

Tratamentul tuberculozelor cutanate cu tuberculină.



DOCTORAT IN MEDICINĂ ȘI CHIRURGIE.

PREZENTATĂ ȘI SUSȚINUTĂ ÎN ZIUA DE 29 Iunie 1939
DE

OLĂH EMERIC

CLUJ

„PALLAS“ INSTITUT DE ARTE GRAFICE COOP. IND.

Strada A. Vlăhuță No. 3.

1939.

Tratamentul tuberculozelor cutanate cu tuberculină.

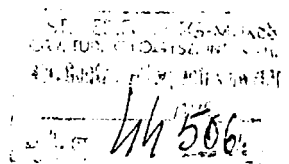


DOCTORAT IN MEDICINĂ ȘI CHIRURGIE

PREZENTATĂ ȘI SUSȚINUTĂ ÎN ZIUA DE 29 Iunie 1939

DE

OLĂH EMERIC



24 MAY 2005

CLUJ

„P. A. L. L. A. S.” INSTITUT. DE ARTE GRAFICE COOP. IND.

Strada A. Vlăhufă No. 3.

1939.

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

Decan: Prof. Dr. I. DRĂGOIU

Profesori:

Clinica stomatologică	D-1. Prof. Dr.	<i>Aleman I.</i>
Microbiologie	” ” ”	<i>Baroni V.</i>
Fiziologia umană	” ” ”	<i>Benetato Gr.</i>
Istoria medicinei	” ” ”	<i>Bologa V.</i>
Patologia generală și experimentală	” ” ”	<i>Botez A. M.</i>
Clinica oto-rino-laringologică . . .	” ” ”	<i>Buzoianu Gh.</i>
Istologia și embriologia umană . .	” ” ”	<i>Drăgoiu I.</i>
Semiologie medicală	” ” ”	<i>Goia I.</i>
Clinica ginecologică și obstetricală	” ” ”	<i>Grigoriu Cr.</i>
Clinica medicală	” ” ”	<i>Hațieganu I.</i>
Medicina legală	” ” ”	<i>Kernbach M.</i>
Chimia biologică	” ” ”	<i>Manta I.</i>
Clinica oftalmologică	” ” ”	<i>Michail D.</i>
Clinica neurologică	” ” ”	<i>Minea I.</i>
Igiena și igiena socială	” ” ”	{ <i>Moldovan I.</i>
Radiologia medicală	” ” ”	{ <i>M. Zolog</i>
Anatomia descriptivă și topografică	” ” ”	<i>Negru D.</i>
Clinica chirurgicală }	” ” ”	<i>Papilian V.</i>
Medicina operatoare }	” ” ”	<i>Pop Al.</i>
Clinica infantilă	” ” ”	<i>Popoviciu Gh.</i>
Farmacologia și farmacogn. (supl.)	” ” ”	<i>Popoviciu Gh.</i>
Biologia generală	” ” ”	<i>Racoviță E.</i>
Chimia medicală	” ” ”	<i>Secăreanu Șt.</i>
Balneologie	” ” ”	<i>Sturza M.</i>
Clinica dermato-venerică	” ” ”	<i>Tătaru C.</i>
Clinica urologică	” ” ”	<i>Țeposu E.</i>
Clinica psihiatrică	” ” ”	<i>Urechia C.</i>
Anatomia patologică	” ” ”	<i>Vasiliu T.</i>
Fizica medicală	” Conf. ”	<i>Bărbulescu N.</i>
Clinica bolilor infecțioase	” ” ”	<i>Gavrilă I.</i>

JURIUL DE PROMOTIE

Președinte: D-nul Prof. Dr. C. Tătaru

Membrii: { ” ” ” *V. Bologa*
 ” ” ” *Gh. Popoviciu*
 ” ” ” *Gr. Benetato*
 ” ” ” *I. Hațieganu*

Supleant: Dl. Agr. Dr. M. Zolog

ÎNTRUDUCERE.

În domeniul Dermatologiei, cele mai numeroase lucrări științifice, au fost consacrate, alături de sifilis, tuberculozei cutanate, datorită frecvenței mari, formelor de o varietate infinită și dificultăților de tratament pe care această boală o prezintă. Din cauza aceasta tuberculoza cutanată va constitui întotdeauna un obiect de studiu nepuizabil.

Lucrarea de față, departe de a avea pretenții de originalitate, cuprinde doar un studiu sintetic și rezumativ asupra cunoștințelor actuale despre tuberculozele cutanate și tratamentul lor, specific și nespecific.

Subiectul de studiu al acestei teze fiind tuberculinoțerapia tuberculozelor pielii, am găsit necesară o împărțire a acestei lucrări în 3 părți. Prima parte cuprinde descrierea tuberculozelor cutanate, bine înțeles numai în linii generale, deoarece o descriere mai detaliată ar depăși cadrele unei teze. În a doua parte am descris produsele specifice ale bacilului, tuberculinele, și aplicațiile lor. În partea treia am descris tratamentul tuberculozelor cutanate, dând o amploare mai mare tratamentului specific. La sfârșitul tezei am descris cazurile clinice studiate în Clinica Dermatologică din Cluj, procum și două statistici comparative asupra cazurilor de tuberculoză cutanată tratate în Clinica Dermatologică, în decurs de 4 ani (1923—1926), statistici menite să evedențeze eficacitatea combinării tratamentului nespecific cu cel specific.

