

CONSIDERAȚIUNI ANATOMO-CLINICE ASUPRA PARAGANGLIOMELOR



TEZĂ
PENTRU
DOCTORAT IN MEDICINĂ ȘI CHIRURGIE
PREZENTATĂ ȘI SUSTINUTĂ IN ZIUA DE 1939

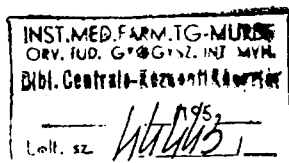
DE
STELIANA DEMETRESCU

CONSIDERAȚIUNI ANATOMO-CLINICE ASUPRA PARAGANGLIOMELOR



DOCTORAT IN MEDICINA ȘI CHIRURGIE
PREZENTATĂ ȘI SUSTINUTĂ IN ZIUA DE 1939

DE
STELIANA DEMETRESCU



24 MAY 2005

UNIVERSITATEA DIN CLUJ FACULTATEA DE MEDICINĂ

Decan Domnul Prof. Dr. I. DRĂGOIU

Profesori :

Clinica stomatologică	Prof. Dr.	ALEMAN I.
Microbiologie	" "	BARONI V.
Fiziologia umană	" "	BENETATO GR.
Istoria medicinei	" "	BOLOGA V.
Patologia generală și experimentală	" "	BOTEZ A. M.
Clinica oto-rino-laringologică	" "	BUZOIANU GH.
Istologia și embriologia umană	" "	DRĂGOIU I.
Semiologia medicală	" "	GOIA I.
Clinica ginecologică și obstetricală	" "	GRIGORIU I.
Clinica medicală	" "	HĂTIEGANU I.
Medicina legală	" "	KERNBACH M.
Chimia biologică	" "	MANTA I.
Clinica oftalmologică	" "	MICHAÏL D.
Clinica neurologică	" "	MINEA I.
Igiena și igiena socială	" "	MOLDOVAN I.
Radiologia medicală	" "	NEGRU D.
Anatomia descriptivă și topografică	" "	PAPILIAN V.
Clinica chirurgicală } Medicina operatorie }	" "	POP A.
Clinica infantilă	" "	POPOVICIU GH.
Farmacologia și farmaco-gnoziază	Supl.	POP VICIU GH.
Chimia medicală	Prof.	SECAREANU ȘT.
Balneologia	" "	STURZA M.
Clinica dermato-venerică	" "	TĂTARU C.
Clinica urologică... ..	" "	ȚEPOSU E.
Clinica psihiatrică	" "	URECHIA C.
Anatomia patologică	" "	VASILIU T.
Igiena generală	Agr.	ZOLOG M.
Fizica medicală	Conf.	BĂRBULESCU N.

JURIUL DE PROMOTIE:

PREȘEDINTE: D-l Prof. Dr. VASILIU T.

MEMBRII : { " " " HĂTIEGANU I.
" " " KERNBACH M.
" " " BOLOGA V.
" " " BENETATTO GR.

SUPLEANT CONF. : Dr. L. DANIELLO.

*Memoriei
tatălui meu iubit.
Pioasă închinare.*



*Surorii și fratelui
dragoste frățească.*

Dlui Prof. T. VASILIU
mulțumiri și recunoștință pentru cinstea
ce-mi face prezidându-mi teza



Onor juriului de promoție
stimă.

I. Istoric

Paragangliomele sunt tumori epiteliale sau tumori cu celulele endocrine de natură simpatică, după definiția enunțată de *Masson*.

Observațiuni anatomico-clinice sunt relativ puține, deoarece studii asupra acestor tumori sunt făcute de o dată mai recentă. Prima observațiune este aceea a lui *Fraenkel* datează dela 1866. *Donzelot* înșiră observațiunile autorilor: *Robert* (1899), *Orth* (1914), *Labbé—Tinel—Doumer* (1922), *Vaquez—Donzelot* (1926), *Vaquez—Donzelot—Geraudel* (1929), *Oberling—Jung* (1927), *Mayo* (1927), *Laubry—Bernal* (1934), *Bauer—Leriche* (1934), *A. Peyron*, în monografia sa citează 19 observațiuni de paraganglion cu sindrom cardiovascular absent și 20 de cazuri cu sindrom cardiovascular prezent.

Dintre aceste publicațiuni, merită să fie notat cazul descris de *Vaquez—Donzelot*, ca primul diagnosticat clinic și cel al lui *Mayo* ca primul caz vindecat prin extirparea tumorii; iar la noi primul caz diagnosticat clinic și vindecat prin extirparea tumorii: Conf. *Dr. Daniello și Prof. Alex. Pop.*

Pe lângă autorii mai sus citați, au adus contribuțiuni importante acestui capitol de patologie: *Aubertin, Mariano-Castex, I. S. Martin, Dechaume, Fischberg, Kerpola, Laignel, Lavastine, Lamoit, Langeron, Lohear, Neusser, Oppenheim, Rabin, Weber, Hausmann și Getzowa, Miller, Stangl, Kohn, Cellini Marcello și Nava, Vasant Khanolkar, Pușcariu—Hortolomei—Lăzărescu și Prof. Hațieganu—A. Moga—P. Radu.*

II. Anatomie și Embriologie

Anatomic, paragangliomele sunt caracterizate prin prezența unei tumori cu următoarele localizări:

1. *Paragangliomul carotidian*, cu punct de plecare dela glanda carotică.

2. *Paragangliomul mediastinal*, având ca proveniență lanțul simpatic.

3. *Paragangliomul suprarenal* cu punct de plecare din medulara suprarenalei.

4. *Paragangliomul organului lui Zuckerkandl*, care se întâlnește foarte rar.

Embriologic, corticala și medulara suprarenalei au origini diferite. Corticala derivă din epiteliu celomic iar medulara din elementele anexate simpaticului. Neoplaziile care i-au naștere din această glandă la fel și ele se împart în două grupe mari: unele care i-au naștere din corticală — sunt de natură epitelială — și altele din medulară care sunt de origină simpatică.

Tumorile simpatică se împart în două mari grupe după cum au urmat o evoluție nervoasă — simpatică — sau o evoluție glandulară endocrină. Din prima grupă fac parte: a) *Simpatomul* (simpatogenic malign), format din celule simpatogonice celule embrionare din care derivă sistemul simpatic și b) *Ganglioneuromul*, format din celule simpatoblastice celule adulte de tip simpatic.

A doua grupă este formată de *paragangliome*, tumori de origină simpatică, cari au luat o evoluție glandulară (celule simpatogonice transformate în celule cromafine).

III. Anatomia Patologică

Paragangliomul din punct de vedere al evoluției poate fi *benign* sau *malign*.

Tumorile din prima categorie sunt formate din noduli neoplazici, cu limite binedistincte, având sediul în medulara suprarenalei, au o culoare albă-gălbue, câteodată hemoragică. Pe câtă vreme cele maligne

provenite tot din medulară, distrug corticala și dau multiple metastaze.

