

UNIVERSITATEA „REGELE FERDINAND I.“ DIN CLUJ  
FACULTATEA DE MEDICINĂ

---

Nr. 1421

# Considerațiuni asupra vaccinoterapiei Rinoscleromului



DOCTORAT IN MEDICINĂ ȘI CHIRURGIE

PREZENTATĂ ȘI SUSȚINUTĂ ÎN ZIUA DE 19 Maiu 1939

DE

ROSENFELD ALEXANDRU

CLUJ

„PALLAS“ INSTITUT DE ARTE GRAFICE COOP. IND.

Strada A. Vlăhută No. 3.

1939.

# Considerațiuni asupra vaccinoterapiei Rinoscleromului

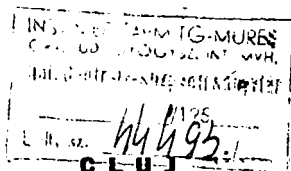


DOCTORAT IN MEDICINĂ ȘI CHIRURGIE

PREZENTATĂ ȘI SUSȚINUTĂ ÎN ZIUA DE 19 Maiu 1939

DE

ROSENFELD ALEXANDRU



24 MAY 2005

**UNIVERSITATEA „REGELE FERDINAND I.” DIN CLUJ  
FACULTATEA DE MEDICINĂ**

---

**Decan: Prof. Dr. I. DRĂGOIU**

*Profesori:*

Clinica stomatologică . . . . .	D-1.	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.
Semiologie medicală . . . . .	”	”	Goia I.
Clinica ginecologică și obstetricală . . . . .	”	”	Grigoriu Cr.
Clinica medicală . . . . .	”	”	Hașieganu I.
Medicina legală . . . . .	”	”	Kernbach M.
Chimia biologică . . . . .	”	”	Manta I.
Clinica oftalmologică . . . . .	”	”	Michail D.
Clinica neurologică . . . . .	”	”	Minea I.
Igiena și igiena socială . . . . .	”	”	{ Moldovan I.
			{ M. Zolog
Radiologia medicală . . . . .	”	”	Negru D.
Anatomia descriptivă și topografică . . . . .	”	”	Papilian V.
Clinica chirurgicală } . . . . .			
Medicina operatoare } . . . . .			Pop Al.
Clinica infantilă . . . . .	”	”	Popoviciu Gh.
Farmacologia și farmacogn. (supl) . . . . .	”	”	Popoviciu Gh.
Biologia generală . . . . .	”	”	Racoviță E.
Chimia medicală . . . . .	”	”	Secăreanu Șt.
Balneologia . . . . .	”	”	Sturza M.
Clinica dermato-venerică . . . . .	”	”	Tătaru C.
Clinica urologică . . . . .	”	”	Țeposu E.
Clinica psihiatrică . . . . .	”	”	Urechia C.
Anatomia patologică . . . . .	”	”	Vasiliiu T.
Fizica medicală . . . . .	”	Conf.	Bărbulescu N.
Clinica bolilor infecțioase . . . . .	”	”	Gavrilă I.

**JURIUL DE PROMOȚIE**

**Președinte:** D-nul Prof. Dr. C. Tătaru

” ” ” M. Sturza

” ” ” V. Papilian

**Membrii:**

” ” ” V. Bologa

” ” ” Gr. Benetato

**Supleant: Dl. Conf. Dr. Tr. Popovici**

*In amintirea tatălui meu . . .*



*D-lui Președinte*

*Prof. Dr. C. Tătaru*

*și Onoratului Juriu de promoție omagii respectuoase.*



## RINOSCLEROMUL.

**Istoric.** Hebra a făcut primul în 1870, descrierea acestei afecțiuni. El credea împreună cu Kaposi că e vorba de o varietate a sarcomului. Scleromul a fost cunoscut înainte de Hebra și există la Muzeul de Istoria Medicinii din Cracovia, mulage despre această afecțiune, făcute în 1840 la cererea lui Bierkowski, care credea că este o manifestație rară a cancerului cutanat.

Geber, elevul lui Hebra, a demonstrat prin examenul istologic natura inflamatorie a rinoscleromului, fapt confirmat în clinica lui Billroth de către Mikulicz care a și stabilit în linii generale structura istologică a țesutului scleromatos; existența celulelor gigante (a lui Mikulicz), scleroza vaselor și alterațiunile epiteliului.

În 1882 Frisch a descoperit un diplobacil în secreția nazală și în sânge provenind din țesutul scleromatos. Cornil și Alvarez complectară doi ani mai târziu observațiunile lui Frisch descoperind capsula diplobacilului și găsind bacilul în celulele lui Mikulicz. Însfârșit în 1888 Wolkowitsch din Kiew a semnalat pentru prima oară extinderea procesului scleromatos la trahee și laringe.

**Etiologie.** După cercetările profesorului Belinoff din Sofia, întreprinse în toate țările lumii, Rusia și mai ales Galiția, Ucraina și Rusia-Albă sunt patria acestei boli.

O statistică din 1932 semnalează o cifră importantă de 1460 cazuri, este probabil ca această cifră să fie sub numărul real deoarece la această dată cercetările experimentale în ce privește diagnosticul nefiind încă puse la punct, se puteau face greșeli de diagnostic confundându-se cu sifilisul și lupusul tuberculos.

Din Rusia boala a progresat spre apus, atingând în

primul rând Polonia (498 cazuri, 1932), Ceho-Slovacia (262 cazuri), Jugoslavia (136 cazuri). Aceste țări formează prima zonă unde rhinoscleromul este endemic. A doua zonă unde scleromul este mai puțin răspândit dar totuși endemic, o formează următoarele țări: Italia (61 cazuri), Germania (57 cazuri), România (26 cazuri), Ungaria (23 cazuri) și Elveția (8 cazuri).