I S T O R I C .

Studiul tuberculozelor cutanate datează abia din a doua jumătate a Sec. XIX. Autorii vechi înțelegeau sub denumirea de Lupus, orice dermatoză cu caracter distructiv, deformant. Această concepție pur simptomatologică a persistat de altfel până în sec. XIX. Se vorbea astfel de Lupus sifilitic, Psoriazis sifilitic, etc. Cazenave și Schedel în 1859 încadrează între afecțiunile lupice lupusul eritematos, fără ca să-i bănuiască o etiologie tuberculoasă. Nu peste mult timp Hebra stabilește o legătură de cauzalitate între Scrofuloză și Lichenul scrofulos, deși nu se cunoștea etiologia lor. Adevăratele tuberculoze ale pielii erau considerate ca rarități ca de ex. câteva cazuri descrise de Chiari și Iarisch, la cari marginile ulcerațiilor prezentau noduli tuberculoși, cazeoși, descriere ce corespunde actualmente tuberculozei ulcerose miliare. O etapă importantă în studiul tuberculozei cutanate o constituie cercetarea infecțiozității acestei boli de către Willemin (1865), care prin celebrele sale experiențe făcute asupra cobailor, dovedește transmisibilitatea bolii.

Cercetările anatomo- și histopatologice ale lui Bayle, care urmărește evoluția tubercuilor până la cazeificare, și ale lui Langhans care găsește în procesele tuberculoase acele „celule gigante“ constituie un mare pas în studiul tuberculozei. Wirhow nu recunoaște cazeificarea ca un proces patogmononic și inevitabil al tuberculozei ci consideră acest proces ca un stadiu final care însă poate lipsi, și care se mai găsește și la alte maladii. De altfel după Wirhow nici celulele lui Langhans nu sunt absolut caracteristice pentru tuberculoză.

Abia descoperirea bacilului tuberculos de către R. Koch (1882) urmată la scurt timp de găsirea aceluiaș bacil în leziunile lupice ale conjunctivei de către Pfeiffer (1883), precum și prin rezultatele concordante ale cercetărilor altor autori, începe să se facă lumină în acest domeniu al dermatologiei. Insuși lui Koch i-a reușit izolarea și cultivarea bacilului din leziunile lupice. Prin aceasta

natura tuberculoasă a lupusului a fost dovedită și abia dela această dată începe adevăratul istoric al tuberculozelor cutanate. Tablouri morbide de mult cunoscute, dar separate unele de altele din motive pur clinice, încep să fie unificate printr'o definiție etiologică comună; se descriu noi forme clinice alăturându-le formelor deja cunoscute.

O cucerire neașteptată în diagnosticul tuberculozei îl constituie apoi descoperirea tuberculinei, după care s'au început o serie de cercetări experimentale în vederea unei imunizări active cu tuberculină.

Cadrul etiologic al tuberculozelor cutanate s'a lărgit și mai mult prin descrierea unor leziuni tuberculoase, denumite „tuberculide“, cari numai rar prezintă bacili Koch, dau inoculări negative la cobai, dând totuși un tablou histo-patologic atenuat ce e drept, dar destul de caracteristic încă pentru a putea fi încadrat în „tuberculozele cutanate atipice“, denumire propusă de L. M. Pautrier (1903).



I. PARTEA GENERALĂ.

TUBERCULOZELE CUTANATE.

Definiție. „Prin tuberculoză cutanată înțelegem orice îmbolnavire a pielii cauzată de bacilul tuberculos sau derivatele sale specifice“ (Volk). Jadassohn consideră ca tuberculoză cutanată numai acele leziuni ale pielii în cari este prezent bacilul Koch.

AGENTUL PATOGEN.

Bacilul T. B. C. descoperit de R. Koch se prezintă ca un bastonaș subțire, având lungimea între 1,5 și 4-12 micrometri iar lățimea de 0,3 micrometri. Formele lungi se observă în culturile vechi, iar cele scurte în culturile recente. Bacilul lui Koch e învelit într-o membrană formată dintr-o substanță ceroasă, care-l face acido și alcoolo rezistent. Prin colorație structura corpului microbian nu pare omogenă ci prezintă părți transparente, alternând cu părți opace, considerate de Spengler ca fiind sporiul bacilului; după Much nu sunt decât mase protoplasmice cu caractere lipoidice gramofile. După Fontés partea esențială a bacilului o constituie granulațiunile. După acest autor bacilul nu ar fi decât o formă a agentului patogen, iar forma primordială ar constitui o granulațiunile legate între ele prin filamente extrem de fine, constituind grămezi granuloase, apoi bastonase, care se înconjoară de o substanță ceroasă-grăsoasă. Formele granulare ar fi după Fontés formele filtrabile.

Bazându-se pe rezultatele cercetărilor experimentale Fontés Vaudremer și Haudroy susțin existența formelor filtrabile. Concluzii analoage trage și Calmette și colaboratorii săi. André Jousset în schimb atribuie aceste rezultate unor imperfecțiuni a filtrului Chamberland.