În general paragangliomul se prezintă ca o tumoră bine delimitată, ajungând la dimensiunea unei portocale sau chitre, de consistență moale, interesând în deosebi suprarenala dreaptă mai rar stângă și foarte rar ambele. Excepțional se găsesc localizări în afara suprarenalelor: la nivelul suprarenalelor accesorii, la organul lui Zuckerkandl, la glanda carotică sau ori unde pe traectul lanțului simpatic.

Istologic, tumora se prezintă formată din o hiperplazie de celule epiteliale, poligonale sau rotunde, dispuse alveolar sau peritelial. Între aceste celule se găsește o foarte bogată rețea de vase capilare sinuase, dilatate, pe cari sunt așezate direct aceste celule. Nucleul acestor celule tumorale este mare, rotund, mai rar oval, de multe ori cu nucleoli evidenți și puține granulații fine de cromatină. Aproape regulat se găsesc celule cu mai mulți nucleii, așa că deseori se vorbește de celule gigante. Protoplasma bogată, puțin conturată, conține diferite diferite granulații și vacuole.

Unele din aceste granulații cu bicromat de potasiu se colorează în brun; acestea sunt granulațiile »cromafine« ale lui *Grynfelt*, de unde denumirea dată de germani acestor tumori de »*Tumori cromafine*«.

Tumora prezintă o dispoziție lobulară despărțită de spații interlobulare. Lobulul este format din celule cu caracterul de mai sus. Spațiile interlobulare sunt alcătuite din țesut fibros, vase capilare, celule parenchimatoase, celule cromafine, adică din ceea ce nu s'a hiperplaziat.

Substratul anatomo-patologic din partea celorlalte organe, uneori este absent, cu toate că simptomatologia clinică ar pleda pentru leziuni profunde. Rareori totuși se poate constata hipertrofia mai mult sau mai puțin accentuată a ventricolului stâng, iar din partea rinichilor leziuni de scleroză incipientă.

IV. Studiul Clinic

Paragangliomul se prezintă ca un sindrom cardiovascular, ce corespunde hiperadrenalinemiei acute experimentale, însă se poate prezenta și cu o evoluție lipsită de sindromul hipertensiunii.

Hipertensiunea arterială paroxistică (pură), constitue cimpptomul capital, de aici și numirea de »Paragangliom hipertensiv« dat de autorii: *Vaquez, Donzelot, Geraudel*, acestei afecțiuni.

Această boală, are două perioade bine distincte în evoluția ei: a) *Prima* perioadă de hipertensiune paroxistică pură și b) Perioadă de hipertensiune arterială permanentă.

Vârsta la care apare acest sindrom nu este precizată, astfel se citează la un copil de 3 ani (*Cănciulescu, Hirsch, Paulon, Rozenstein, Vasilescu*), care a prezentat crize hipertensive timp de 2 ani, după care sucombă și la autopsie se constată tumori în ambele suprarenale. Se semnalează mai frecvent între 25—50 de ani.

Debutul, în general este insidios și se traduce prin turburări destul de vagi: stare de rău general, cefalee, turburări digestive, diferite manifestări dureroase, etc. Simptomele survin fără nici o legătură, iar la examenul obiectiv nu se găsește nimic.

După cum am amintit, ceace caracterizează prima perioadă sunt crizele hipertensive. Unii bolnavi aveau aura crizei traducându-se prin furnicături, înțepături, stare de rău nedefinit. Dela un moment la altul, fără cauză aparentă bolnavul simte îngreunarea membrelor dureri mai ales în extremitățile inferioare sub formă de crampe, apoi dureri abdominale (uneori colici violente), senzație la început de constricție epigastrică apoi toracică — mai rar cervicală — putând lua aspectul unei dureri anginoide. Majoritatea bo'navilor însă acuză senzația unui val de căldură care începe la degetele dela mâini și picioare, trecând fulgerător

până în cap. Toate aceste fenomene sunt urmate de cefalee atroce, senzația de greață, urmată sau nu de vărsături.

Tegumentele subit devin palide, fața este palidă, lividă, unită cu anxietatea privirei.

Bolnavul prezintă dispnee, palpitații, stare de rău general, păstrându-și pe tot timpul crizei cunoștința.

Momentul începerii crizei, indică o urcare dela cifra normală, a tensiunii arteriale sistolice dela 25—30 cm. Hg., uneori chiar mai mult. Tensiunea arterială diastolică se urca proporțional cu cea sistolică. Pulsul și respirația au un ritm mai frecvent: — tachicardie de 100—120 pe minut, excursiile toracelui sunt în acelaș timp de amplitudine mărită. Excepțional se poate constata și o ușoară ascensiune termică.

De cele mai multe ori durata crizei este scurtă de 3—5—10 minute, rareori poate dura până la o oră sau chiar mai mult.

Acestei faze de vasoconstricție îi urmează una de vazodilatație, care se intrică adesea cu faza precedentă. Vazodilatația indică sfârșitul crizei și se manifestă clinic prin roșeața pielii, transpirație abondantă, sialoree, lăcrimare, senzația de bine, totuși lăsând bolnavul foarte abătut. Tensiunea arterială, la puțin timp după criză devine normală.

Datorită iperadrenalinemiei, se produc turburări vago-simpatice (unele din ele au fost amintite mai sus), dând fenomenele simpaticotonice ca: midriază, reflexul oculo-cardiac negativ sau inversat.

Imediat după criză putem pune în evidență în sânge hiperglicemia, în urină turburări renale cari constau din albuminurie uneori destul de accentuată, iar în sediment rare hematii, foarte rari cilindrii, hiperazotemie, ușoară glicozurie. Semnele renale în zilele următoare dispar.

Când vasoconstricția interesează teritorii restrânse, fenomenele clinice sunt puțin nete. Acestui fapt se datoresc diferite forme ca: forma *abdominală*, forma *an-*

ginoidă, forma *larvată*. Uneori vasoconstricția poate fi compensată de alte teritorii vasculare, de unde lipsa hipertensiunii arteriale.

Crizele de hipertensiune paroxistică pură se succed cu totul neregulat, putându-se repeta într'o zi de mai multe ori, sau săptămânal, ori lunar. În intervalul crizelor bolnavii nu prezintă nici un fenomen subiectiv sau obiectiv.

Perioada a doua, cea a hipertensiunii permanente, survine la aproximativ 3—4 ani după precedentă. Ea se caracterizează printr'o hipertensiune arterială permanentă, pe care se grefează pusee de accentuare nu prea mari a tensiunii arteriale. De astă dată spasmele vasculare sunt localizate. Ventriculul stâng este hipertrofiat. În sânge se poate constata o ușoară hiperglicemie permanentă. În majoritatea cazurilor lipsesc modificările electro-cardiografice.

