rezultanta afinității biofizice și biochimice (inafară de dispoziția anatomică și funcția fiziologică) s'a mai invocat puterea de diminuare a tenziunii superficiale, compoziția analoagă a moleculei proteice, conținutul egal de săruri conductibilitatea electrică, acelaș pH cu al tumorii și care joacă rolul de cultură p. metastaze. *La acest capitol e de remarcat totuși o contrarietate atunci când e vorba de metastaze generalizate (?)*

Tipuri principale de metastaze

Metastaze ganglionare. Ganglionii prezintă modificări de formă, consistență, culoare și volum. Se poate deoscbi o hipertrofie ganglionară care nu totdeauna coresponde unei invazii tumorale ci adeseori e o reacție de defensă (Soupault și Labbé Rub. Duval și Fage) și scleroza ganglionară cu ganglioni mici duri, scleroși ce par să rezulte din leziunile inflamatorii cicatriciale.

Adenopatiile necanceroase

(Rubens Duval-Fage)

Stadiul quiescent. Cea mai mare parte a cordoanelor foliculare au suferit evoluția adiposă. În alt tip celulele foliculare sporesc și masa limfocitară se înfunde,

sfârșind prin a suprima țesutul adipos, ganglionul ia aspectul unui ganglion fânăr, regenerat, prezentând în sinusurile corticale centri mari germinativi. Se observă un aparat cavernos cu cordoane foliculare bine dezvoltate. Este o simplă hiperactivitate funcțională, *hipertrofie*, cu diferențierea netă a elementelor constitutive. Într'un stadiu mai avansat ganglionul hipertrofiat ia aspectul așa zisului ganglion „homogen limfoid”. Elementul limfoid a invadat interiorul ganglionului sub aspectul unei mase difuze, uniforme. Capsula e plină de celule limfatice grămădite uniform, centrii germinativi invadați dispar. Nu se mai distinge subst. corticala de medulară. Tabloul devine și mai uniform prin abundența descuamației, a tramei reticulare transformată în limfoblaști, limfocite, sau suferă o distrugere regresivă. Contrar tipurilor descrise, unii ganglionii prezintă un tablou diferit prin reacția rețelei sistemului reticulo-endotelial, tipul predominant de celule devenind celula reticulară în loc de limfocit. Celulele sunt mari rotunde puțin alungite, nucleul palid, neregulat, protoplasma abundentă umple ochiurile rețelei, dând un aspect clar, omogen care se diferențiază prin colorația obișnuită față de ganglionii sombri în hiperplazie limfoidă.

Hipertrofia plasmodială a elementelor reticulare ganglionare e rară. În acest caz celulele de tip epitelioid sau gigant apar în vecinătatea mugurilor neoplazici. În tipul scleros domină modificările substanței fundamentale ganglionare. Colagenul se condensează în fibrile cari disociază celulele reticulo-endoteliale, apoi ia aspectul de travee fibroase tot mai compacte cari dislocă celulele tramei și le elimină substituindu-se lor. Ganglionul se transformă în cele din urmă într'un gang fibros și puținii centri foliculari se sclerozează după ce anterior au prezintat o metaplazie plasmă și limfocitară a elementelor celulare. Transformări limfocitare sau monocitare pot să se producă și la exteriorul ganglionilor și grupurile limfoide aberante, pericapsulare. Martori ai metamorfozei țesutului conjunctiv pericapsular ele pot să-și extindă acțiunea și în interiorul ganglionului, creind la periferia capsulei noi centrii elaboratori de limfocite, să ia un aspect reticulat asemănător cu cel al substanței corticale putând diferenția acolo veritabili centrii germinativi. Uneori se formează o capsulă secundară care înconjură marile mase foliculare constituind fenomenul zis „recul de la capsule” martora extensiunii reacțiilor tisulare la apropierea cancerului.

Adenopatiile canceroase

Când celulele tumorale ajung la bariera ganglionară se găsesc în prezența unui țesut limfoid adesea *remaniat* care va prezenta fie o hiperplazie foliculară sau reticulară cu involuție scleroasă sau îl găsesc în stare de repaus. Aceste reacții pot fi premergătoare invaziei canceroase sau secundare constituind o rezistență opozabilă invaziei. Primele celule tumorale pătrund în zona corticală pe calea sinusurilor și sunt greu de diferențiat de celulele reticulo-endoteliale modificate, hipertrofiate. Basofilia protoplasmei și nucleului, mitozele frecvente și atipice dispariția în grămezi a celulelor neoplazice permit diferențierea și evitarea unei diagnoze false.

Metastazele pulmonare

Schmidt a fost cel dintâi care a arătat frecvența metastazelor pulmonare până și în cancerule grefate și faptul a fost confirmat și de Clunet. Aceste metastaze rar ajung la dimensiuni macroscopice. Foarte puține pot infiltra pereții vasculari să-și

traverseze, să invadeze țecile și căile limfactice și parenchimul pulmonar însăși. Emboliile capilare dau un fel de tromboză ce se organizează, lăsând cicatrici punctiforme ca vestigii. Pentru autorii cari consideră celulele epitelului alveolar ca aparținând sistemului reticulo-endotelial, au un nou exemplu de puterea focociară a acestui sistem.

Metastazele hepatice

Frecvența mare a acostor metastaze se explică prin bogăția rețelei vasculare sanghine și limfactice în legătură cu tubul digestiv și cu multiple legături principale în regiunea diafragmatică. Unele metastaze vin prin porți alele prin limfactice. Bogăția în glicogen și alte substanțe nutritive favorizează creșterea nucleilor metastatici. În plus celulele Kupfer cari aparțin sistemului reticulo-endotelial joacă un rol important în fixarea emboliilor.

Rinichi, splină

Condițiile speciale în cari se face circulația sanghină în rinichi (glomeruli) precum și vastul sistem reticulo-endotelial din splină contribuiesc la fixarea emboliilor tumorali — în plus intervin și elementele limfoide cu rol defensiv, cum s'a arătat mai sus.



Sindromul clinic al carcinozei miliare generalizate

(Cazuistica)

În cele 7 cazuri ale lui H. Demme (referate de Beer).

Debutul: a fost brusc în toate cazurile; într'un caz cu frison, colorație icterică a tegumentelor în unele cazuri; într'un caz icter manifest. Paliditate a feței și mucoaselor. Erupție roseolică precardiacă într'un caz. Edeme variate mai ales ale extremităților inferioare.

Sist. nervos. Cefalee, somnolență, deliruri scurte sau prelungite. Un caz a fost lucid până la sfârșit, celelalte au evoluat cu pierderea conștiinței. În unele din ele s'a prezentat blefaroptoză, paralizie bulbară, a vezicii și rectului precum și o accentuată insensibilitate a pupilelor. Aspectul feței nemodificat, iar acolo unde dispneea și opresiunea erau accentuate s'a observat o remarcabilă anxietate.

Aparatul respirator. Semne de suferință predominantă: bolnavii aveau senzația de sufocare, respirație dificilă, junghiu într'un caz. Tusa rară.

Modificări percutatorii și ascultatori ca în sindromele catarale, exudative: exudat pleural, emfizem.

Tubul digestiv. Simptome precoce: anorexie, constipație opiniatră și în cele mai multe cazuri către sfârșit diaree. Rari vărsături. Colice și garguimente ileo-cecale. Sensibilitate în regiunea epigastrică și în fosa iliacă dreaptă.

Urina: într'un caz alcalină; în alt caz acidă, intens colorată cu depozite de acid uric. În 3 cazuri albuminurie. Într'un caz zahăr pronunțat dar transitoriu.

Temperatura: concordanța cu pulsul și în cele patru cazuri urmărite de aproape n'a trecut niciodată de 40.6°.