Rezistența bacilului e mare față de acțiunea agenților mediuului extern precum și față de substanțele desinfectante. Cultivarea

lui reușește pe cartofi glicerinați, mediul lui Petroff, Löwenstein, Petraghi, etc. Colorația cea mai bună e metoda Ziehl Nielsen.

În ce privește speciile de bacili tuberculoși în tuberculozele cutanate putem spune, că bacilul de tip bovin cauzează frecvent tuberculoze cutanate. Wichmann găsește din 17 cazuri de lupus în 5 cazuri bacili de tip bovin. Holland găsește din 172 cazuri 121 tip uman și 44 tip bovin. Bacilul de tip aviar joacă un rol extrem de mic în etiologia tuberculozelor cutanate.

PATOGENIA.

Din punct de vedere patogenetic distingem tuberculoze endogene și exogene.

1. **Tuberculoza endogenă** e posibilă în cazul existenței unor focare bacilare interne. Infecția se poate propaga la piele pe cale sanghină (tuberculoza hematogenă) ex.: lupusul miliar diseminat, și pe cale limfatică (t. b. c. limfogenă), aceasta fie prin contiguitate dela focarele profunde sau prin continuitate prin deschiderea unui abces rece la suprafața pielii.

2. **Tuberculoza exogenă.** Din mediul extern bacilul Koch poate pătrunde în piele fie prin autoinoculare, la indivizii tuberculoși, sau prin heteroinoculare, prin contactul direct cu un focar tuberculos (ex.: tuberculoza verucoasă a medicilor veterinari), sau indirect prin obiecte contaminate, excreții infecțioase.

FACTORI FAVORIZANTI.

1. **Ereditatea.** Posibilitatea transmiterii transplacentare a tuberculozei, considerată ca excepțională de autorii clasici, începe să fie admisă în ultimul timp, în legătură cu studiile asupra ultravirusului tuberculos. Nicolas-Gaté bazându-se pe constatarea că descendenții tuberculoșilor fac mai frecvent lupus eritematos, consideră tuberculizarea transplacentară ca un factor ce va mări rezistența individului la reinfecții ulterioare.

2. **Terenul pretuberculos** (Nicolas-Gaté) copiii scrofuloși cu rinită impetiginată, cu impetigo-peribucal, cu adenopatii discrete cervicale, submaxilare, fac mai frecvent tuberculoze cutanate.

3. **Condiții sociale.** Subalimentația, igiena proastă, lipsa

razelor solare, carența de vitamine, sunt factori care fac ca tuberculozele cutanate să fie mai frecvente între populația săracă.

4. **Anotimpul.** Carența razelor solare diminuează imunitatea antituberculoasă (Nicolas-Gaté) ceea ce explică agravarea lupusului în timpul iernii, și ameliorarea spontană în timpul verii și în țările sudice.

5. **Bolile infecțioase anergizante,** precum și traumatismele locale, prima diminuând rezistența generală, a doua cauzând un loc de minoră rezistență, ușurează, pe lângă coexistența altor factori, apariția tuberculozei cutanate.

6. **Sexul feminin este mai des afectat.** Indivizii tineri, copii, adolescenții și adulții, figurează mai des în statistici.

7. În fine **focarele tuberculoase ale organelor interne,** îndeosebi focarele active, pot da determinări cutanate ale infecției. Unii autori, bazați pe constatarea formelor ușoare ale tuberculozei cutanate la indivizii cu baciloza organelor interne, afirmă că benignitatea leziunilor cutanate ar fi consecința unei imunități relative a organismului.

ANATOMIA PATOLOGICĂ GENERALĂ.

Leziunea tuberculoasă tipică a pielii o constituie foliculul tuberculos, cu localizare mai ales dermică, constituită din trei feluri de celule, grupate în următoarea ordine dela periferie spre centru: a) limfotice, dispuse în mai multe straturi, b) celule epiteloidale mai mari ca cele dinfâi, greu colorabile și c) celule gigante tip Langhans cu mai mulți nuclei, ocupând centrul foliculului, în interiorul lor putându-se uneori pune în evidență bac. Koch.

Aspectul foliculului dă impresia clară, că desintegrarea celulară se face dela periferie spre centru. Leziunile mai avansate au centrul necrotic, conținând o substanță amorfă greu colorabilă. Arteriiolele, venulele și capilarele din vecinătatea focarului prezintă leziuni de endo- și perivascularită. Concomitent cu apariția cazii ficării centrale, țesutul perifolicular prezintă reacții inflamatorii celulare și conjunctive, cu apariția elementelor celulare tinere, constituind procesul de cicatrizare sau scleroză.

În formele atipice ale tuberculozei cutanate (tuberculide) nu găsim foliculii cu structură tipică, ci leziuni vasculare banale, vas-

cularite, arterite, caracterizate numai prin dăre infiltrative perivasculare din celule embrionale și limfocite, fără celule epiteloidale și gigante. Între aceste 2 aspecte anatomo-patologice se găsesc nenumărate variante.

CLASIFICAREA AFECȚIUNILOR TUBERCULOASE ALE PIELII.