Ceeace caracterizează această perioadă, sunt accidentele cardio-vasculare și renale (edem pulmonar, insuficiență aortică, rupturi vasculare: meninge, cerebrale, retiniene, etc.), obișnuite tuturor »hipertensiunilor de lungă durată.

Moartea poate să survină sau prin unul din accidentele amintite mai sus, fie prin coma uremică, în care pare să joace rolul important tensiunea arterială și rachidiană.

Un studiu foarte important s'a făcut în Clinica Medicală din Cluj, de Prof. *Hațieganu*, Dr. *A. Moga* și Dr. *P. Radu*, asupra modificărilor sanghine în crizele de hipertensiune paroxistică produse de paragangliome, obs. I din cazurile redată în această teză.

După cum am expus mai înainte, în cazurile de paragangliom, elementul dominant în majoritatea cazurilor îl constituie criza hipertensivă. Acești autori observă un paralelism între criza hipertensivă. Acești autori observă un paralelism între criza hipertensivă, leucocitoza și limfocitoza din tabloul sanghin.

Limfocitoza ajunge la maximum trecând chiar

pêste neutrofile atât procentual cât și ca număr absolut în momentul când tensiunea ajunge la maximum.

Din literatura cercetată, singur *Donzelot* menționează creșterea numărului globulelor roșii și albe în timpul crizelor hipertensive produse de paragangliom.

V. Etiologie și Patogenie

Etiologia paragangliomului cu hipertensiune și fără hipertensiune este aceeași ca și a celorlalte tumori, până în prezent necunoscută.

Patogenie, paragangliomul ridică mai multe probleme: în prima linie problema hipertensiunii paroxisfice care este explicată prin mai multe teorii. Mecanismul hipertensiunii la început a fost explicat prin excitarea directă de către tumora suprarenală a *nervului splanchnic*, care comandă un teritoriu mare arterial. Însă aceasta nu a putut explica mersul unei crize de vasoconstricție generalizată și debutul său la extremități, de aceea a fost părăsită.

A doua teorie, cea a *hiperadrenalinemiei* acceptată azi a dat naștere la o serie de lucrări interesante. S'a văzut că elementele sindromului (brutalitatea inițială, succesiunea netă a vasoconstricției și a vazodilatației, glicozuria atenuată și intermitentă, febra, și semnele hipersimpaticotonice), corespunde hiperadrenalinemiei acute experimentale și s'ar produce printr'un dublu mecanism sinergic: *nervos și umoral*.

Tournade și Chabrol, au arătat că excitarea splanchnicului produce hiperadrenalinemie, astfel el reprezintă un adevărat nerv *adrenalino-secretor*. Mecanismul umoral se explică prin neoformațiunea medulei suprarenale, care produce hipersecreția de adrenalină.

Prof. Hațieganu. Dr. A. Moga și Dr. P. Radu sunt adepții acestei teorii; plecând dela ideea că în paragangliome într'adevăr s'ar produce o descărcare de adrenalină, care produce unele modificări sanghine. Hațieganu în 1917 s'a ocupat cu modificările sanghine

produse după o injecție de adrenalină, constatând două faze: în prima fază se produce o limfocitoză, iar în a doua o neutrofilie. Bazându-se pe această experiență autorii de mai sus au căutat într'adevăr să dovedească aceasta în mod indirect prin declanșarea unei crize hipertensive. Observă un paralelism între creșterea tensională și leucocitoză. Concomitent s'a făcut și tabloul sanghin, s'a observat că polinuclearele scad ca procentualitate nu însă ca număr absolut; pe când limfocitele cresc atât ca procentualitate cât și ca număr absolut.

După *Vaquez*, paroxismele de hipertensiune arterială s'ar putea explica fie printr'o descărcare subită a secreției de adrenalină, dar mai verosimil că ipersecreția s'ar produce continuu, ridicând adrenalina până la gradul când automat se produce criza hipertensivă.

În declanșarea hipertensiunilor paroxistice *Peyron*, atrage atențiunea asupra mai multor fapte: 1. Tumorile voluminoase, secretă pe lângă hormonul normal (adrenalina) și o cantitate considerabilă de substanțe adrenalinogenă (pro sau paraadrenalină), cari au valoare fiziologică minimă sau nulă; pe de altă parte cu timpul își micșorează rolul său adrenalinogen. Aceste fapte se pot deduce din structura histologică a tumorei: migrație intravasculară, topirea și involuția degenerativă a elementelor neoplazice. 2. Hiperadrenalinemia ori cum ar fi gradul său, este anulată printr'o reacțiune automată a capilarelor sistemului *neuro-edocrin*. 3. Starea de hiperplazie a musculaturei venei suprarenale, numărul și integritatea ei, prezența uneori a cavităților sanghine intraepiteliale, reprezintă factorii de variațiune a adrenalinei. 4. Antagonismul unor substanțe secretate sau conținute de cortex cum este *colina*. 5. Starea fizico-chimică a serului sanghin; variațiunile P H-ului, conținutul în lipoizi etc.

Corticala suprarenală se consideră azi că joacă un rol nul, sau accesoriu în declanșarea hipertensiunii

arteriale, deși în literatură sunt foarte multe observațiuni de tumori corticale cu hipertensiune arterială (*Bullerck, Sequeira, Neusser, Volhard, Hoog, Stevens, Oppenheimer, Fischberg, Langeron, Delcon*).

Unii au emis ipoteza, atribuind corticalei rolul adrenolinogen, iar medularei de acumulator; alții presupun o acțiune indirectă a neoformațiunii corticalei asupra medularei.

Acestor ipoteze s'a răspuns prin datele ce urmează: se știe cât este de greu, să se pronunțe anatomo-patologic pentru paragangliom. Ori examenul histologic insuficient poate să facă să nu se recunoască un paragangliom. În tumori adevărate ale corticalei printre simptome avem cel de pubertate precoce și atunci hipertensiunea arterială poate avea la bază modificări generale ale aparatului vascular. Hipertensiunea în aceste cazuri are un caracter progresiv și continuu, nu intermitent și paroxistic. Hipertensiunea deci în raport cu frecvența relativ mare a acestor tumori. Datele fiziologiei actuale nu acceptă rolul adrenalinogen corticalei suprarenale. O altă obiecție adusă teoriei de hiperadrenalinemie este existența sindromului cardiovascular în cazuri de tumori independente de suprarenală.

S'a căutat a se pune în evidență cantitatea mărită de adrenalină, atât din tumora extirpată sau autopsiată, cât și din serul bolnavului în plină criză hipertensivă. Până în prezent nu avem metode de dozare precisă a adrenalinei — cele existente sunt dificile și neprecise, dând uneori rezultate paradoxale.