Pulsul: 120—130 pe minut, într'un caz prezintăându-se cu înțermitețe.

Morțea: în consimție acută și la diferite intervale după apariția febrei:

1 caz a sfârșit după 10 zile
2 cazuri au „ „ 8 „
1 caz a „ „ 6 „
2 cazuri au „ „ 4—5 zile
1 caz a „ „ 2—3 „

Diagnostic clinic nu s'a putut face; (la autopsie s'a suspectat acel de tuberculoză, tifus piemie).

II.

In cele 2 cazuri ale lui Johannes Erichsen

Cazul I. — Femeie de 47 ani.

Antecedente: În primăvara trecută a avut junghiu în mamela dreaptă când a observat și o îndurație a glandei.

Starea actuală: Cașexie, dureri laucinante în întreg toracele, apoi s'au instalat după puseuri termice primele simptome astmatice cari au evoluat până la dispnee accentuată. Tusă rară.

Examenul clinic: *Torace*. Formație tumorală, de mărimea unui cap de copil, în mamela dreaptă, cartilaginoasă, prinsă de vecinătate. La palpare se simt noduli tumoralii cât un ou de găină. La percuția hemitoracelui drept sunet clar dela claviculă până la a 3-a coastă. Acolo se prezintă o mafiitate ce atinge marginea dreaptă a sternului iar în jos merge până la coasta a 6-a, delimitând o suprafață aproape rotundă și care se confundă la stânga cu mafiitatea cardiacă.

Ascultația nespecifică. Sgomotele cardiace slabe; al 2-lea sgomot aortic mai accentuat. Slab suflu sistolic la mitrală.

Tubul digestiv: anorexie, limba saburală.

Pulsul: mic, accelerat.

Diagnostic: compresie a plămânului.

Moartea s'a petrecut la 2 luni după instalarea sindromului asmatic.

(In cazul 2 se cunoaște numai autopsia).

III.

Un caz de carcinoză acută hematogenă de H. Lippmann

Bărbat de 67 ani, chelner. Se prezenta denutrit, dureri în regiunea toracică iar de 4—5 zile s'au dezvoltat noduli numeroși, nedureroși, subtegumentari, de mărimea unui bob de mazăre.

Moare după 2 săptămâni.

Diagnosticul istologic: a fost de tumoră epitelială.

IV.

Zur Differential-Diagnose der allgem. Miliarkarzinomatoze de Belosevic și A. Krauth.

Cazul I. — Femeie de 58 ani, fără anamneză.

Apartinătorii declară: În copilărie bolnava a suferit de diferie.

A avut 3 nașteri și nici un avort.

La o internare anterioară i s'a diagnosticat o tumoră abdominală. Tot atunci s'a evidențiat în urină indican și albumină iar în sediment leucocite și bacterii.

Examenul sângelui: Globule roșii 5,400,000

Leucocite 10.000

Polinucleare 86

Limfocite 11

Eosinofile 1

Bazofite 1

Mononucleare 10

Hemoglobină 80 după Sahli; valoarea globulară 0.86.

Diagnosticul: Hepatomegalie cu cauză necunoscută.

Boala actuală datează de 2 ani, cu slăbire evidentă, cu apetit și scaun normal. Într'un an a pierdut 25 kgr. din greutate. Acuză dureri în abdomenul superior când ridică ceva. Din epigastru, dure

rile iradiau în spate și flancuri. Înainte cu opt zile a avut frison nocturn și transpirații foarte abundente. Cu 4 zile mai înainte a prezentat o febră de 40°.

Clinic prezintă semne de infecție acută febrilă, facies congestiv, vultuos, dispnee, ușoară cianoză a buzelor, paloarea mucoaselor, anemie, țesutul grăsos dispărut, cașexie, foetor ex ore.

Acuză dureri la presiunea pielei, ochilor, cutiei craniene, coastelelor, sternului și musculaturii membrelor inferioare. Dureri în coloana cervicală. Conracțiuni musculare dealungul coloanei vertebrale.

Sensoriul voalat. Pareza facială și linguală.

Examenul toracic : la percuție timpanism; la ascultație raluri mijlocii abundente, puțin consonante.

Tubul digestiv : limba încărcată, uscată.

Ficatul și splina trec cu 3 degete peste rebordul costal, semidure la palpație și sensibile. — Retenție de fecale.

Retenție de urină.

Pulsul : 120 pe minut.

Respirația : 36 „

Temperatura înainte morțem 40°.

Diagnosticul diferențial s'a făcut cu : *tifusul abdominal* contra căruia pleda exacerbarea temperaturii, lipsa rozeolei și hepatosplenomegalia cronică. *Contra tuberculozei miliare* : vorbeau vârsta și cașexia specifică, netuberculoasă. (De remarcat că cianoza dispnea și paloarea nu erau pronunțate ca în tuberculoza miliară acută). *Pentru meningita purulentă* nu se găsea locul de plecare.

„Pe baza acestor semne : durată lungă a boalei combinată cu cașexia, la o vârstă înaintată, cu afectarea cronică a ficatului și splinei, înrăutățirea subită a boalei, urcarea bruscă a temperaturii la 40°, cofectarea bruscă și simultană a mai multor organe, ne-am decis pentru *diagnosticul de carcinom cu sediul necunoscut și cu metastazare acută în toate organele*.

Moartea a avut loc prin slăbirea cordului și accentuarea simptomelor cerebrale și pulmonare.

Cazul II. — Bărbat de 66 ani, fără antecedente. A avut sub ambele pleoape și sub lobulul urechii neoformații nodulare diagnosticate prin biopsie de carcinom plan celular și tratate prin diatermocoagulare într'un serviciu dermatologic.

După o săptămână a început să febriciteze.

Starea actuală: aspect general tifoid, fața palidă, cianoză, somnolență, apatie, delir oniric și agitație către sfârșit.

Fenomene nervoase în săptămâna a 3-a—4-a. Contrații musculare la mâini și la față.

Examenul toracic la plămâni semne de bronșită și emfizem, la inimă șgomote clare, dar slabe. (Mamela prezintă o atrofie a pielii).

Tubul digestiv: limba încărcată, uscată, albă. Abdomenul balonat regimea inferioară sensibilă la presiune.

Urina acidă. D. 1018, urme de albumină, urobilinogen pozitiv, diazoreacția slab pozitivă.

Temperatura: la început mică și atinge în săptămâna ultimă 39°9'0 rămânând în platon cu oscilații de 1—1½°.

Puls: 112—130 pe minut, regulat dar slab.

Examenul sângelui: lencopenie: Limfocite 68
Polinucleare 30
Mononucleare 2
Eosinofile 0

R. Wassermann: negativ.

Examenul radiologic: Umbre hilare mai pronunțate, umbre minimale ale sinusului costodiafragmatic stâng.

Puncția toracică: negativă.

Diagnostic: Primul diagnostic a fost de *titus abdominal*, însă reacțiile bacteriologice și serologice au fost negative, lipsa rozeolei. Impotriva tuberculzei miliare vorbeau lipsa cianozei, dispneii mai pronunțate, în parte vârsta și tabloul sanghin.

Impotriva unei septicemii vorbea hotărîtor tabloul sanghin și hemocultura negativă.

Pe baza convingerii că o acțiune oarecare asupra carcinomului primiliv ar fi putut determina a generalizare, am îndrăznit să pronunțăm diagnosticul de *carcinomatoză miliară acută*.

V.

Étude des granules cancéreuses

R. Huguenu și J. Delarue. Ann. d'Anat. Path. p. 524/930.

Cazul I. — Femeie de 40 ani. În Noembrie a avut dureri lombare stângi trebuind să înceteze lucrul. La 10 Ianuarie 1927 intră în serviciul Dr.ului Fiessinger.