Simptomatologia clinică a afecțiunilor tuberculoase cutanate fiind în strânsă dependență de aspectul lor anatomic, găsesc necesară o expunere a clasificării lor.

Clinica dermatologică din Cluj a adoptat o clasificare anatomo-clinică, în baza căreia tuberculozele cutanate se împart în 2 grupe mari: Tuberculoza cutanată clasică, și tuberculidele.

A) Tuberculozele cutanate (T. b. c. cutanată clasică), cuprinzând :

- a) Lupusul vulgar și varietățile lui,
- b) Scrofulodermia,
- c) Tuberculoza verucoasă,
- d) Ulcerul tuberculos, și
- e) Tuberculoza propriu zisă (t. b. c. fungoasă și vegetantă.)

B) Tuberculide cari cuprind 3 subgrupe :

I. **Tuberculide cutane**, cuprinzând tuberculidele :

1. Lichenoide (Lichen tuberculos),
2. Papulonecrotice (Folliclis, acnitis),
3. Acneiforme (Acne scrofulos),
4. Lupoide (Sarcoid Boeck),
5. Eritemato atrofici (Lupus eritematos),
6. Exantermatice.

II. **Tuberculide subcutane.**

- 1, Eritemul indurativ Bazin.

III. **Tuberculide verosimile.**

1. Eritemul nodos,
2. Pitiriază rubră a lui Hebra,

3. Parapsoriaza (Lichen cronic),

4. Eczema foliculară Malcom—Morris.

L. M. Pautrier și alți autori moderni nu mai consideră, subgrupa III-a ca aparținând tuberculidelor, deoarece lipsesc nu numai dovezile de certitudine dar chiar și cele de probabilitate cari să pledeze cătuși de puțin pentru etiologia tberculoasă a acestor afecțiuni, considerate azi ca sindrome.

SIMPTOMATOLOGIA.

A descrie amănunțit simptomele tuturor formelor de tuberculoză cutanată, ar însemna a scrie nu o simplă teză, ci un adevărat tratat. De aceea voi căuta să redau în linii generale simptomatologia diferitelor forme, în legătură cu subiectul tezei.

1. **Lupusul vulgar.** Leziunea primitivă caracteristică tuturor formelor de lupus este nodulul lupic sau lupomul. Acesta începe ca un mic punct roșu de mărimea unei gămălii de ac, care-și mărește treptat dimensiunile. O epidermă subțire o acoperă la suprafață. — La vitropresiune zona inflamatorie roșie se anemizează și ne apare lupomul sub forma unui punct de culoare galbenă-brună, ca a gelei-de-mere. — Exerțând cu stiletul o presiune asupra lupomului, epiderma supraiacentă se rupe, dând senzația pătrunderii într'o cavitate. La început lupomul e unic, apoi devine multiplu, eflorescențele putând lua diferite aspecte după gruparea lor, (diseminat, agminat, confluent) după nivelul lor, (lupus plan, tumid, hipertrofic,) și după evoluția lor, (lupus non excedens, rezolutiv, atrofiant, sau lupus excedens, ulcero-crustos, ulcero-hipertrofic, ulcero-tuberos, ulcero-serpiginos, crustos, vorax mutilant). Configurația eflorescențelor poate fi discoidă, corimbi-formă, circinată, anulară, serpiginoasă, liniară, etc.

Evoluția tuturor lupomilor este cronică mergând spre o necroză centrală și formarea de cicatrice, cauzând foarte deseori adevărate desfigurări. Localizările predilecte sunt pe față și în jurul orificiilor nazale, pe mucoasa nazală, bucală, buze. Se poate complica adeseori cu erizipel, adenită, limfangită, elifantiază, degenerescență canceroasă, etc.

Prognosticul lupusului strict localizat, plan și puțin ulcerat este mai bun față de formele infiltrative, vegetante, foarte ulceroase, cari reacționează mai greu la tratament.

Diagnosticul se pune pe baza semnelor obiective, evoluție, lentă, tendință spre transformare cicatricială, antecedente tuberculoase, sau coexistența focarelor pulmonare, articulare, osoase, ganglionare

Diagnosticul diferențial se face ușor față de ipetigo, psoriază, eczemă, rinosclerom, actinomicoză, lepră, sercom, sifilis, ajutați fiind și prin examinări de laborator.

2. **Scrofulodermia.** Leziunile primare sunt nodozități subcutane, cu localizare predilectă în regiunea supraclaviculară, cervicală, submaxilară, parotidiană, antibrachială. La început pielea la nivelul nodozităților nu prezintă reacțiuni inflamatorii, apoi paralel cu creșterea nodului, pielea devine roșie, violacee. Evoluția e lentă, cu timpul pielea devine aderentă de noduli care fluctuează. Apoi goma se exulcerează, dând naștere unei ulcerării cu margini decolate, eliminând o secreție purulentă, hemoragică, care se crustifică. Epitelizarea se face foarte încet prin formarea unor cicatrici cheloidiene.

Diagnosticul diferențial față de sifilisul gomos e uneori greu. Evoluția mai rapidă a gomei sifilitice, marginele indurate ale ulcerării, nedecolate, pozitivitatea reacției Wassermann, ne ușurează diagnosticul. Diferențierea de micoze se face prin evidențierea ciupercilor din secreție, care are un aspect grunzos. Față de boala lui Nicolas-Favres diferențierea se face prin reacția Frei.