Hey, Vaquez, Donzelot, Geraudel, nu au putut obține nici un rezultat cu sângele luat dela bolnavi în plină criză și injectat la pisici și epuri; aceasta se datorește rapidei oxidațiuni a adrenalinei în mediul sanghin. *N. Bernal*, este primul care a reușit în urma unei transfuzii sanghine, dela un bolnav presupus cu suprarenalom în plină criză hipertensivă la unul sănătos cu tensiune normală, să reproducă unele sem-

ne clinice și de laborator a hiperadrenalinemiei : hipertensiunea arterială, poliglobulie prin contracțiunea splinei, hiperglicemie. *Abrami*, practică și el transfuzia sanguină și obține o manifestă hipertensiune arterială.

Până în prezent metoda cea mai bună de dozare a adrenalinei, este cea a lui *Bailly*, modificată de *Paget* și *Loheac*. Dozarea din suprarenală trebuie făcută foarte repede după moarte sau după extirpare, din cauză că se distruge repede adrenalina prin cadaverizare.

Calitativ s'a putut pune în evidență adrenalina din extrase paraganglionare prin reacțiunea colorimetrică (*Vulpian-Folin*), reacțiuni fiziologice; vazokonstricția unui fragment de vas sau midriază la ochiul de bou enucleat.

A doua problemă în patogeneza paragangliomului este hipertensiunea permanentă. Așa după cum aminteste *Bernal* încă din 1907, *Vaquez*, *Aubertin*, *Climet*, au pus în evidență la vechii hipertensivi — o hiperplazie a medularei suprarenale considerată de ei secundară. Pe de altă parte crizele hipertensive, pot da naștere la leziuni renale, cari la rândul lor pot întreprinde o hipertensiune permanentă.

Aubertin, caută să explice prin hiperplaziile cari se dezvoltă încet și varsă încet un exces de adrenalină, de unde logic hipertensiunea permanentă. Micile crize din perioada hipertensiunii permanente a paragangliomului, se explică prin faptul că excesul de secreție adrenalinică, ar putea să răstoarne trecător mecanismul regulator central.

A treia problemă este aceea a accidentelor renale, care pot lua aspectul până la aceea a comei de tip uremic. In cele mai multe cazuri autopsiate leziunile renale au fost nule sau minime, în orice caz în discordanță cu semnele clinice. Cazurile lui *Vaquez*, *Donzelot*, *Geraudel*, a prezentat fenomene uremice, iar la autopsie nu a avut nici o leziune renală macroscopică sau microscopică. Simptomele cari tradează insuficiența renală, se caută a se explica prin spasmele

arterelor renale, cari produc focare ischemice, iar mai târziu de degenerescență. Rareori se poate pune în evidență o arterioscleroză discretă.

Iperazotemia, după cum insistă *Chabanier*, nu este condiționată de nefrită, ea se datorește turburărilor metabolice mai ales a proteinelor și colesterolului. Se citează două cazuri de paragangliome cu hipercolesterinemie și hiperazotemie.

O altă problemă este starea arterelor. În cele mai multe cazuri autopsiate nu s'au întâlnit leziuni vasculare, foarte rar leziuni discrete și extrem de rar leziuni pronunțate. Cu toate acestea se citează cazuri ca acel a lui *Wiesel*, la un copil de doi ani și jumătate, cu paragangliom, la care s'a găsit o arterioscleroză generalizată. Aceasta este în contrast cu experiențele lui *Josué*, care injectând în repetate rânduri adrenalină la epuri, a produs ateromul experimental.

Înainte de a încheia acest capitol, trebuie să amintim și câteva cazuri de paragangliome citate de *Lain-guel-Lavastine și Aubertin, Masson și Martin, Thomas-Oppenheimer-Fiscberg, etc.*, lipsite de sindromul cardio-vascular. Autorii mai noi susțin că aceste cazuri sunt vechi și nu au fost observate suficient de bine (*M. Jabbe-Violle-Azerad*).

VI. Diagnosticul clinic

Diagnosticul clinic al paragangliomului este foarte dificil de făcut. Cele mai multe cazuri publicate în literatură au fost diagnosticate histo-patologic și foarte puțin clinic. În literatura autohtonă se citează cazul *Hațieganu — Moga — Radu* și cazul *Daniello — Pop*. Aceasta se datorește la doi factori: insuficienței cunoașterii acestui capitol din patologie și mai ales sindromului complex și derutant, datorit în deosebi complicațiilor sau coexistenței altor afecțiuni sub care se prezintă de cele mai multe ori. Diagnosticul sindromului pur, îl facem ori de câte ori avem în vedere: 1. Crizele paroxistice, 2. Simptomele renale descrise mai sus,

3. Turburări vago-simpatice, 4. Hiperglicemia după acces, 5. Semnul leucocitozei limfocitare, 6. Lipsa oricărei alte afecțiuni.

Când însă bolnavul vine în perioada de hipertensiune permanentă, diagnosticul clinic este imposibil din cauza sindromului complex.

VII. Diagnosticul diferențial al bolii

Acest diagnostic diferențial trebuie făcut cu o serie de afecțiuni; pe de o parte hipertensiunea paroxistică, mai ales crizele hipertensive nu sunt apanajul numai a paragangliomelor, ele având multiple cauze. Astfel de crize hipertensive întâlnim în: *eclampsie*, stări *toxice* (saturnismul acut, intoxicațiunile cu anilină, nitrobenzol, benzină), *intoxicațiuni medicamentoase* (cu adrenalină, lobelină, substanțe nicotice, tartratul de ergotamină în intoxicațiunea urică), în *cursul boalelor infectioase* (febră tifoidă, meningită cerebrospinală epidemică, pneumonie, tuberculoză renală, etc.), în *cursul nefritelor acute*. Sunt crize hipertensive de *origină nervoasă*; în *cursul unei crize dureroase, excitațiunea, unui nerv în cursul crizei de epilepsie, în rănile cranio-encefalice, în ramolismul cerebral, în presiunile cerebrale, la psihopați*. Alte crize hipertensive se observă în *cursul sindromelor endocrine* (menopauză, menstruație), la hipertensiuni *permanente*, la cei cu artrită.

Pe de altă parte sindromul cardio-renal, glicozuria, turburările vago simpatice, sunt comune tuturor crizelor hipertensive, oricare ar fi originea lor. Astfel excitațiunea numai a unei părți a aparatului regulator al presiunii poate declanșa hiperfuncția celulelor cromafine.

Al doilea factor, este că nu avem mijloace clinice și de laborator pentru a depista tumora și sediul tumorei, fapt atât de important din punct de vedere terapeutic. Chiar tumora de dimensiunea aceleia din cazul nostru, la un bolnav relativ emaciat, nu a fost

accesibilă palpării. Radioscopia și radiografia, pot pune uneori în evidență tumora, când are sediul în cavitatea toracică (*un caz conferențiar Doc. Dr. Daniello*).