Starea actuală: Bolnava e slăbită astenică, puțin cianozată. Tabloul clinic e predominant de o dispnee intensă, anxietate, sufocație penibilă, intolerabilă, mai ales când bolnava se mișcă puțin.

Examenul toracelui: Semne de pleurezie. În zilele următoare apar la stânga și apoi la dreapta focare de raluri fine. La 27 Ianuarie are o mică hemoptizie.

Abdomen: hepato și splenomegalie.

Temperatură: subfebrilitate.

Respirația: 36 pe minut.

Puncția toracică: lichid cu limfocite.

Diagnostic radiografic: Pe ambele câmpuri pulmonare opacități fine ca în tuberculoza miliară acută.

Moare prin sufocație la 48 ore după hemoptizie.

Cazul II. — Femeie de 39 ani.

Este adusă în seara de Crăciun 1929 la spitalul St. Antoine în serviciul Drului Bensaude și examinată a 2-a zi de dr. P. Hillemand.

Starea prezentă: bolnava e cianozată, cu o dispnee intensă, penibilă, care a debutat cu o lună mai înainte și a mers progresând, afară de câteva remisiuni pasagere.

Examenul toracelui: Colecție mică de lichid în cavitatea pleurală dreaptă. *Inima:* tachicardie intensă.

Tubul digestiv: abdomen meteoristic, dureros, ficat mare. Sindrom diareic.

Examenul radioscopic: obscurtiate difuză pe ambele câmpuri pulmonare. Nu s'a putut face clișeu radiografic.

Moare prin sufocație la 28 Decembrie.

VI.

Prof. Titu Vasiliu și Dr. Rubin Popa:
Carcinoză miliară generalizată

Foia de observație a Clinicii Medicale din Cluj. Prof. Iuliu Hațieganu Nr. 940

Bolnavul D. V. plugar. Vine în Clinică în 24 VIII. 932.

Antecedente heredocolaterale și personale fără importanță. Prezentă fenomene gastrointestinale acute. I se stabilește diagnosticul de „*entero colită*“. După 3 zile părăsește clinica ameliorat. Bolnavul revine în 16 IV. 934. Dela părăsirea clinicei n'a mai suferit de nici o boală. În Decembrie 1933 a avut 3 furunculi pe fața postero-externă a coapsei stângi, această furunculoză a fost însoțită de o tumefacție dură, dureroasă a regiunii și s'a vindecat în 6 zile.

În Februarie se instalează brusc o durere în extremitatea inferioară dreapta, apoi în ambele membre superioare. Durerile erau mai accentuate la nivelul venelor pe cari le putea însuși palpa. Acestor dureri se asociază tumefierea tuturor membrilor, mai ales a celor inferioare. Bolnavul stă la pat un timp, apoi ameliorându-se puțin își reia ocupația, cu toată edemațierea membrilor ce persista. Edemele regresează totuși, cu excepția celor de pe gamba și coapsa stânga. În 13 IV. ia niște medicamente contra senzației de *greață* ce avea. Se instalează ca urmare o *diaree*, *vărsături* și o *durere bruscă* în epigastriu și în hipochondrul stânp urmate de *tusă* și *expectorații sanguinolente* de culoare foarte închisă. Durerea de atunci persistă, precum și aspectul hemoptoic al sputei cu sânge de culoare mai deschisă însă. Bolnavul respiră superficial din cauza durerilor.

Examenul obiectiv: statura mijlocie, tegumentele palide, țesuturile celulo-adipos și muscular mai reduse. Membrul inferior stâng edemațiat, mai ales la nivelul gambei. Desemn venos, peteșii pe gamba și coapsa stângă. Cordon venos, dur, sclerotic pe coapsa stângă până la gambă.

Plămâni: submatitate la baza stânga cu murmur vesicular diminuat.

Inima: nimic deosebit.

Splina: percutabilă dar nepalpabilă.

17. IV.: Leucocite 9000. Circumferința maximă a gambei stâng 34 cm., a gambei drepte 31 cm. Puncție exploratoare la stânga pozitivă: lichid hemoragic, Rivalta pozitiv. În sediment polinucleare, celule endoteliale, rari limfocite.

19. IV.: Reacția Wassermann negativă. Cu oscilometrul Pachon la membrul inferior stâng. Mx. peste 3, la cel drept $2\frac{1}{2}$. I se administrează salicilat de sodiu, electrargol, urotropină.

21. IV.: Starea generală mai bună, subfebril. Puls frecvent. Ia salicilat „per os” și injecții zilnice de urotropină; tot la 4 zile electrargol.

23. IV.: Status idem, subfebril. Obiectiv, diminuarea submatităților toracice. Venele inflamate au pierdut mult din rigiditatea lor. Acelaș tratament.

26. IV.: Starea generală gravă. Temperatură $39\cdot3^{\circ}$. Puls 136 min., foarte slab. În ziua de 25, după masă, face brusc o ascensiune febrilă de 40° , fără să fi primit injecții în prealabil. Starea febrilă a fost precedată de un junghiu în hemitoracele stâng și care încă persistă. Tușește și expectorează hemoptoic. I se dau comprese. Acuză dureri și în umărul stâng până la cot. I se administrează calmante. În timpul accesului s'a luat sânge pentru hemocultură. La examenul obiectiv, o submatitate la hemitoracele drept, cu raluri crepitante, cu murmur vezicular diminuat. La stânga numai raluri crepitante.

29. IV. Starea generală mai bună. Temperatura $36\cdot6^{\circ}$. Se continuă tratamentul cu electrargol și urotropină. Piciorul stâng este pus în repaus absolut. Mai acuză dureri în hemitoracele drept.

30. IV.: Starea generală nemodificată. Temperatură $37\cdot4^{\circ}$. A avut un scaun sanghinolent în două porțiuni. Prima porțiune neomogenă cu sânge rufilant, a două porțiune e mai consistentă, de culoare închisă (neagră). La examenul toracelui: frecături la baza dreaptă

1. V.: Seara la orele $7\frac{1}{2}$ se simte foarte slăbit, are scaun sanghinolent cu sânge negru. Mai târziu prezintă dureri mari abdominale, precardiace și încă 2 scaune sanghinolente.

Sucombă la orele $12\frac{1}{2}$ noaptea.

Diagnosticul: Septicemie venoasă subacută, embolii, infarcte pulmonare. Tromboflebită (embolie?) mesenterică.

Puncția: În sediment celule endoteliale, polinucleare multe, foarte rari limfocite.

Examenul necropsic

I.

Cazurile lui Demme

Autorul caracterizează macroscopic leziunile din cele 7 cazuri așa: Granulații galbene, cenușii, albe, roșietice, semitransparente, dela dimensiunile unei boabe de meiu până la acel al unui sâmbure de cireasă, cu aspect slăninosis sau pulpos fie diseminate, fie agregate. Nici un organ intern nu are imunitate. Nici odată însă n'a găsi noduli în epiderm, nici în oase.

II.

Cazurile lui Erichsen

Cazul I. — Corp slab, denutrit, pielea încrețită, țesutul celulo-adipos bine dezvoltat, moale și infiltrat seros. Mamela dreaptă dură, suprafața nodulară, concrecută cu pielea și toracele — imobilă — agregate de noduli dela mărimea unui ou de găină, între ele se observă un țesut scleros.