În Franța, Belgia, Anglia nu sunt decât cazuri sporadice la fel în Africa și America de Nord. În Brazilia, Martinica, Somalia și Egipt n'au fost decât cazuri izolate.

Scleromul se propagă prin contagiune directă sau indirectă, mai ales în țările unde există contact strâns între bolnavi și sănătoși, în condiție de murdărie, locuințe mici, lipsă de aerăție, cu un cuvânt lipsă de igienă. Scleromul nu este ereditar, dar este contagios și maximul de contagiozitate există în perioada când mucoasa nazală a bolnavilor secretă mucozități. Pare să fie stabilit, că pot trece mai mulți ani dela momentul infecțiunii și apariția primelor simptome.

Sunt atinși de boală atât bărbatul cât și femeia, mai ales adulții (Cisler) cu predilecție lucrătorii și țăranii, cari trăesc în condițiuni igienice rele. Trebuie amintit rolul animalelor domestice, cari în regiunile endemice ar putea figura ca purtători de germeni (Neuber). Din statistica pe care am întocmit-o pe anii 1920—1937, despre bolnavii de rhinosclerom ai clinicei Dermato-Venerice din Cluj, reies concludent cele de mai sus.

Incubația este greu de stabilit, începutul insidios trecând adeseori neobservat de bolnav, care incriminează adeseori o gripă sau un traumatism.

Scleromul este o granulomatoză infecțioasă produsă de diplobacilul capsulat a lui Frisch și toxina sa. Bacilul este scurt cu extremități rotunjite, lung de 2—3 $\mu$ , lat de 0.5—1 $\mu$ , adeseori dispus perechi ca bacilul lui Friedländer. Este înconjurat de o capsulă mucoasă, ovală sau rotundă, care se vede ușor pe preparatele cu tuș de china, sau fixate cu sublimat și colorate cu fuxină diluată. Este Gram

negativ pe cultură. Se găsește în mucozitățile nasului, în celulele lui Mikulicz și în spațiile limfactice intracelulare ca și în celulele epiteliale vacuolizate. Dispare în țesutul cicatricial. După Rona, citat de Darier, se găsește în stare pură în ganglioni cari sunt frecvent prinși. Punerea în evidență a bacilului este delicată și pretinde examinări numeroase. Se cultivă ușor pe mediul cu geloză slab alcalin și pus la etuvă 24 ore. Alt mediu este din agar-glicerină.

**Studiu biologic și experimental.** Cu câteva decenii în urmă domina o incertitudine în legătură cu rolul patogen al bacililor capsulați și deci și în legătură cu b. lui Frisch. Unii autori îi considerau ca agenți patogeni, alții saprofiți sau agenți patogeni facultativi. Dificultățile erau însă mai ales în stabilirea raportului dintre ei, mai bine zis în separarea lor. Se referă aceasta în primul rând b. lui Frisch.

În 1909 pe primul plan erau cercetările morfologice și bacteriologice, pe baza acestora nu se putea însă clarifica problema pusă, mai ales că în stabilirea patogeniei scleromului cauza mari dificultăți faptul că s'au pus în evidență b. capsulați la oameni sănătoși de pe mucoasa nazală atât bacterioscopic cât și prin culturi. Unii îi considereau ca b. lui Frisch, alții trăgeau la îndoială această constatare cu atât mai vărtos, că nu se dispunea de mijloace necesare pentru izolarea diferitelor tipuri de b. capsulați.

La începutul acestui secol progresele obținute în legătură cu cercetările serologice au dus la descoperirea procedurii fixării complementului.

Neuber și Goldzieher au folosit fixarea complementului ducând la rezultat complet în ce privește stabilirea patogeniei b. lui Frisch, întrucât serul bolnavilor de rinosclerom cu antigenul (emulsie de bacili și extract) a dat fixarea complementului, în schimb antigenul preparat din b. Friedländer, tot un bacil capsulat, cu serul bolnavilor scleromatoși nu dădea această reacție. Acelaș rezultat a fost obținut și cu serul epurilor imunizați cu b,



Frisch de o parte și b. Friedländer de altă parte. N'au obținut fixarea complementului nici într'un singur caz prin reacții încrucișate, adecă ser dela epuri imunizați cu b. Frisch folosind antigen b. lui Friedländer și nici invers.

Cercetările acestea au combătut și concepția veche greșită că, scleromul este o boală locală. Prin acestea de fapt era și documentat rolul patogen al b. lui Frisch dar erau încă autori, cari se indoiau de acest fapt și nu considerau rhinoscleromul ca o boală sui generis. Pentru punerea la punct a acestei chestiuni în 1917 Neuber și-a continuat cercetările folosind antigen ozenă (Abel—Löwenberg) și Friedländer, cu serul bolnavilor de rhinosclerom. A constatat că antigenul ozenă cu serul scleromatos nu fixează complementul, cel mult la un titru mic obține o reacție de grupă într'un grad mic, ceea ce din punct de vedere practic nu se poate lua în considerare. Acelaș rezultat l'a obținut și cu serul epurilor imunizați.

În 1930—31 Neuber și-a continuat cercetările pe animale de laborator și cu serul bolnavilor infectați cu b. capsulați și anume: dacă unele tipuri de b. capsulați ca de ex. b. lui Friedländer, b. Frisch, b. ozenei Abel, pot fi separați în mod serologic prin r. fixării complementului și aglutinare, și dacă tablourile patologice determinate de acești bacili sunt complet diferite deci boli sui generis. Cercetările s'au extins și asupra chestiunii mult discutate că, oare tipurile diferite ale acestor bacili supuse acțiunii diferiților agenți își pierd sau nu proprietățile bacteriologice, serologice, biochimice și celelalte caracteristice și astfel trecerea dela un tip la altul ar fi sau nu posibilă.