Prognostic: Evoluiază câțiva ani fiind foarte frecvente recidivele. Se complică des cu tuberculoza pulmonară.

3. **Tuberculoza verucoasă.** E cauzată foarte frecvent de bacilul de tip bovin. Localizarea predilectă pe fața dorsală a mâinilor, degetelor. Incepe prin formarea unei papule roșii, congestive, dureroase, care crește în volun, înconjurându-se de un cadru hipercheratozic. Leziunile în plină evoluție prezintă 3 zone concentrice: zona centrală cu excrescențe papilomatoase, suprafață verucoasă de consistență dură, gri-murdară; zona mijlocie e formată de o bordură infiltrativă roșie-lividă, prezentând abcese intraepidermice; zona periferică e eritematoasă.

Diagnosticul diferențial trebuie făcut față de epiteliomele spino-celulare, pemfigusul vegetant, sililide vegetante, buton de orient, etc. Prognosticul este serios din cauză că poate fi urmată de generalizarea procesului bacilar.

4. **Ulcerul tuberculos.** Se localizează foarte frecvent în regiunea anală, apoi pe buza inferioară, superioară, mai rar la

față și organele genitale. Incepe prin formarea unei papule roșii ce se ramolește și se ulcerează. Ulcerațiile cresc, confluează cu cele vecine. Ulcerația deja constituită se prezintă de mărimi și forme variate, cu margini neregulat dințate, tăiate drept sau subminate. Tegumentele din jur sunt inflamate și infiltrate. Fondul ulcerului este neregulată, atonă, prezentând ici-colo mici granulații tuberculoase, cari se ramolesc, evacuând un conținut purulent, și lăsând o exulcerație cupuliformă. Ulcerul evoluează mai mult în suprafață decât în profunzime. Ganglionii regionali sunt întotdeauna tumefiați. Afecțiunea are evoluție dureroasă.

Diagnosticul diferențial trebuie făcut cu gomele tuberculoase și luetice, epiteliome, ulcere banale, etc. Prognosticul e grav. Acești bolnavi termină, de obicei prin cașexie și agravarea tbc. pulmonare și viscerale.

5. Tuberculoza fungoasă. Apare mai frecvent pe membrele superioare. Interesează vasele limfatice a căror infecție poate proveni prin inoculare de la exterior sau de la focare inveterate profunde (spina ventoză, artrita tuberculoasă fungoasă). Se prezintă sub mai multe forme. Tipul monoliform, cel mai frecvent, debutează ca o tuberculoză verucoasă, după un traumatism local, după care la câțiva timp apare un nodul, situat deasupra punctului traumatizat, apar apoi în sens ascendent alți noduli dispuși liniar, monoliform. Nodulii se ramolesc dând o ulcerație cu fond anfractuos neregulat. Vindecarea e foarte lentă sau nu se vindecă, lăsând o desvoltare furunculoidă. Există încă forme limfangiectazice, forme cu focare izolate, sau forme limfangitice reticulare. Prognosticul e în general bun, fiind considerată ca o tuberculoză atenuată a pielii.

6. Tuberculidele papulo-necrotice. Apar sub formă de erupții polimorfe, în puseuri repetate, subintrante. Se prezintă ca niște papule roșii-brune-violacee, de mărimea unei boabe de mazăre. Centrul se necrozează apoi se ulcerează, terminând cu o crustificare. Evoluează 4—6 săptămâni spre cicatrizare caracteristică. Survine cu predilecție pe fața extensorică a extremităților, în jurul coatelor, pe genunchi, mâini, cap și față.

Diagnosticul diferențial e ușor față de hidroa-vacciniformă, sifilide secundare acneiforme. Prognosticul local este bun, dar denotă o tuberculoză internă latentă sau evidentă.

7. Lupusul eritematos. Se prezintă sub 3 forme clinice: Lupus eritematos centrifug; se prezintă sub forma unor le-

ziuni, cu configurație de flutuare, interesând dosul nasului, și având tendința de extindere spre pomete. Forma fixă (discoidă) se prezintă ca leziuni singuratică fără localizare predilectă, având 3 zone concentrice: o zonă centrală pigmentată atrofică cu fanerele dispărute, o zonă mijlocie hipercheratozică, acoperită de scuame cornoase, și o zonă periferică, eritematoasă, prezentând numeroase teleangiectazii. Lupusul eritematos acut (generalizat) apare sub forma unei erupții generalizate, fără localizare predilectă, însoțită de simptome generale grave. Lupusul eritematos e o afecțiune de 5 ori mai frecventă la femei decât la bărbați.

Diagnosticul diferențial se face față de eczema seboreică psoriază, eritrodermii, etc. Se face pe baza aspectului caracteristic al leziunilor lupice. Prognosticul local e bun, cel general e însă sombru din cauză că se dezvoltă la tuberculoși sau la candidații la tuberculoză, fiind urmată de multe ori de tuberculoză gravă.

EVOLUȚIA ȘI PROGNOSTICUL TUBERCULOZELOR CUTANATE.