Totuși cazurile unde crizele hipertensive nu le putem depista o cauză, unde putem pune în evidență în istoricul boalei actuale a bolnavului simptomele amintite mai sus, putem pune diagnosticul presuntiv de paragangliom.

Afecțiunea cu care se confundă mai adesea, în afară de cele amintite mai sus este *nefrita cronică* cu hipertensiune arterială.

— Diagnosticul diferențial în această afecțiune este aproape imposibil de făcut. Putem eventual elimina dacă bolnavul ne poate indica cu siguranță crizele hipertensive cu toate celelalte simptome amintite, mai ales palpitațiuni, dispnee în plin repaos, fără cauză aparentă, crize sudorale, etc.

VIII. Prognosticul

Prognosticul, este în funcție de diagnosticul clinic, dar mai ales de șansele extirpării chirurgicale a tumorii; condițiuni atât de grele. Paragangliomul lăsat să evolueze sfârșește cu moartea bolnavului.

IX. Tratamentul

Tratamentul, cuprinde trei modalități: a) Medicațiune simptomatică, care vizează hipertensiunea, prin administrarea de hipotensive și făcându-se venepuncții repetate; ea n'a dat nici un rezultat, așa după cum nu se poate combate hipertensiunea produsă de injecțiunea de adrenalină. b) Radioterapia a dat rezultatele de ușoară ameliorare trecătoare în unele cazuri, pentru că celulele tumorale sunt radiorezistente. Se citează cazul lui *Laubry*, care prin radioterapie a obținut o evidentă ameliorare, fapt care îl face pe maestru să-l comunice la Societatea Spitalelor.

c) Singurul tratament care poate duce la vîndecarea suferinței bolnavului, este extirparea chirurgicală

a tumorei. Sunt puține cazuri în literatură, cari au dus la vindecare prin ablație, se citează astfel de cazuri de: *Conf. Daniello-Prof. Al. Pop, Mayo, Porter, Shipley, Bauer-Leriche*. Sunt în schimb cazuri unde bolnavii au sucombat la scurt timp după intervenția chirurgicală, cum este cel a lui *Masson și Martin*, care a sucombat la 48 de ore, și cazul *Prof. Hațieganu, A. Moga și P. Radu* sucombă la 6 ore după intervenție prin fenomene de șoc.

Problemă foarte deficilă în aceste cazuri este localizarea tumorei. De obicei bazat pe faptul că cea mai frecventă localizare a paragangliomului este la nivelul suprarenalei drepte, se intervine aci. Este interesant cazul lui *Bauer și Leriche*, la care *Bauer* a intervenit la dreapta, fără să găsească tumora, ca apoi *Leriche* mai târziu făcând incizia în stânga să o extirpe.

Paralele cu aceste date menționăm că în cazurile de hipertensiuni arteriale grave: paroxistice sau permanente, *Pièrre Delbet*, pentru întâia dată la indicațiunea lui *Vaquez*, a făcut primele încercări de *suprarenalectomie unilaterală*, obținând scăderi notabile ale tensiunii, însă bolnavii au sucombat la scurt interval. Cazurile operate de *Desmarest și Monier-Vinard* și cel a lui *Antonavi și Golota*, au avut un rezultat relativ bun. S'a observat însă că scoborârea tensiunii este doar vremelnică.

Iată de ce paragangliomul, tumoră endocrină considerată altă dată ca o curiozitate anatomo-patologică, a intrat în domeniul clinic și al chirurgiei.

X. Observațiuni clinice

Obs. I. Femeie în vârstă de 35 ani, internată în serviciul Clinicii Medicale în 1934.

Antecedente heredo-colaterale fără importanță.

Antecedente personale: Neagă orice boală infecto-contagioasă și venerică.

Istoricul bolii actuale. Boala datează din 1928, a început lent, cu dureri de cap localizate în regiunea frontală, apoi în cea occipitală. Această stare a durat 6 ani. În 1934 bolnava a simțit o durere violentă în regiunea sacrată și dureri difuze în regiunea sternală însoțite de dispnee, cefalee, greață și transpirațiuni, fiind 15', — ca după câteva zile să se repete. Astfel a fost nevoită să intre în Clinică unde este tratată 8 zile, plecând însă nevindecată.

În 1936, bolnava observă că toate fenomenele apar sub formă de criză ori de câteori se culcă în decubit lateral drept, sau când este temperatura prea mare în cameră. Crizele apar ca un val de căldură care începe dela degetele picioarelor și trece rapid în tot corpul până la extremitatea cefalică. Aceste fenomene sunt însoțite de cefalee, amețeli, turburări vizuale, greață, uneori vărsături, cari se termină după 5 până la 15 minute cu transpirațiuni abundente. Cu aceste fenomene se reinternează în clinică.

La examinările făcute se constată o hipertensiune arterială (21—11 V. L.) sgomotul al doilea la aortă mai accentuat. Ortocardiogramă: aorta mai dilatată și opacă. La examenul oftalmoscopic se constată hipertensiune arterială retiniană, 60 mm H.

Bolnava face în timpul cât stă în clinică o criză de hipertensiune paroxistică, astfel măsurându-se tensiunea se constată o ridicare dela inițiala 15 la 30 V. L.

Simptomul important relevat în timpul acestor accese hipertensive este de ordin hematologic. Plecând dela faptul că în timpul accesului există o hiperadrenalinemie s'a putut constata aceleași modificări în formula leucocitară ca după o injecție de adrenalina.

Modificările formulei leucocitare se petrec în două faze.

Prima fază durează o oră și este caracterizată printr'o limfocitoză, a doua printr'o neutrofilie.

S'a determinat în primul rând formula leucocitară în intervalul dintre crizele de hipertensiune și s'a găsit pe lângă o tensiune de 15—10 V. L. numărul total de leucocite 7200:

Polinucleare neutrofile	74%	(5328)
eozinofile	1%	(72)
limfociți	20%	(1440)
monociți	5%	(360)

S'a declanșat apoi un acces culcând bolnava în decubit lateral drept, s'a determinat la intervale cât mai mici tensiunea arterială, leucocitoza și tabloul sanguin.

Tensiunea arterială crește ajungând la 31—17 V. L. Numărul leucocitelor ajunge la 11.200. Polinuclearele neutrofile scad dela 74% la 48%, (numărul lor absolut rămâne aproape nemodificat)

Limfocitele cresc atât ca număr absolut dela 1440 la 5488 ca și procentual dela 20% la 49%.

Creșterea numărului leucocitelor se datorește exclusiv unei limfocitoze pronunțate.

După 45 minute formula leucocitară revine aproape la cifrele obținute înainte de acces, deși tensiunea se menține încă ridicată.

Bolnava este transpusă atunci la Clinica Chirurgicală cu Diagnosticul: Hipertensiune paroxistică, Suprarenalom hipertensiv.