Neuber este convins că b. lui Frisch este agentul adevărat a scleromului și o trecere dela un tip la altul n'ar fi posibilă, deci reprezintă în interiorul grupeii bacililor capsulați un tip independent neconstatându-se nici o schimbare biologică a lui. Neuber a mai dovedit acest lucru și pentru bacilul Friedländer și bacilul ozenei. Pentru susținerea acestor fapt printre altele Neuber arată

că bolnavii de r. sclerom nu s'au vindecat prin vaccinul ozenei, vindecându-se în schimb în decurs de câteva luni prin vaccinul scleromei. În 2 cazuri ale lui, cari prezentau tabloul clinic al ozenei, fiind tratate timp îndelungat cu vaccinul ozenei fără rezultat, constatându-se serologic scleromul au fost vindecate prin vaccinul scleromic. Pornind dela acest fapt, el pretinde să se facă în toate cazurile preținse de sclerom și ozenă r. fixării complementului și aglutinarea, căci tabloul clinic al acestor două afecțiuni, câte odată se poate confunda. Rezultatele obținute de Neuber au fost confirmate la Congresul Internațional de Oto-rino-laringologie din 1932 (Madrid) de majoritatea autorilor recunoscând specificitatea procedurii lui Neuber și Goldzieher iar dela acest congres acest fapt s'a confirmat și mai concludent.

Înainte a acestor cercetări nu toți autorii erau de aceeași părere, lucru ce se datora greșelilor de tehnică în prepararea antigenului. Neuber și Goldzieher în decursul cercetărilor lor au experimentat o mulțime de antigeni, până au reușit să obțină unul sensibil și sigur, care lega exclusiv anticorpii datoriti b. lui Frisch, prezentând o specificitate nu numai de grup, ci și de tip.

La Congresul din Madrid (1932) s'a dovedit că aproape fiecare autor are un antigen preparat după metode proprii. După Neuber ar fi de dorit, că la proximus congres care se va ocupa cu chestiunea r. scleromului, o comisie să stabilească antigenul cel mai corespunzător și acesta să fie considerat ca „antigen oficial” rezultatele astfel obținute fiind mai ușor de apreciat. Antigenul cel mai corespunzător (Neuber) să prepară infelul următor: Se face o suspensie apoasă din cultura de 24—48 ore, a b. lui Frisch în așa fel ca la fiecare  $\text{cm}^3$  de apă distilată să corespundă o ansă de cultură, această suspensie se usucă la termostat, apoi la  $100^\circ\text{C}$  baie-marină după aceasta, se triturează, se adaugă eter sulfuric (la fiecară ansă de substanță  $0,5 \text{ cm}^3$  eter) se pune apoi spre evapo-

rare la baie marină 60°C (atenție la explozia eterului!) Restul de substanță se disolvă în proporție de 1/20 în ser fiziologic conținând 0,5% acid fenic.

Înainte de congresul de la Madrid s'au mai ocupat cu cercetări asupra scleromului: Abramovicz, Babeș, Biernacki, Belinoff, Elbert, etc. iar mai nou (după 1932) Boucek, Burack, Drobotjko, etc.

Dintre cercetările altor autori este de revelat aceea a lui Tomasek, care se bazează pe r. fixării complementului în mod cantitativ și care pare să fie mult mai sensibilă, este recomandată această metodă după un control prealabil, care să-i verifice valoarea, mai ales că ar putea fi foarte utilă în diagnosticul cazurilor incipiente cecace are mare importanță din două puncte de vedere: 1. se obține în urma tratamentului o restituție integrală (nefiind încă țesuturile distruse), 2. se elimină focarul infecțios.

Dintre antigenii preparați de alți autori, cel al lui Prasek și Prica pare a fi cel mai sensibil. Toenniessen găsește că, capsula bacilului este formată din hidrați de carbon (galactan) și poate servi la prepararea antigenului, fapt ce a fost confirmat de Prasek și Prica, iar Mikulaszek a obținut rezultate bune cu acest antigen în 85,5% din cazurile de r. sclerom. Acest antigen păstrându-și titrul timp îndelungat Mikulaszek îl recomandă pentru distribuirea în localități mai îndepărtate, pentru examinări în masă. Americanul Julianelle izolează din capsula bacililor capsulați, hidrați de carbon cari poartă caracteristica unui tip dat și din corp nucleoproteide cari joacă rol numai în reacțiile de grupă. Goslings și Sniejders (1936) găsesc deasemeni că pentru clasificarea serologică a b. capsulați, trebuiesc luați în considerare factorii următori: 1. Antigenii preparați din polizaharidele capsulei bacilare, 2. antigenii preparați din substanțele proteice ale corpului bacilar. În gruparea speciilor de b. capsulați jucând rol acestea din urmă, iar pentru diferențierea diferitelor tipuri în cadrul speciei, jucând rol polizaharidele capsulei bacilare.

În ceea ce privește prepararea antigenului pentru obținerea imunizării active este indiferent dacă bacilul este capsulat sau fără capsulă, fapt experimentat și admis de Neuber, Ember, Elbert, Feldmann, Prasek și Prica. Acești doi autori din urmă demonstrează că antigenul preparat din capsula bacilului Frisch dă reacția fixării complementului, dar imunizarea activă cu acest antigen nu reușește. Neuber susține deja la congresul din Madrid (1932) că ceea ce este important la prepararea antigenului constă în întrebuințarea culturilor proaspete, fapt confirmat și de alți autori.

În rezumat în serul animalelor imunizate cât și în serul bolnavilor scleromatoși, se găsesc anticorpi, cari la un titru mai ridicat dau fixarea complementului exclusiv cu antigenul scleromatos. Astăzi se recunoaște aproape în mod unanim individualitatea specifică a b. lui Frisch. Sunt discuții asupra faptului că, la bacili capsulați, antigenii preparați din capsulă sau cei preparați din corp prezintă proprietățile de diferențiere.