Datele referitoare la evoluția și prognosticul tuberculozelor cutanate au fost descrise la fiecare formă în parte. Nu reviu asupra lor.

DIAGNOSTICUL TUBERCULOZELOR CUTANATE.

Simptomatologia clinică și evoluția diferitelor forme de tuberculoză nu ne permit punerea unui diagnostic sigur în toate cazurile. De mare valoare diagnostică sunt;

1. Constatarea bacilului Koch în leziunile cutanate,
2. Obținerea unei culturi de bacili tuberculoși printr-însămânțarea leziunilor pe medii specifice,
3. Inocularea pozitivă la animale întrebunțând un fragment de țesut morbid. După L. M. Pautrier aceste 3 date au o valoare diagnostică absolută. Celelalte semne pe cari le voi enumera n'au decât o valoare de probabilitate, pledând mai mult pentru un teren tuberculos, decât pentru natura în realitate tuberculoasă a dermatozei studiate.

4. Reacțiunile la tuberculină, constând în reacțiuni locale, generale și de focar.

5. Structura histologică analoagă leziunilor tuberculoase autentice.

6. Rezultatele pozitive prin hemocultură.

7. Existența antecedentelor tuberculoase sau coexistența cu alte manifestațiuni bacilare adevărate.

* * *

TRATAMENTUL TUBERCULOZELOR CUTANATE.

Această va fi expusă în ultima parte a tezei, după descrierea toxinelor bacilului tuberculos.



II. TOXINELE BACILULUI TUBERCULOS. (Tuberculine).

Robert Koch, injectând bacili t. b. c. omorâți prin căldură la cobai sănătoși și la cobaii deja tuberculoși, a observat că animalele sănătoase suportau doze foarte mari de bacili omorâți prezentând doar un simplu abces local, până când doze minime din acești bacili, omorau cobaii tuberculoși în 48 de ore, acei cari supraviețuiau, prezentau la locul injecției o zonă necrotică întinsă. Koch a căutat apoi să izoleze din culturile bacilului t. b. c. substanța toxică, căreia îi atribuia aceste reacțiuni. Cultivând pe bulion de bou peptonat și glicerinat bacili t. b. c. timp de 7—8 săptămâni, reducând la baia marină volumul culturii la a 10-a parte, și apoi filtrând cultura astfel tratată printr'o o lumânare, a obținut un lichid sirupos brun-închis: aceasta era *tuberculina brută* („*Altuberculin*“ Koch, A. T. K.) Cercetările ulterioară au demonstrat că toxina conținută în tuberculină este foarte complexă, fiind constituită dintr'o exotoxină extraprotoplasmatică, secretată de bacili, și dintr'o endotoxină intraprotoplasmatică.

Auclair clasifică astfel toxinele bacilului tuberculos: 1. Toxine solubile în apă și soluție de Cl. Na. 10% fiind constituite din albumine și globuline. 2. Toxine solubile în alcool, cloroform, eter constituite de lipoizi, și 3. toxine solubile în acid acetic sau săruri neutre, constituite din paranucleo-albumine (toxine de origine protoplasmatică). Această toxină ar cauza local nodozități, granulații viscerale, iar ca acțiune generală, congestiile, turburările hematopoezei și cașexia.

Tuberculina brută A. T. K. se prepară după tehnica descrisă de Koch. Calmette crede că mediul cel mai favorabil pentru a obține culturi bogate este mediul compus din bulion de vițel + 1% peptonă + 5% glicerină + 0,5% Ca Cl₂ având un pH de 7,2 înainte de sterilizare. După reducerea volumului la $\frac{1}{10}$ la baia marină se filtrează pe hârtie Chardin. Bacilii tuberculoși virulenți sunt cei mai buni producători de tuberculină.

Tuberculina bovină și umana nu diferă mult între ele în ceea ce privește efectul lor. *Tuberculina aviară* se folosește în scop de diagnostic la păsări, precum și la manifere, ca porci, cai, susceptibili pentru infecția cu bacili aviari. La om însă nu dă nici o reacțiune.

Tuberculina brută este eliberată de diferite institute cari o prepară, fie pură, fie diluată în apă fenicată 0,5%. Diluția de $\frac{1}{10}$ este cea mai preferată: ea servește pentru prepararea soluțiilor cu care se practică diferitele probe cu tuberculina. Tuberculina brută mai conține afară de toxinele bacilului tuberculos o serie de substanțe care provin din mediul de cultură, și cari sunt susceptibili de a exercita o acțiune nocivă. Acestea sunt: peptone, ceri, substanțe grăsoase și săruri organice. S'a reușit prepararea unei tuberculine purificate, eliminând aceste substanțe prin precipitarea cu alcool, apoi supusă uscării, obținându-se în acest fel o tuberculina foarte toxică sub formă unei substanțe amorfe albe-grii, foarte solubilă în apă. Un mgr. din această pudră de tuberculina corespunde la 50 mgr. A. T. K.

Tuberculina Beranek conține substanțele bulionului precum și un extract bacilar obținut cu acid ortofosforic 1%.

„*Tebecin*“ (Dostal) este o emulsie de bacili T. b. c. obținută dintr'o cultură, în mediul căreia s'a adăugat o saponină solubilizantă a lipoizilor, procedeu prin care bacili își pierd toxicitatea și acido-rezistența.