Se face lombotomie dreaptă, la nivelul acestei capsule suprarenale nu se constată nimic. În timpul operației bolnava face o sincopă. I se administrează lobelină și coramină intravenos, cu încetul s'a reluat respirația, însă bolnava n'a mai supraviețuit decât cinci ore dela intervenție.

La autopsie se constată un rinichi stâng mai mic de volum, polul superio-intern e puțin turrit. La acest

nivel se găsește o tumoră bine delimitată de mărimea unei mandarine, de consistență moale. Suprafața de secțiune este de culoare gălbue cu mici focare hemoragice. La marginea tumorii se pot vedea mici resturi vezi fig. I. de capsulă suprarenală comprimate și atro-

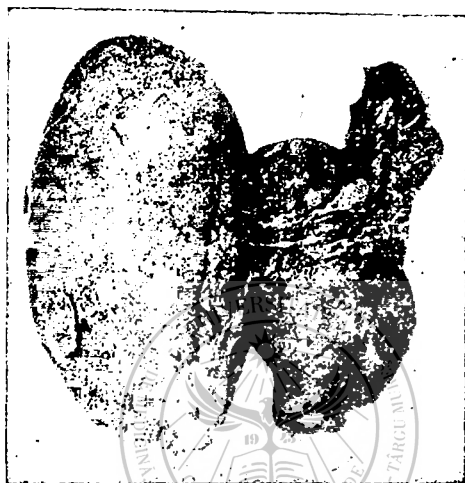


Fig. I. — Tumora la macroscoapie.

fițe, cari înconjoară tumora ca un inel. S'a găsit o hiperemie pulmonară și miocardul de culoare brună și puțin friabil.

În secțiuni microscopică colorată cu hematoxilină eozină și Van-Gieson făcută din masa tumorală arată o hiperplazie a celulelor epiteliale dispuse alveolar vezi fig. II. Între aceste celule se găsește o foarte bogată rețea sinuoasă de vase capilare dilatate pe care sunt așezate aceste celule.

Nucleul este oval sau rotund cu cromatină fină, iar protoplasma bogată și cu granulațiuni care se colorează în brun cu săruri de crom.

Diagnosticul clinic și anatomo-patologic este de: Hipertensiune paroxistică datorită unui paragangliom dezvoltat în glanda suprarenală stângă.

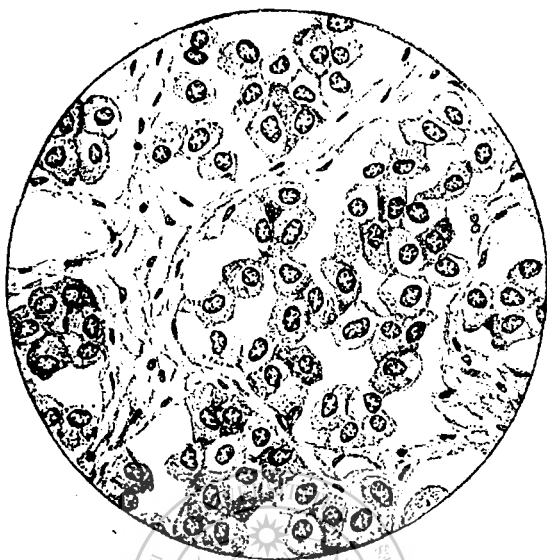


Fig. II. — Tumora pe secțiune
Oc: 10 (x) ob: 20 (C)

Obs II. Bărbat de 40 ani, plugar, a fost primit în Clinica Medicală în 9/XII - 1937.

Antecedente personale de 2 ani blenoragic la, 32 ani pneumonie, la 38 ani malarie. Tabagic și alcoolic moderat.

Istoricul boalei actuale. de cinci ani prezintă dureri epigastrice, ritmate de alimentație, piroze, balonări, regurgități acide, greață și vărsături. Durerile apăreau sezonier, toamna și primăvara având tendința de iradiere dealungul rebordului costal și spre spate. În ultimii doi ani aceste fenomene sunt continue,

Pe lângă aceste simptome bolnavul mai acuză de un an și jumătate, dispnee palpitații în legătură cu efortul, cefalee, amețeli, uneori turburări vizuale și o slăbire în greutate și forțe. Cu aceste cauze intră în serviciul Clinicii Medicale.

La examenul obiectiv nu se constată nimic. Tensiunea arterială 23—15 V. L. În urină se constată al-

bușină pozitivă, iar în sediment 3—4 hematii, foarte rari cilindri hialini și granuloși.

În sânge cloruri 500 mgr., azot 42 mgr. Bolnavul după patru zile sucombă cu diagnosticul de: Nefrită cronică, Hipertensiune arterială, Gastrită, Tuberculoză pulmonară.

La autopsie se constată o tumoră de mărimea unei chitre în locul capsulei suprarenale de la stânga. Această tumoră este bine delimitată de o capsulă conjunctivă, având o consistență moale. Pe suprafața de secțiune vezi fig. III. se observă o masă omogenă,

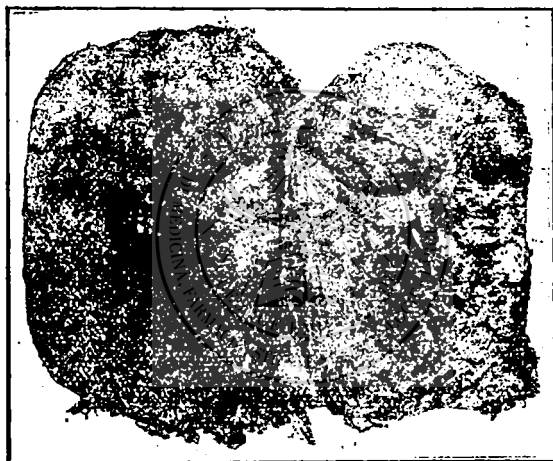


Fig. III. — Tumora pe secțiune.

gălbue, moale, și în parte necrozată. Metastaze tumorale nu se constată. Din partea celorlalte organe se constată o scleroză renală, hipertrofia considerabilă a inimii stângi, tuberculoză pulmonară forma acino-noasă, stază generalizată.

Histologic: Secțiunile făcute în tumora propriu zisă, arată o necroză intensă, care împiedică examinarea structurii; totuși pe alocurea se vede o structură alveolară, formată din celule ovoide, rar rotunde cu protoplasma abundentă, așezate unele lângă altele vezi fig. IV. Aceste celule au protoplasma acidofilă, iar

nucleul mare tahicromatic. Unii din ei în cariokineză atipică.