Noduli sunt consistenți cartilajinoși. Suprafața de secțiune luscioasă, cu aspect schiros. Noduli asemănători se găsesc și în țesuturile moi, în special în mușchii pectorali. Procesul schinos trece pe pleura corticală care este îngroșată, aderând în partea anterioară cu cea viscerală și pericard. Mușchii intercostali sunt transformați în masse tumorale, deasemeni, măduva coastelor. Cartilajul e indemn. Lichid seros în ambele pleure și pericard. În plămân nenumerați noduli diseminați, variind ca mărime între dimensiunile unui bob de linte,

mazăre, până la acel al unei alune, albi consistenți, cu puțin suc lăptos, mai numeroși în lobii inferiori. Pe pleura diafragmatică deasemeni se găsesc noduli, dealungul aortei mediastinale. Ganglionii peribronșici deasemeni sunt transformați tumoral. (În ficat ca și la plămân). În celelalte organe nu se găsesc.

Cazul II. — Bărbat de 44 ani, (fără alte antecedente decât că a fost tratat ca hidropic), bine dezvoltat. Edeme subcutanate. Aderențe pulmonare mai ales diafragmatice. Pleurizie fibrinoasă. În cavitatea peritoneală s'a găsit un lichid clar, seros. Peritoneul parietal îngroșat cam de 3 ori și acoperit ca pete diseminate, până la mărimea unui bob de mazăre. Epiplonul retractat ca o bandă dealungul colonului transvers cu o serie infinită de noduli, variând ca mărime între o gămălie de ac și boabă de linte, duri, albicioși și între ei se găsește grăsime.

Splina e învelită într'o carapace concreșcută cu capsula. La fel se prezintă mezenterul (îngroșat ca și capsula splinei. Pe toată suprafața peritoneală se vede o diseminare miliară cu aspectul tuberculozei miliare. Pe intestin multiple stricțiuni mai ales la cec. Plicele mucoasei foarte mult mărite pe toată suprafața. Seroasa și musculara stomacului la fel, sunt foarte hipertrofiate. La nivelul stomacului se găsește o tumoră medulară ca la cec (Mark Schwamm).

Ficatul este sudat cu diafragma Splina mică, moale, difluentă. Rinichii mari anemici.

III.

(Cazurile lui Belosevic-Krauth)

Cazul I. — Retracțiune scleroasă a porțiunii vaginale a uterului. Metastaze carcinomatoare în ganglionii hipogastriei, retroperitoneali, mezenterici, hepatici, periportali. Metastaze mai vechi în ficat, splină, rinichi, dela mărimea unei boabe de fasole până la cea a unei nuci. *Carcinomatозă miliară și submiliară* în plămâni, splină, ficat, rinichi, creier în cari erau și leziuni posthemoragice. Degenerescență grasă a miocardului, edem pulmonar. Carcinomatoza a plecat probabil din porțiunea vaginală a uterului. Cancerul uterin n'a fost diagnosticat și nici tratat în timpul vieții, în lipsă de simptome.

Cazul II. — Examenul necropsic a arătat mici metastaze în ganglionii tracheobronșici ficat' splină, sub formă de noduli miliari. Infarct hemoragic în lobul superior al plămânului drept. Pleurezie fibrinoasă la dreapta. Pachimeningită hemoragică a hemisferului drept.

IV.

(Huguenin-Delarue)

Cazul I. — Plămânii se prezintă semănați cu noduli albi-gălbui-plini neramoliți, inegali, foarte rotunjiți, reliefați pe suprafața organului cu tendință la enucleare și cu o congestie difuză a parenchimului pulmonar în jurul lor. Ficatul congestionat, voluminos cu 2—3 noduli tumorali de mărimea unei nuci.

Tumora primitivă pe rinichiul stâng — o massă enormă care dislocă splina în sus.

Cazul II. — Autopsia pare să confirme diagnosticul de tuberculoză miliară. Peritoneul visceral și parietal e semănat cu fine granulațiuni rotunde, gri-gălbui, opace. Ficatul voluminos (2200 gr) și degenerat grăsos. Splina mărită (320 gr). În mezenter e o massă neregulată formată dintr'un conglomerat de vreo zece ganglioni, înglobați într'un gang de țesut inflamator gălbui. Acești ganglioni apar pe secțiune ramoliți în centru cu aspect cazeos.

Plămânii au suprafața tapisată de câteva false membrane fibrinoase, foarte laxe și translucide. Pe secțiune apar semănați cu o mare cantitate de foarte fini noduli punctiformi așa de fini și conglomerati încât formează o adevărată rețea. Chiar cu lupa e foarte dificilă identificarea și izolarea granulațiunilor. E vorba mai mult de o împâslire (feutrage) reticulată a parenchimului pulmonar, decât de formațiuni izolate, cu toate că în unele puncte se găsesc formațiuni ceva mai voluminoase, galbui și net rotunjite. Sub pleură există un reticul gălbui, foarte fin, analog celui de pe secțiunile plămânilor. Ganglionii hilari sunt voluminoși albi-gălbui, punctați cu particule antracofice, cu centrul ramolit ca și al ganglionilor mezenterici. Aspectul leziunilor pulmonare ce nu s'a mai întâlnit în cursul numeroaselor cazuri de tuberculoză miliară a atras atenția noastră în chiar cursul autopsiei și diagnosticul de granule canceroasă a fost deja întrevăzut. In general forma și raportul dintre granulații au atras atenția la autopsie (Delarue) iar nu culoarea și nici transparența sau consistența lor.

V.

(Titu Vasiliu, R. Popa)

Autopsia cazului nostru se face de Dr. Popa Rubin.

Cadavru bărbătesc, de statură mijlocie, cu tegumentele palide ușor gălbui, conjunctivele subicterice, pe fața posterioară a coapsei stângi se văd două cicatrice cu jurul pigmentat și de mărimea unei boabe de porumb. Țesutul celulo-grăsos și țesutul muscular redus, țesutul osos intact. Ganglionii inghinali, axilari, sunt palpabili, de mărimea unei boabe de fasole, duri. În plica cotului din partea stângă se simte pe o distanță de 20 cm, un cordon vânos, dur, deasemeni pe fața internă a ambelor coapse, mai pronunțat însă în stânga.

Cuția craniană. Calota simetrică, țesutul spongios mai redus, în unele locuri lipsește cu desăvârșire. Meningele dur, hiperemic, în unele părți se văd fibrozări. Meningele moale edemațiat, vasele de pe suprafață injectate. Corpusculii Pachioni mai dezvoltati. Lichidul cefalo-rachidian mai abundent. La bază ușoare înproșări și hiperemie a meningelor, mai ales în scizura silviană stângă. Substanța cerebrală edemațiată pe secțiune.

Cavitatea toracică: După deschiderea ei, se observă dealungul tracheei, de ambele părți, două cordoane ganglionare formate din ganglionii măriți până la dimensiunile unei nuci, pulpoși, de culoare cenușie, difluenți — din unii se scurge un suc cenușiu purulent.

Plămâni: ambii prezintă aderențe la bază. Plămânul drept prezintă aderențe și în regiunea vârfului. La palpare se simte o pungă cu conținut lichid. La secțiune suprafața este presărată cu focare hepatizate de dimensiuni variate. În totalitate plămânul stâng este mai plin cu sânge și se scurge o mare cantitate de lichid șeros de pe suprafața de secțiune. În lobul superior se găsește o pungă de mărimea unei mandarine plină cu o masă purulentă cenușie, cu marginile bine delimitate printr-o membrană. În jurul acestei pungi parenchimul este hepatizat și cu focare purulente. În partea inferioară, pleura viscerală este violacee și acoperită cu false membrane fibrinoase. Plămânul stg. prezintă o stază și edem pronunțat precum și câteva focare hepatizate. Ganglionii tracheo-bronșici măriți, pulpoși, cu aspectul celor descriși mai sus, între ei, la bifurcație, se găsește unul complex calcefiat. Ceiace atrage în deosebi atenția, pe suprafețele de secțiune a ambelor plămâni, când sunt privite cu mare atențiune, este o diseminare de

granulații foarte fine, submiliare, abia vizibile, cu ochiul liber, cari se simt mai bine prin palpate și de aspect lucios, translucid.