Tuberculomicina lui *Weleminsky* se prepară dintr'o specie selecționată de bacili Koch obținută după o cultivare de 9—18 luni pe bulion și conține numai produsele metabolice din bulion al bacilului. După Volk tuberculomicina ar conține un hidrat de carbon combinat cu o mucină.

Nu orice tuberculina este la fel de activă. Pentru determinarea eficacității ei, se întrebuițează mai multe metode de titrare, cea mai preferabilă fiind metoda lui Koch. Metoda de titrare a lui Koch constă în a măsura în v.v.o toxicitatea tuberculinelor prin determinarea dozei mortale în 24 ore pentru un cobai tuberculos. Tuberculina e considerată activă, dacă omoară în 24 de ore cobaiul tuberculos în doza de 0,25 cmc. injectată intraperitoneal. Calmette și Potter au imaginat o metodă de titrare care constă în a injecta intradermic în serii pararele la acelaș animal, diferitele tuberculine, interpretarea toxicității făcându-se prin comparație, — cu o tuberculina standard. Tuberculina nu este o

adevărată toxină, în sensul că nu cauzează nici o reacțiune la omul sau animalul sănătos. Din contra inocularea de doze mici la omul sau animalul tuberculos provoacă reacțiuni locale, generale și reacții de focar. De aceste reacțiuni ne servim în diagnosticul și tratamentul specific antituberculos.

PRINCIPIILE GENERALE ALE APLICAȚIUNII TUBERCULINEI.

După descoperirea tuberculinei, Robert Koch s'a grăbit numai decât de a propune tratamentul tuberculozei, a celei pulmonare indeosebi prin injecții subcutanate de tuberculină. Acest tratament lipsit de un dozaj prudent, a dat însă repede rezultate dezastruoase nu numai prin reacțiunile generale, dar și prin reacțiunile de focar, care au avut drept urmare o grăbire a evoluției procesului tuberculos. Ideia utilizării tuberculinei în scop de diagnostic, a plecat dela Escherich și Schick, care au observat că, în locurile unde s'a injectat tuberculina subcutan, și a intrat o cantitate mică în grosimea dermului, s'a produs o roșeață a pielii mai mult sau mai puțin intensă. Dela aceste constatări, a plecat tuberculino-diagnosticul.

Înainte de a expune metoda de aplicare a tuberculinei, să vedem, cum se comportă organismul uman față de infecția tuberculoasă și față de tuberculină.

Se știe în general, că majoritatea infecțiilor tuberculoase au loc deja în copilărie. De prezența sau absența primo-infecțiunii, precum și de caracterele acesteia, va depinde modul, cum va reacționa organismul mai târziu, atât față de o reinfecție de bacili tuberculoși cât și față de tuberculină. Când primoinfecția s'a produs cu cantități mari de bacili tuberculoși, mijloacele naturale de apărare nu vor fi suficiente pentru oprirea infecțiunii, aceasta luând un caracter evolutiv dela început. Când primoinfecția se produce cu cantități mici de bacili, organismul va lupta cu mijloace naturale, tinzând la localizarea infecțiunii fără a fi totuși în stare de a elimina cu desăvârșire infecția din organism. Bacilul t. b. c. va persista în așa zisul afect primar, care în cazul infecției aerogene e reprezentat prin șancrul de inoculare, limfangită și adenopatie hilară. Tocmai aceasta persistență a bacilului în organism, conferă individuii o stare care s'ar putea compara cu o imunitate. De o veritabilă imunitate însă nu putem vorbi în tuberculoză, ea constă numai într'o rezistență față de

suprainfecțiuni mici, o stare de hipersensibilitate, un mod de a reacționa modificat (alergie). Aceasta stare alergică va face ca orice suprainfecție cu bacili în cantități mici, să fie primită din partea organismului de reacțiuni percpitate și intense, tizând la localizarea agentului la poarta de intrare și apoi la eliminarea lui din organism. Dacă însă suprainfecția este masivă, aceeaș stare de alergie va face ca reacțiunea organismului să fie așa de intensă încât să provoace redeşeptare a primoinfecției latente și evoluția rapidă a procesului tuberculos la care poate lua parte activă și suprainfecția.

Starea alergică va lipsi în cazul când individul expus suprainfecției se găsește într'o stare de debilitate generală cașexie, Organismul său nu va reacționa, ci va primi suprainfecția inert cu o stare de „anergie“.

În patologia experimentală modul de a reacționa al organismului față de infecția tuberculoasă e foarte bine ilustrat de fenomenul lui Koch, de care am amintit în capitolul „tuberculei“ față de care organismul animal și uman se comportă întocmai ca față de o suprainfecție. Așa se explică efectele dezastruase ale tratamentului cu doze mari de tuberculină la indivizii cu tuberculoză manifestă — fapt ce a decepționat atât pe Koch cât și pe imitatorii săi.

TUBERCULINA CA MIJLOC DE DIAGNOSTIC.