În rezumat aspe tul histologic al acestei tumori

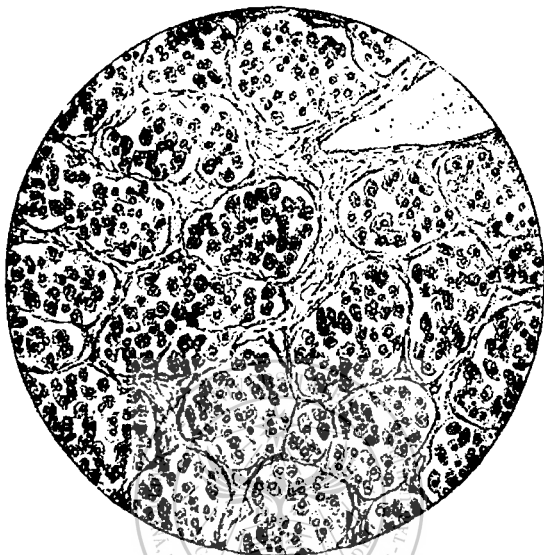


Fig. IV. — Oc: 1:0 (x) Ob: 8 (A).

este asemănător tumorilor paraganglionare benigne. Aceste tumori clinic de cele mai multe ori evoluează cu hipertensiune arterială, scleroză renală și hipertrofia cordului stâng.

Obs. III. Un bărbat în vârstă de 45 ani, plugar, sucombat la Clinica Medicală în 25 X 1936.

Antecedente heredo colaterale, fără importanță.

Antecedente personale idem.

Istoricul bolii actuale. Boala actuală datează de 2 săptămâni când bolnavul a simțit după o alimentare mai copioasă cefalee, dureri musculare în membre și puțină temperatură. După șase zile s'a simțit foarte slăbit încât a fost nevoit să stea în pat. Atunci a simțit dureri în fosa iliacă stângă cu iradieri în testicol și membrul inferior stâng. Cu aceste fenomene

intră în Clinica Medicală, după ce cu șase zile înainte simțise în fosa iliacă stângă o proeminențe pe care o palpa singur.

Din examenul clinic se constată o ușoară temperatură, o emaciere și o paliditate pronunțată a tegumentelor. În fosa iliacă stângă și în hipocondrul stâng se palpează o tumoră rotundă de consistență dură și foarte sensibilă la palpare. Ficatul este mărit și deasemenea sensibil mai ales lobul stâng. La început s'a crezut, că această tumoră aparține splinei, apoi s'a atribuit rinichiului stâng. Pielografia a eliminat această presupunere. S'a bănuit apoi existența unei tumori a colonului descendent, însă clisma cu bariu a exclus această supoziție. În cele din urmă s'a opiniat pentru o tumoră abdominală retroperitoneală. S'au făcut 5 ședințe de radioterapie asupra tumorii cari n'au avut niciun rezultat și starea bolnavului s'a agravat din ce în ce mai mult și sucombă în 25-X-1936.

La autopsie, se constată în cavitatea abdominală o tumoră de mărimea unui cap de făt, situată în hipocondrul stâng bine delimitată în jur, neaderentă de niciun organ, se poate izola și scoate în întregime. Peritoneul care acopere tumora are vase multe, dilatate și pline cu sânge. La secționare tumora are un aspect neomogen, porțiuni albicioase alternând cu porțiuni negricioase, necrotice. Ficatul cântărește 4200 gr. Prin transparența capsulei se văd pe suprafață o mulțime de noduli transversali, metastatici, dela mărimea unor alune până la aceea a unor nuci cu centrul ombilicat. La secțiune se văd aceeași noduli ca și pe suprafața ficatul de culoare albă cu centrul hemoragic ombilicat. Restul țesutul hematic dintre noduli are culoare albă cu centrul hemoragic ombilicat. Restul țesutului hepatic dintre noduli are culoare galbenă brună. În ambii plămâni se văd prin transparența pleurei cam 10—15 noduli albicioși de mărimea unor alune. Prostatata este de mărimea unei mandarine, care la secțiune are porțiuni mai albicioase rodulare. Restul organelor nu prezintă leziuni tumorale.

Examenul histologic, în secțiune din tumora retroperitoneală se vede o structură alveolară formată din celule polimorfe, unele rotunde, altele poligonale cam de aceeași mărime așezate unele lângă altele, cu nucleul mare și nucleoli. Unii nuclei se găsesc în cariokineză atipică. Protoplasma celulelor este abundent acidofilă, mare parte din tumoră este necrotică, cu pigment brun hematic. În nodulii din ficat și plămâni se vede aceeași structură. Aspectul histologic este asemănător tumorilor plecate din țesutul cromafin numite paragangliome.

Obs. IV. *Paragangliom carotidian* — caz pu blicat de *Dr. Prof. Iacobovici*, examenul histologic a fost făcut de *Prof. Titu Vasiliu* — Bolnav de 27 ani, lucrător C. F. R.

Antecedente heredo-colaterale și personale fără importanță.

Istoricul bolii actuale: Intră în Clinica Chirurgicală în 1925, cu fenomene cari datau de 15 ani, survenite în urma unui traumatism în timpul lucrului. Imediat a prezentat dureri de cap și după trei luni observă în regiunea submaxilară stângă, mai sus de osul hioid, prezența unei tumori de mărimea unei nuci care creștea mereu. După 11 ani, tumora atinge mărimea unui dublu pumn de adult. Cu aceste acuze s'a prezentat la Clinica Chirurgicală din Cluj în 1919. I s'a extirpat tumora care atinsese volumul unui organ cu conservarea vaselor carotide. După vindecarea plăgii, deoarece nu i-se putuse extirpa tumora în întregime i s'a cerut, să se supună la o a doua intervenție pe care el o refuză. În timp de doi ani tumora a început să crească din nou ceea ce la determinat să revină în clinică. Nu e primit din lipsă de locuri. După patru luni când tumora ajunsese de volum considerabil vine pentru a treia oară la clinică.

La examenul bolnavului se constată în regiunea latero-cervicală stângă prezența unei tumori de mărimea unui organ mare. La palpare este de consis-

tență dură, elastică, cu suprafața ușor nodulară și cu contur regulat. La partea sa inferioară este mobilă, depresibilă și pulsatilă. Celelalte examinări sunt negative. Tensiunea arterială 12,5 Riva Rocci. Se supune intervenției în 25 Mai—1925—operator Prof. Iacobovici. Diagnosticul tumoră recidivantă a glandei carotice cu aneurism fuziform al carotidei.

În zilele următoare operației bolnavul acuză pareza degetelor mâinei stg. A treia zi a prezentat hemipareză laringiană cu devierea luetei spre dreapta. Părăsește clinica cu plaga complet vindecată.

Examenul histologic din 1919 când s'a executat prima intervenție.

Se prezintă două specii de țesuturi, unul alveolar, altul conjunctiv difuz. Celulele formează un țesut bogat, uniform mai ales în partea cea mai pronunțată a tumorii. Din țesutul conjunctiv pornesc cordoane este traversat de capilare. Regiunea alveolară este capitonată ce celule, încât îi dă aspectul unei glande endocrine.