Inima: mai mare decât pumnul cadavrului. La deschidere în pericard se găsesc aproximativ 150 cmc lichid serocitrin. Vârful inimii e format aproape numai din ventriculul drept. La secțiune ventriculul stâng apare dilatat, musculatura mai groasă, deasemeni ventriculul drept și în special conul arterei pulmonare este mult mărit. Miocardul friabil, palid, cu aspect de carne fiartă. Leziuni endocardice sau în vasele mari nu se găsesc. *Vena safena* internă pe toată lungimea sa este obliterată prin trombozare și transformată într'un cordon consistent. Deasemeni vena basilică din plica cotului stâng pe o lungime de 2-3 cm. este trombozată având aspectul celei descrise mai sus.

Cavitatea abdominală: Peritoneul liber și lucios pe toată suprafața.

Ficatul mult mărit 2150 gr. Capsula destinsă, suprafața netedă. La secțiune are aspectul ficatului cardio-grăsos. Parenchimul friabil. Căile biliare libere.

Splina mărită de volum (390 gr.) suprafața netedă, capsula încrețită parenchimul ușor difluent la secțiune, de culoare cenușie soco-lajie se rade puțin cu cuțitul. Foliculii limfatici hiperplaziați.

Rinichii: ambii măriți de volum (210 gr.) capsula se detașează cu ușurință, pe suprafață, stelele lui Verhayn evidente. La secțiune striațiile vasculare pronunțate, piramidele cianotice, corticală e îngroșată, parenchimul friabil. Capsulele suprarenale autolizate, vesica urinară prostata, genitalele, fără leziuni.

Tubul digestiv: La deschiderea stomacului, pe mica curbură se găsește un ulcer rotund de mărimea unei piese de 2 lei, cu aspect cicatricial, cu *marginile îndurate*. În rest, mucoasa cu aspect mame-lonat, hiperemică și cu sufuziuni sanghine mai ales în apropierea cardiei. Pe fața posterioară a stomacului, peripancreatic, precum și de-a lungul coloanei vertebrale lombare ganglioni, mult măriți, constituiesc pachete proeminente, conflând între dânșii, pe unele locuri, iar în altele sunt izolați. La secțiune aceste pachete ganglionare au aspecte foarte variate. În unele părți sunt mai pulpoși, de culoare albă. Se pot izola cu ușurință atât de coloană vertebrală cât și de pancreas, organe cu cari nu prezintă aderențe. Ganglionii inghinali, la secțiune, au un aspect cenușiu, sunt mult măriți și pulpoși.

Intestinul deschis în întregime, arată în unele locuri, o hiperemie pasivă pronunțată și edem al peretelui. Conținutul intestinal nu are sânge.

Măduva osoasă este galbenă gelafinoasă.

Examenul bacteriologic.

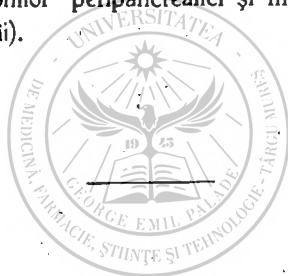
Inoculările și culturile negative.

VI.

(Poinso-Poursines)

Examenul necropsic a evidențiat granulații tumorale pe diafragm, plămâni, pericard, pe fața anterioară a inimii pe auricule, în septul interauricular (fără interesarea microscopică a fasciculului Hiss), pe suprafața externă a vaselor mari — la emergența lor — apoi în ficat, splină, capsula suprarenală stângă, deasemeni pe mezenter, epiplon, peritoneul-parietal, colon. Pancreasul era total infiltrat.

(Autorii cred că tumora primitivă a fost în pancreas, judecând după volumul ganglionilor peripancreatici și mediasfinali cari par a fi fost invadați cei dintâi).



Studiul istologic

I.

(Demme)

Nodulii sunt formați peste tot din elementele cele mai fine de tumori. Stroma lipsește în aceste metastaze.

II.

(Erichsen)

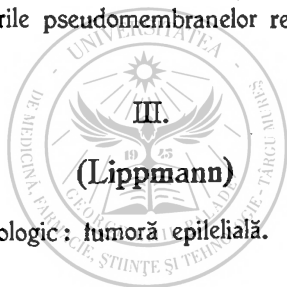
Cazul I. — Tumora este un schirus obișnuit în glanda mamară. Coastele au un aspect de osteoporoză în părțile tumorale. Substanța medulară a oaselor se prezintă infiltrată cu celule neoplazice din distanță în distanță. În plămâni, nodulii sunt formați din celule asemănătoare cu cele din carcinomele zise „simplex“ cu o tramă de fibre elastice ce determină un fel de formație alveolară și constituind stroma tumorii. Aceasta stromă elastică reprezintă țesutul elastic al plămânului. Nu poate fi îndoielă asupra acuității diseminării neoplazice, în plămâni, neexistând nicio reacție peritumorală.

Cazul II. — Și aici în punctele esențiale e o potrivire aproape desăvârșită cu structură anumitor tumori. (Cancerle stomacului și cecului autorul le crede a fi cancerle medulare). Tumorile s'au dezvoltat dinspre mucoasă invadând musculatura, fără să atingă seroasa limitate exclusiv la țesutul conjunctiv și dislocând numai elementele musculaturii. Structura elementelor diseminate pe peritoneu e la fel cu cea de pe pleura diafragmatică din cazul I. Au plecat dela

suprafața peritoneului enorm îngroșat: o peritonită cronică care e neobișnuită ca formă și întindere. E o hiperplazie imensă a elementelor cari au produs un țesut gros fără exudat și membrane cari să provoace sudarea peritoneului ca în peritonită banală.

Carcinomele miliare împrumută structura elementelor normale, fără deosebiri mari. Vedem în ambele cazuri teren carcinomatos ce precede erupția acută fără să fie o legătură directă, indiscutabilă între acestea două. *Influența celei dintâi asupra celei din urmă nu se poate preciza.*

Cazul I și II sunt deosebite în privința terenului pe care s'a dezvoltat procesul acut. În cazul I este interesat parenchimul sănătos al unui organ — în al II-lea găsim că dezvoltarea carcinomelor miliare au avut punctul de plecare dintr'un proces inflamator cronic anterior și din elementele peritoneului degenerat. Această stare ne amintește evoluția tuberculozei miliare acute a peritoneului unde asemenea unei inflamații anterioare se adaugă erupția acută dând cu mare predilecție sudările pseudomembranelor rezultate.



Diagnosticul istologic: tumoră epitelială.

IV

(Huguenin=Delarue)

Cazul I. — Structură epiteliomatoasă fără caractere definite. Celule mari, rotunde, foarte bazofile, unele cu nuclee monstroși și în diviziune directă. Formațiunile canceroase par net sistematizate în vecinătatea axelor broncho vasculare, invadând numeroase cavități alveolare din cari prin colorația cu osceină se pun în evidență pereții lor coplesii de massa neoplazică. În jur congestie a parenchimului pulmonar foarte intensă, a capilarelor intraalveolare și vaselor mijlocii. Ici colo raptusuri hemoragice în alveole. Există și o reacție alveolară perinodulară de tip macrofagic totul realizând un fel de apoplexie perinodulară. Dacă majoritatea nodulilor sunt astfel situați în parenchimul pulmonar foarte congestionat și prezentând un contur festonat,

există și alții însă înconjurați de o adevărată scoică conjunctivă cu un contur net rotunjit, părând închistați de aceasta scleroză sistematică dela periferie. În acest caz care realizează clinic o adevărată asfixie canceroasă, nodulii canceroși prezintă o topografie net lobulară și acinoasă cum arată conturul lor festonat cu limite determinate de pereții alveolelor dar sunt relativ voluminoși și pentru aceasta ne este imposibil să precizăm calea urmată de celulele canceroase pentru a ajunge la plămâni.