**Aglutinarea.** Pentru diferențierea speciei, b. capsulați și în cadrul acestei specii a diferitelor tipuri mai există o altă metodă serologică, care este aglutinarea. Astăzi majoritatea autorilor întrebuințează această metodă concomitent cu r. de fixare a complementului. Paltauf îndreaptă atenția asupra faptului că, reacția de aglutinare nu reușește din cauza capsulei bacilare. Dela această afirmare pornesc o serie întreagă de cercetări, cari au de scop studiul r. de aglutinare cu b. decapsulați. Primele rezultate nu erau corespunzătoare deoarece procedeele folosite pentru decapsulare duceau la schimbarea proprietăților bacilului și astfel specificitatea reacției lăsa de dorit. Elbert prelucrează o altă metodă și îi reușește să izoleze și să cultive variante fără capsulă pe peptonă de carne — agar, după metoda lui Oerskov, fără nici un procedeu anterior de preparare a bacilului, cum se făcea înainte. Obține bacili corespunzători unei bune reacții de aglutinare, cu seruri omoloage la un titru ridicat. Azi se consideră că titrul

sub 1 : 200 nu este specific pentru izolarea tipurilor din cadrul speciei.

O altă metodă foarte bună este a lui Prasek și Prica cari izolează din secrețiunea nazală a bolnavilor de rinosclerom, bacteriofagi, cari atacă exclusiv b. lui Frisch și le distruge capsula, bacilii își păstrează caracterul de b. decapsulați și pe culturi. Acest procedeu a fost recunoscut de Strich (1935), Mucha (1936) cât și de alții, accentuându-se că bacilii astfel obținuți sunt foarte corespunzători r. de aglutinare. Mucha adaugă tinctură de turnesol făcând reacția mai favorabilă observației. Aglutinarea trebuie să se facă la un titru ridicat, căci astfel serurile eterogene nu pot da aglutinare cu bacili scleromatoși.

**Precipitarea.** O serie de autori s'au ocupat cu diferențierea diverselor tipuri de b. capsulați prin ajutorul r. de precipitare. Este interesant de amintit cercetările lui Mikulaszek, Prasek și Prica (1933) cari arată rolul capsulei în producerea precipitinelor cari se produc la animalele de experiență. La om sub influența substanțelor polizaharide din capsulă, nu se produc precipitine prin urmare se poate închipui că, lipsa acestora la om față de animalele imunizate cu b. capsulați cari prezintă precipitine, face ca infecția să se desvolte la om mai ușor. Animalele domestice ar putea figura ca purtători de germeni dar dezvoltarea tabloului morbid ar fi împiedecată de producerea mai accentuată a anticorpilor (Neuber). Ar fi interesant ca în regiunile endemice de scleromă să se facă examinarea bacterologică a mucoasei nazale a animalelor domestice, deasemenea examinarea lor serologică fiind sugestiv faptul că, cazurile de r. sclerom s'a observat mai ales la agricultori, în special la aceia, cari se ocupau cu animalele domestice.

**Reacția alergică.** În 1911 Pick a încercat studiul fenomenelor alergice la această boală, fără rezultat. În 1925 Soukoup ajunge la rezultate mai bune. Abramovic și Biernacki au obținut la fel rezultate mulțumitoare cu

antigen preparat din toxina bacilului. În 1930 Neuber a demonstrat la al 8-lea congres internațional dermatologic cercetările lui alergice pe bolnavi scleromatoși. Pentru control a întrebuințat antigeni eterologi, b. capsulați (Friedländer, ozenă), la fel și persoane sănătoase. Reacțiile au fost obținute cu antigenul folosit la r. fixării complementului. Experiențele cu diverșii antigeni au fost făcute în același timp ca antigenul dat înainte să nu influențeze eventual aparatul alergic al organismului. Injecțiile intradermice (Mantoux, Roux) au dat din punct de vedere al diferențierii specifice rezultate cari s'au putut utiliza practic. După 24 ore la locul injecției de 0,1 cm<sup>3</sup> antingen, se produce o reacție iperemică, edemațiată, de mai mulți cm. diametru, care dispare după 6—8 zile, dar rămâne un infiltrat dur de mărimea unei boabe de fasole, care proemină cu 1—2 mm. Cu vaccinările eterologe reacția hiperemică este mult mai mică 1—2 cm. fără infiltrație și edem, dispare după 3—4 zile adică la un timp când simptomele specifice (cu vaccin scleromatos) nu numai că erau prezente ci de intensitate mai accentuată. Sunt cazuri, când intradermo reacția este negativă la bolnavi scleromatoși. După Neuber aceasta se datorește faptului că acești bolnavi fiind debilitați, sunt anergici, deci nu pot da această reacție imunobiologică. După o cură roborantă cu aur pe lângă o alimentație bună, bolnavii devenind iperergici, și reacția devine pozitivă. Este importantă această reacție atât la stabilirea diagnosticului bolii cât și în tratament servind la stabilirea gradului de alergie a organismului.