Examenul macroscopic al piesei provenite din a doua intervenție, făcut de Prof. Titu Vasiliu. Tumora de volumul unei mandarine de greutate de 65 gr. este încunjurată de o capsulă fibroasă, moale la palpare.

Microscopic: tumora apare ca o masă compactă, alcătuită din mici alveole acinoase cu conturul net, având forma de mici cercuri neregulate. Alveolele sunt grupate în tubi separate de spații sinusoide, a căror perete este tapet de celule endoteliale. Aceste spații nu sunt altceva decât vase capilare. Lumenul tubilor este câteodată obstruat de hemoragii.

Celulele epiteliale sunt grupate în lobi. Nucleii n'au poziție fixă în interiorul celulelor. Protoplasma este transparentă puțin colorată, prezintă câteodată vacuole și incluziuni amorfe. Alveolele n'au lumen, aspectul este al unei glande endocrine.

Dg. Paragangliom carotidian.

Obs. V. Bărbat 29 ani, internat în serviciul Cli-

nicei Medicale secția Sanator, a prezentat crize paroxistice ipertensive; diagnosticându-se radiologic de Conf. Dr. Danniello: Tumoră mediastinală. Se indică intervenția.

Operația a fost executată de Prof. Pop Alex., tumora fiind extirpabilă, s'a trimis pentru examen histopatologic. Tumoră de mărimea unui ou de găscă moale cu suprafața de secțiune de culoare galbenă omogenă.

Microscopic: Țesut tumoral format din cordoane de celule clare înconjurată cu o bandă foarte fină de țesut conjunctiv, cu capilare dilatate și pline cu globule roșii. Pe alocurea găsim și hemoragii care pătrund în țesutul tumoral. Cordoanele tumorale sunt formate din celule de diferite mărimi cu nucleul fie rotund slab colorat, fie alungit. Citoplasma este reticulară în unele și omogenă în altele; rar se găsesc celule în protoplasma cărora găsim granulațiuni fine colorate brun (siderofile). În unele părți cordoanele celulare sunt formate din celule alungite, altele rar să aibă prelungiri, ne reprezentând o dispoziție regulată. Foarte rar se găsesc celule în cariokineză atipică. Este vorba de un paragangliom.

CONCLUZII

1. *Paragangliomele au localizări diferite; la nivelul supra-renalăi, la nivelul lanțului simpatic (tumori mediastinale), la glanda carotică, și la nivelul organului lui Zuckerkandl.*

2. *Clinic evoluiază cu sau fără sindromul hipertensiune paroxistică, sfârșesc totdeauna prin hipertensiune permanentă.*

3. *Din punct de vedere histopatologic nu se poate face o distincție netă între malignitatea și benignitatea acestor tumori. Pot apărea la orice vârstă.*

4. *Localizarea cea mai frecventă are la supra-renală dreaptă.*

5. *În patogenia hipertensiunilor se citează o serie de factori: excitarea directă de către tumora supra-renală a nervului splanchnic, hiperadrenalinaemia, antagonismul unor substanțe din cortex, etc.*

6. *Crizele hipertensive nu sunt monopolul numai a paragangliomelor, ele putând însoți o serie de alte afecțiuni: insuficiența aortică, boli infecțioase, afecțiuni renale, etc.*

7. *Diagnosticul în fața sindromului pur se face cu probabilitate, iar în perioada hipertensiunii permanente este imposibil.*

Cel histo-patologic se face cu destulă ușurință, mai ales când se pot pune în evidență granulațiunile cromafine.

8. *Extirparea tumorii fie că are localizare supra-renală, fie în altă parte a lanțului simpatic, constituie terapia care conduce la amendarea tuturor simptomelor, inclusiv reducerea tensiunii la normal.*

Văzută și bună de imprimat.

Cluj, la 30 Ianuarie 1939.

Decanul Facultății:
Prof. I. Drăgoi.

Președintele tezei:
Prof. Titu Vasiliu.



Bibliografie

Alezias et Peyron: Un groupe nouveau de tumeurs epithéliales. Les paragangliomes. (Cpt. rend. des seances de la soc. de bfol. 1908 Nr. 38).

Azémar: Paragangliom surrenal. Thèz. Fac. Med. Paris 30 Junie 1930.

Balfour D. C. and Wildner: The inter carotid paragangliom and its tumors. Surg. Gynecol. a obtr. Chirurg. Vol. 18.

Bauer I. et Leriche: Contribution clinic et thérapeutique à l'étude des paragangliomes et des crises d'hipertension adrelinique.

Bonnamour, Doubrou et Montègue: Sur les comportement des métastases pleurales des paragangliomes. Ann. Anat. path. et Chirur. Paris.

Cellini Marcello et Nava. I Paragangliomi carotidei. Ann. Ital. chir. Naples 1932.

Fingèrland: Index analiticus cancerologiae: Sur un cas de paragangliome.

Gierke, Das chromaffine System und seine Pathologie. Erg. cbn. d. allg. Path. u. pathol. Anat. Bd. 10 1904.

Herde: Zur Lehre der Paragangliome der Nebenniere.

Hausmann und Getzowa: Paragangliom. des Zuckerkandlischen Organs Schweiz med. Wochensch. 1922.

Hafiganu I. Moga A., Radu P.: Modificările sanguine in crizele hipertensive de paragangliom.

Kohn. Vorkommen und Entwieclung des chromaffinen Gewebes Ergebn. d'Anat. u Entwicklungsch. Bd. 12. 1902.

Kohn A. Die chromaffine Organe, Paraganglionen. Prag. med. Wochenschr. Jg. 27 1902.

Kohn A. Das chromaffine Gevebe. Anat. Hefte Bd 12 1902.

Miller J. W. Paragangliom des Brustsympathicus. Zentralbl. allg. Pathol. u. pathol. Anat. 1924.

Oberling et Jung. Paragangliome de la surrenale avec hypertension paroxistique. Bull. Mém Soc. méd. Hôpit. Paris 1927.

Pușcariu-Hortolomei-Lăzărescu. Paragangliom intercarotidian 1931.

Stangl. Tumor der Gromaffinen Nebenorgane des Sympathikus (Zuckerkandl) Verhandl. d. Ges. d. Arzte im Wien. Klin. Wochenschr. Nr. 23.

Thomas. Ein chromaffiner Tumor der Nebenniere, ein Weiterer Beitrag zu de Markgeschwülsten der Nebenniere. Frankfurt, Zeitschr. f. Pathol. 1915.

Vasant Khanolkar. Paragangliomes carotidien. Ann. Anat. päth. atanat. med-chir. Paris 1930.

Wegelin. Über einen chromnffinen Tumor der Nebennieren. Verhandl. d. dtsh. pathol. 1912.

Reuniunea Anatomică din 1937.

Societatea științelor Medicale din 1938 și 1939