Cazul II. Se pretează la concluzii foarte precise.

Secțiunile istologice din plămâni arată existența în parenchimul pulmonar a foarte numeroase grămezi celulare neoplazice, de mărimi foarte diferite. Unele nu par să aibă mai mult de 10 elemente celulare; altele mai voluminoase, ocupând 5—6 alveole, au centrul necrozat, acidofil, presărat cu câteva resturi nucleare. Forma lor deosemeni e foarte variabilă. Ele apar în unele locuri, net rotunjite, în altele ovalare sau sub formă de adevărate brazde lineare. Examenul cu obiectiv mic permite să se vadă dela început că toate celulele neoplazice sunt situate cu o remarcabilă sistematizare dealungul bronhiilor și a vaselor. Ele ocupă adesea cavități foarte alungite, situate în contact cu însăși adventitia axelor broncho-vasculare, marginite de celule endoteliale foarte turtite și câteodată tumefiate.

Această topografie precum și remarcabila sistematizare, urmărite pe secțiuni seriate, reprezintă pentru noi cea mai netă expresie a limfangitei canceroase. În alte locuri, masele neoplazice sunt situate în acini al căror contur îl împrumută, constituind așa zisa „coulée neoplasique“, descrisă de Letulle. În jurul acestor formații se vede adesea o reacție congestivă a parenchinului pulmonar. *Vrednice de atenție sunt leziunile intravasculare*: vene sau artere de calibru important sunt atinse de un proces de tromboză ce se poate observa în diferite stadii, ea succedând apariției în vase de grămezi de celule canceroase de diferite dimensiuni. Noi credem că coagulul de sânge format în jurul acestor *veritabile embolii* neoplazice se organizează repede, realizând o obliterație totală a vaselor cari pot suferi o adevărată repermeație capilară ulterioară.

Concluzii: 1. Nodulii canceroși secundari se pot găsi în alveolele pulmonare ce le penetrează printr'un proces ce n'am putut să-l precizăm îndeajuns. Ei par să invadeze în acest caz un acin ai cărui pereți sunt respectați multă vreme.

2. Nodulii canceroși sunt adesea centrul unor reacții inflamatorii a vecinătății cele mai adeseori de tip congestiv căruia îi succede câteodată formarea unei scoici fibro-conjunctive care pare să închisteze formația neoplazică. *Acest proces se poate compara cu cel din tuberculoza miliară cu formația de noduli foliculari.*

V.

(Titu Vasiliu, Rubin Popa)

Examenul istologic arată prezența în cele mai variate organe a unui proces neoplazic cu structura epitelială, din celule cilindrice, în unele părți ajungând la formarea de tubi glandulari.

In stomac: pe locul ulcerăției se observă înlocuirea straturilor superficiale ale mucoasei cu un țesut fibrinoid. Mai în profunzime, în mucoasă și submucoasă se observă celula atipice neoplazice dispuse în cordoane sau sub formă de mici agregate celulare cu rari cariokineneze atipice și cari pătrund în profunzimea musculaturii stomacului. Procesul neoplazic este foarte redus în acest loc, dar există o puternică reacțiune conjunctivo-scleroasă care îngroașe puțin peretele stomacal.

Sistemul ganglionar limfatic este prins în totalitatea sa în acest proces neoplazic. Unii dintre ganglioni cum sunt cei abdominali au fost complet transformați ca structură, țesutul limfatic fiind în întregime sau aproape înlocuit cu o stromă conjunctivă fibrilară în cari se găsesc placarde sau trabeculi de celule neoplazice cu un aspect microscopic foarte variat, găsindu-se celule ovalare sau alungite, altele rotunde. În unele locuri, celulele iau dispoziția tubilor glandulari. În special bogate în celule tumorale sunt sinusurile limfatice. În alți ganglionii (acei cari macroscopic sunt moi, pulpoși), țesutul tumoral deși abundent se găsește mai ales în sinusurile limfatice comprimând parenchinul ganglionar, fără a-l elimina în întregime.

Morfologia celulelor neoplazice e similară precedentelor.

In plămâni se găsește o dispersare excesivă a procesului neoplazic atât în vasele arteriale și limfatice cât și în alveole.

În arterele de calibru mai mare se găsește un adevărat tromb fibro-tumoral. Lumenul acestor ramificațiuni arteriale este în întregime astupat prin o proliferare conjunctivo-fibroasă, în ochiurile căreia se găsesc celule neoplazice sub formă de cordoane sau mici cuiburi celulare. În vasele limfatice în special cele peribronșice se găsesc

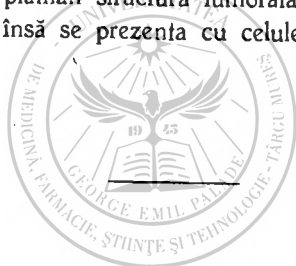
deasemeni cuiburi de astfel de celule. În regiunea bronșiei drepte, în locul corespunzător (macroscopic) procesului necrotic, tumora infiltrază țesutul peribronșic precum și peretele bronșial. Nu se observă însă o continuitate cu mucoasa acesteia. O serie întreagă de alveole pulmonare sunt pline cu placarde de celule neoplazice. Deasemeni în perețele fibros acoperit cu un țesut fibrino purulent al cavității din plămânul drept se găsesc atât interstițial cât și în vasele acestui țesut de reacțiune celule neoplazice.

VI.

(Poinso-Poursines)

Examenul istologic a evidențiat formații tumorale în țesutul gras din jurul unor filete nervoase și în venele mici.

În testicul și plămân structura tumorală avea aparența epitelio-matoasă. În splină însă se prezenta cu celule fusiforme.



Incercare de schematizare a tabloului clinic

Comparând și rezumând datele furnizate de cele 16 cazuri descrise la capitolul cazuisticii clinice și încercând o schematizare a sindromului, acesta ar lua în liniile sale generale aspectul următor:

Antecedentele: În 4 cazuri au fost evidențiate diferite formații tumorale; în rest s'a ignorat existența sau sediul vreunei tumori primitive. În cazul descris de Lippmann s'au dezvoltat tumorete subcutanate chiar după debutul sindromului.

Boala actuală: Debutul (aminfiit în 8 dintre cazuri) a fost: brusc în 6 cazuri, dintre cari unul chiar cu frison solemn, lent în 2 cazuri: unul debutând cu 2 luni anterior iar altul cu 2 ani. Debut pur toracic în 3 din 6 cazuri; în celelalte 3 simptomele au fost: într'un caz epigastrice, într'un caz lombare și într'unul debutul a fost cu simptome mixte toraco=abdominale (cazul nostru).

Starea prezentă: În majoritatea cazurilor aspectul general a fost de boală gravă. Bolnavii se prezentau cașectici cu țesuturile celulo=adipos și muscular reduse, cu tegumentele palide, cu anemia mucoaselor, uneori cianotici, subicterici (într'un caz chiar icter manifest). Erupții cutanate regionale: rozeole, peteșii în 3 cazuri, noduli subcutanați în 2 cazuri, edeme în 2 cazuri (mai ales ale membrilor inferioare) cu sensibilitate accentuată la presiune a oaselor și țesutului muscular cutanat într'un caz.