**Simptomatologia clinică.** Sediul rinoscleromului este la nivelul nasului și în interiorul foselor nazale apar primele leziuni sub forma unei rinite atrofice difuze, apoi apar infiltrații aproape de choane la nivelul vestibulului sau buzei superioare, respectând aproape totdeauna regiunea olfactivă. Rinita atrofică se caracterizează printr'o subțiere a mucoasei nazale care devine uscată, palidă, acoperită de o secrețiune puțin abundentă. Această sec-

rețiune gălbuie, vâscoasă, de un miros fad, se usucă ușor și formează cruste brune sau cenușii, aderente la suprafața mucoasei, obturând astfel fosele nazale. Această formă atrofică are mare asemănare cu ozena și poate fi tratată ca atare până la precizarea diagnosticului. Mucoasa se îngroașe în 1 sau mai multe puncte și această hipertrofie poate atinge mai mulți milimetri grosime și se poate propaga pe unele teritorii cutanate și mucoase; pe nas, aripele nazale, pe pomeți, buza superioară și chiar gingii. În acest caz nasul se deformează, devine gros, lătit și desfigurează fața. Infiltrația câștigă cartilagiile, septul și aripiarele nasului provocând o strâmtare a narinelor uni sau bilaterală ce poate merge până la obstrucție. Infiltrațiunile scleromatoase din jurul narinelor rămân un oarecare timp subcutanate. La nivelul lor pielea este mobilă, pe ele însă după un anumit timp, aceasta se subțiază, se atrofiază și se pot produce fisuri, croziuni și chiar ulcerăriuni. Ele ating secundar, faringele, unde se observă o infiltrație pe pilierii posteriori, luetă, plicele salpingo-palatine, vălul palatului, pilierii anteriori și amigdalele. Pot fi prinse laringele și trachea. Toate regiunile acestea sunt indurate și rijide și se pot ulcera. Rinoscleromul se mai poate manifesta prin noduli izolați sau aglomerati, formând pe planșeul și pereții laterali ai foselor nazale, tumori papilomatoase sau polipoase, sau în formă de fragă, cari sângerează ușor și pot obstrua fosele nazale. Se mai manifestă prin tuberculi, cari proemină pe mucoasa septului și câștigă pielea buzei superioare și șanțurile nazo-geniene. Acești noduli sau tuberculi sunt totdeauna de consistență dură, cartilaginoasă de culoare roză, fără tendință la ulcerare.

În rezumat rinoscleromul se prezintă clinic sub aspectele următoare :

1. Printr'o rinită difuză atrofică imitând ozena.
2. Prin infiltrațiuni circumscrise cutaneo-mucoase.
3. Prin noduli.
4. Prin tuberculi.

**Semne funcționale.** Multă vreme mirosul nu este turburat chiar când sunt cruste sau o rinită atrofică. Anosmia este excepțională, iposmia este periodică și se prezintă când crustele se acumulează la nivelul mucoasei pituitare, mucoasa olfactivă fiind totdeauna menajată.

**Anatomia patologică.** Țesutul scleromatos prezintă aspecte istologice variate după etapele evoluției. După Szmurlo, țesutul tânăr este moale, infiltrat de leucocite și mai ales de limfocite, celule plasmatice, corpii lui Russel. Celulele gigante a lui Mikulicz sunt rare, vasele numeroase și dilatate cu celulele endoteliale tumefiate. În stadiul al 2-lea numărul plasmocitelor crește tot așa corpii lui Russel, țesutul conjunctiv invadează peretele vaselor și glandelor mucoase. În stadiul al 3-lea celulele lui Mikulicz se înmulțesc, se hipertrofiază și se vacuolizează. Țesutul conjunctiv suferă o degenerescență hialină. Stadiul al 4-lea este marcat printr'o scleroză intensă vasculară, care merge până la obliterare și dispariția elementelor celulare. Epiteliul reacționează printr'o înmulțire a elementelor sale și o vacuolizare; se formează muguri cari pătrund în corionul infiltrat și pot face impresia de epiteliom, în unele cazuri din contră dispar complet.

**Diagnostic.** Rinoscleromul se recunoaște pe baza examenului clinic și a probelor de laborator. Sediul leziunilor, culoarea lor, duritatea adeseori lemnoasă, absența durerilor, evoluția înceată permit de a putea distinge rinoscleromul de epiteliom și sarcom. Când rinoscleromul ia forma nodulară sau tuberculoasă, diferențierea cu leziunile sifilitice terțiare este adeseori dificilă, acestea evoluiază însă mai rapid și se ulcerează adeseori. Lupusul nasului poate fi confundat cu rinoscleromul însă țesutul lupic este mai friabil și mai moale la pipăit. De altă parte infecția sifilitică sau tuberculoasă poate să coexiste cu infecția scleromatoasă și în acest caz leziunile evoluiază mai încet ca și cum organizația fibroasă a scleromului ar împiedeca extensiunea, mai ales în ce privește tuberculoza după cum a demonstrat-o Hibaseck. În toate cazurile du-



bioase examenul clinic trebuie să fie complectat prin examenul de laborator.

1. Cercetarea b. lui Frisch în mucozitățile nasului sau leziunile scleromatoase.

2. Cultura bacilului în mediu cu geloză alcalină, agar-glicerină, cu rezultat în 24 ore.

3. Reacția de fixare a complementului, specifică atât în cazurile recente de 3—6 luni cât și în cele vechi, de 10 ani, chiar peste. Serul bolnavilor rinoscleromatoși conținând anticorpi specifici cari fixează complementul în prezența antigenului (bacil Frisch).

Procedeu lui Elbert și Guerless. Acești autori utilizează ca antigen o cultură de 18—24 ore a b. lui Frisch pe geloză, emulsionată în 5—6 cm<sup>3</sup>. ser fiziologic și sterilizată prin căldură la 70°C. Această emulsie posedă o oarecare putere anticomplementară, care se titrează prin metodele obicinuite amestecând doze descrescânde de antigen cu 0,25 cm<sup>3</sup> de ser uman normal inactivat și 0,25 cm<sup>3</sup> de alexină 1/10, se lasă amestecul o oră la etuvă, apoi se adaugă sistemul emolitic. Reacția de fixare se efectuează luând ca doză antigen doza minimă care nu împiedică emoliza; se adaugă 0,2 cm<sup>3</sup> ser, doza convenabilă de alexină și se completează volumul amestecului, la 2,5 cm<sup>3</sup>. Rezultatul se citește când emoliza este totală și în eprubetele martori. Această metodă de diagnostic este mai sigură, căci permite confirmarea nu numai a cazurilor evidente, ci permite și depistarea bolii la început sau în formele latente și atipice.

4. Reacția de aglutinare a lui Forgès, modificată de Elbert, care permite să se determine speciile bacililor capsulați. Serului bolnavilor suspecti de rinosclerom se adaugă o emulsie de b. Frisch decapsulați, în diluție de 1/200, 1/400, 1/800 și 1/1600. Se lasă la etuvă 3—4 ore, apoi în laborator până în ziua următoare. În cazurile pozitive, lichidul turbure la început se clarifică, în timp ce se formează un depozit care se dizolvă ușor prin agitare.

5. *Intradermo-reacția* bazată pe fenomenele alergice

cu rezultat în 24 ore. Neuber folosește acelaș antigen ca și pentru reacția fixării complementului. Soukoup, Abramovicz și Biernacki folosesc ca antigen toxina b. lui Frisch.

**Evoluție și prognostic.** Evoluția scleromului este extrem de înceată și afecțiunea se poate menține staționar timp de 5—10—20 ani și mai mult. Cauze ocazionale: gripă, o afecțiune intercurentă pot provoca un nou puseu, care se traduce prin neoformațiuni nodulare pe regiunea atinsă primitiv sau pe regiuni indemne până atunci. Pot să apară simptome noi: împăstare, dispnee, cea mai gravă complicație este asfixia, care evidențiază propagarea procesului inflamator la laringe și trahee. Starea generală nu se alterează decât încet, apetitul funcțiunile digestive, forța musculară, somnul rămân neatînse timp îndelungat. Scleromul nu este periculos decât prin complicațiunile stenozante ce-l însoțesc, putând surveni moartea în urma asfixiei ce se instalează.

## TRATAMENTUL.

S'au încercat o mulțime de procedee terapeutice fără rezultat, contra acestei afecțiuni. Medicația caustică: acid lactic, nitrat de argint, ac. pirogalic, clorură de zinc, etc. sub formă de aplicație locală sau injecții interstițiale. S'au încercat și tratamentul antisifilitic dar cu oarecare rezultat numai în cazurile unde sifilisul era asociat rinoscleromului. Apoi oleul de chaulmoogra, tartrul stibiat, clorura de calciu, toate însă fără rezultat.

Agente fizici: Razele X și mai ales Radiul par să aibă o activitate mai constată, determinând rezorbția infiltratelor, cu condiția ca acestea să fie superficiale și recente. Asupra formelor vechi și fibroase nu s'au obținut rezultate.

Metode biologice: Autohemoterapia, proteino terapia, malariterapia s'au încercat fără succes.

**Vaccinoterapia.** Cu cercetările lui Neuber tratamen-

tul rinoscleromului a luat o direcție nouă. La începutul tratamentului cu vaccin, însuși autorul a constatat că unele cazuri tratate, în loc de ameliorare prezentau o agravare a bolii și o înrăutățire a stării generale. S'a convins însă că acești bolnavi nu dădeau de loc, sau în grad mic r. alergică, deci erau într'o stare de anergie, fapt explicat prin evoluția lungă a bolii, care duce la slăbirea organismului. Acești bolnavi prezentau în același timp și o anemie pronunțată. Este evident deci că bolnavilor într'o stare de anergie nu li se poate aplica vaccino-terapia, vaccinul legând anticorpii prezenți, iar organismul debilitat nefiind în stare să elaboreze alții noi, fapt ce duce nu numai la agravarea simptomelor bolii, ci și a stării generale. Pentru acestea Neuber a căutat să ridice capacitatea de reacțiune a organismului, adică să-i schimbe starea de anergie în iperergie. Era necesar prin urmare un tratament roborant. Ferul, arsenul și alte roborante n'au dat rezultatul dorit. După cercetări îndelungate, autorul constată că preparatul de aur, Solganal B. este roborantul care servește scopului. Bolnavii cari la proba alergică dădeau reacție negativă, după un tratament adecvat cu aur, în cele mai multe cazuri dau reacție pozitivă. Clinic efectul roborant al aurului se manifestă prin aceea, că bolnavul câștigă în greutate, apoi că simptomele scleromatoase prezintă oarecare ameliorare, ceea ce denotă fără îndoială, o creștere a rezistenței naturale și a capacității de apărare a organismului. *Tratamentul cu Solganal B* se face prin injecții intramusculare începând cu doza de 0,01 gr. apoi 0,05 gr., 0,25 chiar 0,50 după gradul de toleranță a bolnavului. Se face controlul urinei (albumină și elemente renale!) în total se administrează 2,0—5,0 gr. Solganal B. după toleranța bolnavului și gravitatea bolii. În ultimii ani, Neuber utilizează înaintea administrării vaccinului, aurul nu numai la bolnavii în stare de anergie ci și la acei bolnavi, cari și-au păstrat rezistența naturală deci cu reacția alergică pozitivă și nedebilitați. El a constatat că și acești bolnavi

reacționează cu mult mai bine și mai sigur vaccinoterapiei, după cura cu aur. Se vede că și bolnavii aceștia au rezistența scăzută într'un oarecare grad, deși prezintă reacția alergică pozitivă și clinic nu sunt debilitați. Trebuie ținut cont că, preparatele de aur facilitează rezorbția țesutului granulos și prin aceasta în parte fac terenul nefavorabil b. lui Fisch; e posibil la fel ca sărurile de aur să aibă efect însuși asupra agentului patogen fie direct, mai probabil însă indirect. După terminarea curei de aur, se începe cât mai curând *vaccinoterapia specifică*. Pentru aceasta sunt însă necesare: un vaccin bun și stabilirea gradului de alergie al organismului.