Sistemul nervos: Cefalee, somnolență, delir oniric sau agitat, sensoriu voalat aproape în toate cazurile (1 caz a fost lucid până la sfârșit). În cazurile lui Demme au mai survenit blefaroptoze, paralizii

bulbare, paralizii ale vezicii, rectului, insensibilitate pupilară. Pareză facială, linguală contracțiuni musculare în cazurile lui Belosevič și Krauth. În cazul descris de Poinso și Poursines bolnavul era un miopatic de 3 ani.

Toracele, plămâni: Oricare ar fi fost debutul lent sau brusc, pur toracic sau mixt, s'au observat aproape fără excepție semne de suferință pulmonară foarte accentuată, predominantă, covârșitoare (plămâni reacționând mai vehement față de granulia canceroasă decât oricare alt organ). Bolnavii erau în prada unei dispnei penibile, sufocante care a mers progresiv cu remisiuni neînsemnate și însoțite de o anxietate impresionantă.

Junghiul s'a semnalat în 2 cazuri. *Tusa* rară. *Rari spute hemoptoice* (în cazul nostru) iar într'un caz *hemoptizie* evidentă.

Percuția: Matitate, submatitate, au fost prezente în toate cazurile (cu excepția celor 2 cazuri ale lui Belosevič și Krauth unde sunetul de percuție era timpanic) semne evidente de colecție pleurală.

Ascultația: Raluri de diferite dimensiuni: raluri abondente, mijlocii, consonante alături de sunetul timpanic într'un caz; fine și grupate în focare în alt caz; diminuarea murmurului vesicular, raluri crepitante și subcrepitante precum și frecături pleurale în cazul nostru. În majoritatea cazurilor ascultația furniza date cari pledau pentru procese catarale, bronșitice și emfizematice.

Inima: Într'un caz sgomotele cardiace erau clare dar slabe, în alt caz s'a evidențiat un suflu sistolic la mitrală și accentuarea celui de al 2-lea sgomot la aortă și aproape în totalitatea cazurilor tachicardii mai mult sau mai puțin intense.

Tubul digestiv: Anorexia, limbă saburală, rari vărsături, constipație, sindrome diareice mai ales către sfârșit (scaune sanghinolente în cazul nostru).

Meteorism în 2 cazuri. Sensibilitate în epigastru și fosa iliacă dreaptă (1 caz), sensibilitate în hipogastru (1 caz), sensibilitate în epigastru și hipocondrul stâng (1 caz), garguiente în regiunea ileocecală în cazurile lui Demme.

Ficatul, splina: În 2 cazuri s'a observat o hepato-splenomegalie (semidure și sensibile la palpare într'un caz). În 2 cazuri numai hepato-megalie iar într'un caz splina mărită la percuție dar nepalpabilă.

Pulsul aproape în toate cazurile a avut o frecvență între 112—140 pe minut, regulat dar slab (într'un caz a fost aritmic).

Temperatura: În cazurile lui Demme a atins 40° . Într'un caz al lui Belosevič-Krauth s'a observat o curbă ascendentă care a atins 40° rămânând în platou cu oscilații de $1-1\frac{1}{2}^{\circ}$.

Într'un caz subfebrilitate.

Un caz afebril.

În cazul nostru temperatura a atins 40° când s'a instalat junghiul, apoi a căzut până la $37,4^{\circ}$ cu o zi înainte de sucombarea pacientului,

Examenul sângelui: În cazul 2 al lui Belosevič-Krauth s'a observat o leucopenie (68% limfocite).

Examenul urinei: în cazurile cercetate s'a găsit:

- În 1 caz alcalină
- „ 2 cazuri acidă (cu depozite de acid uric într'un caz)
- „ 4 „ albuminurie
- „ 1 caz zahăr pronunțat dar transitoriu
- „ 1 „ urobilinogen
- „ 1 „ diazoreacție slab +

Puncția toracică în cele 3 cazuri făcute:

- În 1 caz a fost negativă
- „ 1 „ „ „ pozitivă (lichid cu limfocite)
- „ 1 „ „ „ lichid hemoragic cu Rivalta + și în sediment s'au găsit celule polinucleare și endoteliale.

Examenul radiosopic în cele 3 cazuri cercetate:

- Într'un caz: Umbre hilare mai accentuate și umbre minime costo diafragmatice
- „ „ opacități fine pe ambele câmpuri pulmonare ca în tuberculoza miliară
- „ „ obscuritate difuză pe ambele câmpuri pulmonare.

Moartea a survenit:

În 1 caz după 2 luni de la instalarea sindromului astmatic

„ 2	„	„	18—19 zile
„ 1	„	„	14 „
„ 1	„	„	10 „
„ 2	„	„	8 „
„ 1	„	„	6 „
„ 2	„	„	4—5 „
„ 3	„	„	2—3 „

Diagnosticul.

Dăm aci în ordine descrescândă sindromele cele mai des luate în considerare la diagnosticele diferențiale :

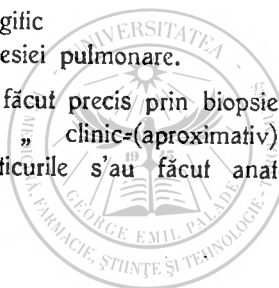
Sindromul tifoidic

- „ granuliei tuberculoase
- „ septicemic
- „ meningitic
- „ compresiei pulmonare.

Diagnosticul s'a făcut precis prin biopsie în 2 cazuri.

„ „ „ clinic-(aproximativ) în 2 cazuri.

În rest diagnosticurile s'au făcut anatomo-istologic — post-mortem.



Examenul anatomo-istologic mijloc de diagnostic în carcinozele generalizate

Unicul mijloc infailibil de diagnostic în tumori precum și în deosebitele manifestări ale acestora: metastazări, carcinoze generalizate, întotdeauna este chemat să și spună ultimul cuvânt și să eticheteze definitiv un sindrom aparținător acestui capitol al patologiei. Privit din acest punct de vedere ar fi dintre toate mijloacele de investigație cel mai avantajat dacă n'ar fi și inutil pentru pacient — mai ales în cazurile de carcinoze generalizate, el nefiind în aceste împrejurări decât o confirmare „post mortem” o satisfacție pentru știință și pentru anatomo-patolog în genere dar fără repercusiuni avantajoase asupra decursului clinic al sindromului și asupra terapiei lui — postulat dezirabil dar nerealizabil.

Examenul istologic mai ales deși nu prezintă avantajii deosebite pentru pacient și terapeut în schimb el a fost acela care a izolat acest sindrom anatomo-clinic care l-a clasat și care îl poate identifica în toate împrejurările cu atât mai mult cu cât celelalte mijloace de investigație s'au dovedit absolut nesigure au fost impracticabile sau eronate în formularea concluziilor.

Examenul și diagnosticul necropsic

Rezumând, concentrând, comparând toate datele din cuprinsul cazurilor descrise în lucrarea de față, tabloul macroscopic al carcinozei generalizate, miliare sau nu, ar prezenta cam următorul aspect:

Formațiuni gălbui, cenușii, albicioase, gri-gălbui și mai rar roșietice, variind dela dimensiuni sub miliare ades invizibile cu ochiul liber (mai ușor depistabile prin palpare ca în cazul descris de Prof.

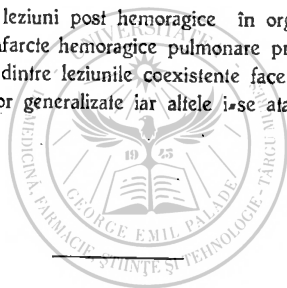
Titu Vasiliu și R. Popa) și atingând dimensiunile unui ou de găină cu multiple trepte intermediare: dimensiunile unei boabe de mei, linte, alună etc.