După Neuber vaccinul se prepară astfel: culturi proaspete de b. Frisch de 24—48 ore, de pe agar-glicerină sunt spălate cu 3—5 cm<sup>3</sup> ser fiziologic steril conținând 0,5% acid fenic. Această emulsie se pune într'un vas steril apoi la baie marină la 80°C timp de o oră, după 24 ore se repetă, astfel bacili sunt omoriți. După aceasta face o probă de sterilitate. Este foarte important la prepararea vaccinului, să se folosească culturi proaspete de 24—48 ore. Vaccinul este preparat de Institutul de seruri și vaccinuri Papay. *Stabilirea gradului de alergie* a organismului se face prin injecții intradermice de vaccin. Vaccinul se diluiază în ser fiziologic 1:1, 1:2, 1:5, 1:10—20, —40, —80—, și din diversele diluții injectăm intradermic 0,1 cm<sup>3</sup> în ambele brațe la o distanță de 5 cm. Gradul de alergie este dat de acea-diluție, care în cantitate de 0,1 cm<sup>3</sup> la bolnav dă reacție alergică evidentă, dar la martor (om sănătos) nu dă nimic.

Doza cu care se începe tratamentul este cantitatea de vaccin care indică gradul de alergie a bolnavului. *Vaccinul se administrează* în injecții subcutanate. Celelalte injecții de vaccin se fac la 4—5 zile interval ridicând doza treptat în așa fel, ca fiecare cantitate următoare de vaccin dat să producă o reacție locală și de focar. Se administrează de obicei 10—15 injecții de vaccin. Mai nou se administrează și paralel cu vaccinul la 5 zile interval,

Solganal B. Foarte rar se pot întâlni cazuri al căror diagnostic este stabilit clinic, serologic și bacteriologic și la cari bolnavi nici după tratamentul roborant nu se poate obține reacția alergică, intradermică. La acești bolnavi vom începe tratamentul cu o doză foarte mică, măbind treptat cu mare precauțiune doza și făcând administrarea ei la 5—6 zile interval. Ne vom conduce după reacțiile de focar ce se prezintă precum și de acțiunea obținută din punct de vedere clinic asupra procesului scleromatos. La majoritatea bolnavilor scleromatoși, se obține o vindecare completă după o cură combinată: aur + vaccin. Sunt însă cazuri mai renitente la tratament, cari necesită o a doua cură, chiar și de acelea, cari necesită o a treia cură combinată. Neuber constată faptul imbucurător că toți bolnavii tratați în ultimii 5 ani cu acest tratament combinat, în clinica D sale s'au vindecat fără excepție. Efectul vaccinului se poate observa în decursul tratamentului la nivelul leziunilor scleromatoase, unde la 12—48 ore după injecție se constată fenomene de focar mai mult sau mai puțin accentuate și cari se manifestă prin tumefacție și inflamație, mai rar prin apariția unei serozități. Pot surveni și fenomene generale, ca febră, vertij și cefalee. Cu cât reacția de focar este mai accentuată, cu atât mai mult putem conta pe o vindecare. În orice caz trebuie să fim foarte atenți la reacțiile de focar în caz de sclerom laringian, deoarece reacțiile intense pot da turburări de respirație, chiar moartea prin asfixie. Tocmai din această cauză, în astfel de cazuri, ridicarea dozelor de vaccin se face incet și foarte precaut. Un număr de 40 cazuri vindecate demonstrează valoarea acestui tratament. La fel un număr însemnat de autori cari il aplică astfel: Bolrovskij, Cisler, Karyseva, Kommandatov, Marschik, Vymola etc. În ultimul timp Neuber folosește și *serul de convalescent*. Serul se folosește la bolnavii foarte debilitați, anergici, la cari nu se poate face o imunizare activă prin vaccin, acesta legând anticorpii prezenți, în cantitate mică, iar organismul nefiind

capabil să producă alții noi din cauza anergiei în care se găsește. Sunt cazuri, cari nu suportă nici cura roborantă, cu aur. În astfel de cazuri organismul este menajat de un efort, pe care și așa n'ar fi în stare să-l facă, adecă să fabrice anticorpi dându-i prin serul de convalescent anticorpi specifici gata, deci se face o imunizare pasivă. Serul de convalescent se administrează intramuscular, pro dozi 40—80 cm<sup>3</sup> la interval de o săptămână în total 5—6 injecții. Mai recent înainte de începerea vaccino-terapiei se face concomitent cura roborantă cu aur și ser de convalescent. După terminarea acestei cure, se continuă tratamentul cu vaccin. Se poate întâmpla însă ca bolnavul emaciat să prezinte intoleranță față de Solganalul B., așa că se va administra numai serul de convalescent, după aceasta bolnavul fiind remontat, se va aplica cura roborantă cu aur și numai după aceasta se începe administrarea vaccinului.

În câteva cazuri (3) Neuber a făcut și transfuzie de sânge dela bolnavi convalescenți de sclerom din aceeași grupă sangvină, cu rezultate foarte bune, ceace va imprima pentru viitor experimentări în această direcție. Și aici este vorba de o imunizare pasivă cu deosebirea că anticorpii pe cari îi primește bolnavul prin transfuzie n'au fost supuși preparărilor de laborator, ceace este fără îndoială un avantaj din punct de vedere al vindecării.

Auto-vaccinul a fost semnalat cu rezultate fericite.

Rinosclerina care este o proteină extrasă din cultura bacilului lui Frisch cu ajutorul hidratului de potasiu și concentrată prin evaporare, a fost la fel folosită, ar produce oprirea evoluției infiltratului scleromatos și sclerozarea acestuia.

În unele cazuri când permeabilitatea căilor aeriene este în așa grad compromisă că nu se mai poate aplica terapeutică conservatoare, se va regurge la procedeele destructive: curetajul, galvano-cauterizarea, diatermo-

coagularea și extirparea chirurgicală. În astfel de cazuri aceste procedee sunt necesare ca să distrugă mase mari scleromatoase, cari obstruează fosele nazale, laringele, putând cauza moartea bolnavului prin asfixie. Aceste metode de urgență nu ne pun la adăpostul recidivelor.



	Total	Par- tial		1-10 ani		11-20 ani		21-30 ani		31-40 ani		41-50 ani		51-60 ani		Ocupația		Regiunea	
		B.	F.	B.	F.	B.	F.	B.	F.	B.	F.	B.	F.	B.	F.	B.	F.	B.	F.
1920	2	1	1	—	—	—	—	1	1	—	—	—	—	—	—	muncitor	soție	Boc.-Rom.	Cluj
1921	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1922	2	1	1	—	—	—	—	1	1	—	—	—	—	—	—	agricultor	ziler	Sălaj	Someș
1923	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1924	1	1	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	agricultor	—	Sălaj	—
1925	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	Sălaj	—
1926	2	2	—	—	—	—	—	1	—	1	—	—	—	—	—	agricultor	—	Cluj	—
1927	2	2	—	—	2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	agr. pantofar	—	Someș	—
1928	2	1	1	—	—	1	1	—	—	—	—	—	—	—	—	agricultor	munc.	Cluj	M.-mureș
1929	1	—	1	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—	—	—	agr.	—	—	Someș
1930	2	2	—	—	—	—	—	2	—	—	—	—	—	—	—	agricultor	—	Cluj	—
1931	1	—	1	—	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	agr.	—	Cluj
1932	1	1	—	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	muncitor	—	P. de Munte	—
1933	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1934	1	—	1	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1935	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	copil	—	Cluj
1936	1	—	1	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	agr.	—	—
1937	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	M.-mureș
1920—1937	18	11	7	—	—	3	3	7	3	1	1	—	—	—	—	—	agr.	—	—

*Statistică.* Numărul bolnavilor de rinosclerom trecuți pe la clinica Dermato-venerică în interval de 18 ani din 1920—1937 a fost de 18. Din aceștia 11 cazuri le-am găsit la bărbați și 7 la femei. După vârstă am constatat predominanță între 18—28 ani. Calculând procentele găsim: bărbați 61%, femei 39%. Ocupația are importanță mare, bolnavii fiind agricultori (13) și muncitori (5). În ce privește regiunea se pot lua în considerare Cluj (8), Sălaj (4), Someș (2) și Maramureș (2).



## CONCLUZIUNI.

1. Rinoscleromul este o entitate morbidă cu un tablou clinic bine definitiv.

2. Agentul patogen este bacilul capsulat descoperit în 1882 de Frisch a cărui individualitate specifică azi este recunoscută aproape în mod unanim.

3. Boala se transmite prin contact direct.

4. Sediul leziunilor este la nivelul nasului, de unde se pot extinde în jur, interesând buza superioară, gingiile, faringele, vălul palatului, lueța, chiar laringele și traheea.

5. Se prezintă sub următoarele aspecte clinice :

- a) printr'o rinită atrofică difuză imitând ozena,
- b) prin infiltrațiuni circumscrise cutaneo-mucoase,
- c) prin noduli,
- d) prin tuberculi,

6. Diagnosticul se face după aspectul clinic și prin examenul de laborator.

A) Clinic: sediul leziunilor, culoarea lor, duritatea adeseori lemnoasă, deformația și evoluția inceată.

B) Examine de laborator :

- a) Punerea în evidență a b. lui Frisch, microscopic și pe culturi.
- b) Reacția de fixare a complementului.
- c) Reacția de aglutinare.
- d) Intradermo reacția bazată pe fenomenele alergice.

7. Evoluția și prognosticul. Evoluția este inceată 5—10—20 ani. În urma tratamentului prognosticul este bun, în cazurile recente obținând restituție ad integrum iar în cazurile mai vechi, vindecare prin cicatrice.

8. Tratamentul se face prin cura combinată Solganal B. plus vaccin, adecvat fiecărui caz în parte. Se mai întrebuițează și Röntgenterapia.

Văzută și bună de imprimat.

Decanul Facultății :

s. s. *Prof. Dr. I. Drăgoiu.*

Președintele tezei :

s. s. *Prof. Dr. V. Bologa.*



## BIBLIOGRAFIE.

1. *Abramovicz et Biernacki*: Diagnostic du rhinosclerome par l'intra dermoreaction (C. R. de la Soc. de biologie 80, 1928).

2. *Belot, P. Chevalier, I. Gaté* etc.: Traité de dermatologie clinique et therapeutique (vol. I, 1935).

3. *Darier, Sabouraud, Gougerot* etc.: Nouvelle pratique dermatologique (vol. IV, 1936).

4. *Elbert et Guerkes*: Sur le bacille du rhinosclerome (Annales de l'institut Pasteur XLIX, 1930, 1).

5. *Frisch*: Etiologie des rhinoscleromes (Wiener Med. Woch. 1882).

6. *Neuber*: Reactions serologique et allergique du sclerome II. Congrés International d'oto-r.-l. Madrid, 1932.

7. *Neuber*: A skleroma serológiája, allergiás reakciói és fajlagos kezelése különös tekintettel újabb kutatásokra (Orvosi hetilap, Budapest 1938. II—26, III—5).

8. *Preininger*: A skleroma újabb kezelése (Neuber), (Orvosi hetilap Budapest, 1938 VIII. 20).

9. *Szmurlo*: Anatomie pathologique du rhinosclerome (II. Congrés internat. d'oto-r.-l. Madrid 1932).

10. *Tătaru C.*: După notițele luate la cursurile de Dermatologie și Venerologie.