Conturul acestor formațiuni s'a prezentat net rotunzit formând *relief*, cu tendință spre enucleare, cu aspectul *suprafeței* lucios, translucid, rar opac.

Consistența neoformațiunilor este pulpoasă, slăbinoasă, plină neramolită și chiar cartilagineasă, rar cu puțin suc lăptos la radere.

Jurul lor se prezintă adesea congestionat, hemoragic. În ceiace privește *gruparea* leziunilor ele se prezentau fie diseminate, fie agregate, ba chiar cu aspectul de feutrage reticulat ca și în cazul descris de Huguenin-Delarue. În sfârșit este demn de luat în seamă *coexistența* tumorilor din diversele organe, stricturile intestinale, prezența ganglionilor din diferitele regiuni.

Au mai fost notate: leziuni post hemoragice în organele interne: plămâni, ficat, splină, rinichiu, creier, infarcte hemoragice pulmonare precum și leziuni de pachimeningită hemoragică. Unele dintre leziunile coexistente face parte din însăși cortegiul simptomatic al carcinozelor generalizate iar altele i se atașează în mod incidental.



Examenul istologic și definiția sindromului carcinozei miliare generalizate

Tabloul microscopic al leziunilor în carcinozele generalizate a fost zugrăvit sub toate aspectele ce le prezintă în capitolele: *Metastaze*, *Studiu istologic*, din cuprinsul acestei lucrări. Singurul lucru demn de subliniat ar fi din punct de vedere clinic-anatomoistologic și pentru precizarea sindromului carcinozei miliare generalizate că un atare sindrom pentru a putea să se întituleze așa trebuie să între într'un cadru potrivit, corespunzător definiției lui, adică:

Evoluție rapidă (mai rar lentă) cu simptome alarmante ce merg progresiv neinflințabile prin nici un fel de tratament, cu sfârșit letal în scurtă vreme dela apariția sa, iar la examenul anatomoistologic să prezinte leziuni generalizate (aproape în totalitatea organelor), leziuni cu aspectul celor descrise în capitolele respective, cu nelipsita confirmare microscopică în ceea ce privește etiologia structurală, adică țesut format din celule canceroase cu aspecte tipice sau atipice (cu sau fără reacțiuni stromatice sau peritumorale), însă de mărimi comparabile cu aceia a boabei de meu sau chiar submiliare.

Depășirea acestor dimensiuni indică un proces nu prea acut, adesea nu tocmai generalizat, incadrabil în capitolul comun al metastazelor tumorale.

De aci decurge în mod evident că nu orice metastază tumorală în singuraticele organe e susceptibilă de a fi întitulată „carcinoză generalizată“, aceste metastaze iau o evoluție protralhată mai puțin dramatică și ating adeseori dimensiuni respectabile, o adevărată diseminare de tumori fice — în orice caz depășind cu mult dimensiunile unei boabe de meu.

Metastazele propriu zise ar putea fi denumite colonii singuratice -cari își urmează evoluția obișnuită, cari fiind să atingă dimensiuni comparabile cu acelea ale tumorii mame. Numărul lor e incomparabil mai mic decât acel al formațiunilor din carcinozele generalizate — adevărate avalanșe prin cari tumora primitivă bombardează organismul într'un asalt decisiv pe viață și pe moarte.

În cazul metastazelor, colonii pașnice aproape cari ținesc la o dezvoltare normală, dincoace o adevărată șarjă, o rupere de echilibru asemănătoare unui cataclism care nu vizează rațiunea biologică evolutiv normală.



Concluzii

1. Existența unei *entități anatomo-clinice* determinată de sindromul carcinozei miliare generalizate se poate considera ca reală.

2. Anato-mo-istologic este o dispersare generalizată făcută pe *cale limfo-sanghină*, cu noduli submiliari și miliari aproape în totalitatea organelor, diferind prin aceste caractere de metastazele simple din imediata apropiere sau duse la distanță de torrentul sanghin, admis și până acuma (*Titu Vasiliu*).

3. Decursul clinic este sau unul rapid (cele mai adeseori) cu aspect de infecție generalizată și mai rar subacut, neinfluențabil prin mijloacele terapeutice actuale, cu sfârșit letal.

4. Acest sindrom trebuie să fie luat în discuție la diagnosticurile diferențiale, în orice maladie cu mers acut, septicemic, lucru care până în prezent nu s'a făcut.

5. La formularea diagnosticului, trebuie să coroboreze toate mijloacele de investigație clinică, pentru depistarea tumorii primitive și mai ales cele anatomo-istologice, cari au în vedere:

- a) diferitele formațiuni tumorale accesibile;
- b) grupe ganglionare;
- c) leziunile vasculare periferice.

Văzută și bună de imprimat

Cluj, la 15 Decembrie 1934.

Decanul Facultății:

(ss) Prof. Dr. GH. MARTINESCU.

Președintele tezei:

(ss) Prof. Dr. TITU VASILIU



Bibliografie

- Achard, Bariéty, Desbuquois, Sternfeld*: Bull. et Mém. Soc. Med. des Hôp. de Paris, 47, p. 184—188.
- Babeș, Stoicescu*: Progres Medical 1895.
- Belosevič O. Krauth A.*: Wiener Kl. Wochensch. 42. No. 40, p. 1286—87.
- Biasi*: Virchow's Archiv 261. No. 3. p. 885—918.
- Casolo G.* Osped. Magg. Mil. 16. No. 17, p. 231—239.
- Costedoat et Codvelle*: Bull. et Mém. Soc. Med. des Hôp. de Paris, 48. No. 24, p. 1159—1164.
- Coyon et Claret*: Bull. de l'Assoc. fr. p. l'étude du Cancer III., p. 292.
- Demme Herm*: Virchow's Archiv XVII., p. 204 (1859).
- Ducuing J.*: Précis de cancerologie Paris, 1932.
- Dziemski B.*: Polska gazeta lekarska 9. No. 33, p. 647.
- Erichsen Joh.*: Virchow's Arch. XXI., p. 465 (1861).
- Hațiegan Iuliu, Goia I.*: Tratat de semeiologie și patologie medicală Cluj, 1934. Edit. Cartea Românească.
- Huguenin R., Delarue J.*: Annales d'Anat. path. VII. No. 4, p. 524.
- Huguenin R., Foulon P., Rosenrauch Ch.*: Annales d'Anat. path. VIII. No. 8, p. 1116—1172.
- Letulle M.*: Traité d'Anat. pathologique.
- Lewinski W.*: Polska gazeta lekarska 10; p. 456—58.
- Lewis N. D. C.*: The Cancer Review 1926 p. 193.
- Lippmann H.*: Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. III, p. 289.
- Poinso R. Poursines Yves*: Bull. assoc. fr. p. Cancer T. XXIII. Nr. 5, p. 506—507.
- Roussy Leroux*: Nouveau Traité de Médecine Paris. Edit. Masson 1929
- Vasilu Titu, Popa R.*:
- Yokohata Tokuma*: Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. 25, Nr. 1, p. 32—61.

CUPRINSUL:

	<u>Pag.</u>
Introducere	3
Carcinoza miliară generalizată	5
Fazele tumorilor	6
Faza generală, Metastazele	9
Căile de metastazare	9
Sindromul clinic al carcinozei miliare generalizate	17
Examenul necropsic	26
Studiul istologic	32
Încercare de schematizare a tabloului clinic	37
Examenul anatomo-istologic mijloc de diagnostic în carcinozele generalizate	41
Examenul istologic și definiția sindromului carcinozei miliare generalizate	43
Concluzii	45
Bibliografie	47