Atât în patologia experimentală cât și în clinică, modul de reacțiune al organismului este asemănător față de tuberculină cât și față de suprainfecția tuberculoasă. Tuberculina injectată animalelor netuberculoase, nu produce nici o reacțiune locală sau generală, exceptând cazul când animalul e sensibilizat pentru substanțele provenit din mediul de cultură. Injectată animalelor tuberculoase în doze mici, intracutan, intradermic sau subcutan va produce o mică reacțiune locală, reacțiune ce trădează existența unei infecții bacilare în organism, Dela aceste constatări, a plecat ideia aplicării tuberculei în scop de diagnostic. Reacțiunile cu tuberculină sunt deci reacții de sensibilitate, la bază cărora stă alergia, reacțiunea putând lipsi complet în strările anergice. S'au consacrat o serie de lucrări și s'a discutat timp îndelungat mecanismul de producere al reacțiunilor tuberculinice. „În zilele noastre

se tinde a admite, că nu e vorba de nici de un fenomen de anafilaxie, nici de un fenomen de anafilatoxie, ci de o acțiune de liză, exercitată asupra tuberculinei de anumite substanțe conținute în serul indivizilor tuberculoși." Această liză ar da naștere la formarea unui produs specific, toxic și hipertermizant, care ar fi factorul esențial al reacțiunilor tuberculinice locale și generale". (L. M. Pautrier).

Sunt contraindicate injecțiunile cu tuberculină în scop de diagnostic la bolnavii cu febră înaltă și la tuberculoși cu hemoptizii. Se recomandă prudență în administrarea tuberculinei la cardiaci, renași și în boli intercurrente grave.

METODELE DE DIAGNOSTIC CU TUBERCULINA.

Dintre metodele cari și-au păstrat aplicarea practică, amintim următoarele:

A. **Cutireacția lui von Pirquet** se practică, făcând pe partea antero-externă a brațului sau fața anterioară a antebrăzului cu o lanțetă 3 scarificări distanțate la 2—3 cm., având grija de a evita hemoragia. Una din scarificări servește ca martori — pe ea nu se va aplica nimic. (Unii aplică acid fenic 0,5%). (Pe celelalte două se va aplica tuberculina (A. T. K.) brută, după alții diluată la 1/4, după alții la 1%, în glicerină: diluția la 1/4 pare mai potrivită). După uscarea tuberculinei se aplică un pansament. Reacția se citește după 24 și 48 ore. Comportarea scarificărilor tuberculinizate la fel cu a scarificării martor, denotă o reacție negativă; nu prezintă roșeață, se vindecă dând o mică crustă. Reacția pozitivă poate avea mai multe intensități. Reacția slabă pozitivă începe la 24 ore, prezintă un eritem cu o indurație puțin perceptibilă. Reacția pozitivă— francă se prezintă ca o placă papuloeritematoasă, roșie închisă violacee, uneori, dela 5 mm. la 2 cm. diametru

Reacția pozitivă-forte se trădează prin o mică zonă escarotică centrală. Disparația reacțiunilor începe după intensitatea lor, dela 4—8 zile.

B. **Intradermoreacția lui Mantoux**, se practică cu o soluție de tuberculină brută în ser fiziologic de 1:5000 făcută extemporar. Se injectează intradermic cu o seringă specială cu 20 de diviziuni (o diviziune corespunzând unei picături de

soluție) 1—2 picături strict intraderm. În caz de negativitate, se poate repeta la câteva zile cu sol. 1:1000.

Pautrier și Mantoux observă intradermoreacții pozitive la nivelul focarelor lupice cu o picătură din diluția de 1:500,000. Reacția Mantoux se citește după 4 de ore: reacția slabă se traduce printr'un nodul roșu de mărimea unei boabe de mazăre cu un halo eritematos. Reacția mijlocie dă un nodul papulos, de mărimea unei monede de un leu, reacția puternică dă un nodul de dimensiunea unei piese de 2 Lei, înconjurată de o zonă eritematoasă de dimensiunea pomnului de adult.

C) **Reacția transcutana a lui Moro**, se practică fricționând o mică regiune de piele de aproximativ 5 cm. diametru în regiunea pectorală, cu un amestec de lanolină și tuberculină brută în părți egale. Reacția pozitivă se traduce prin formarea unor mici papule foliculare pruriginoase, cari persistă câteva zile. Aplicată în imediata vecinătate a tuberculozelor cutanate, dă reacții foarte intense, congestive și dureroase. L. M. Pautrier folosește aceasta reacțiune locală congestivă a tuberculinii în tratamentul lupusului tuberculos, congestia fiind urmată de un proces de cicatrizare parțială.

D) **Reacția epicutana a lui Nathan și Kallos** are o valoare diagnostică mult mai mare fiind pozitivă numai în tuberculozele cutanate și rămânând negativă în celelalte forme ale tuberculozei. Ea se practică cu mici bucăți de pânză de un cm. patrat, înbibate într'o soluție de A. T. K. 1%, 10% sau 25%, aplicate pe pielea sănătoasă a antebrațului și fixate cu emplastru. Pentru control se aplică o bucățică de pânză înbibată în glicerină. Rezultatul reacției se citește între prima și a patra zi. Reacția pozitivă se traduce prin leziuni de tip eczematoid, cu roșeață, infiltrație ușoară, formarea de vezicule sau pustule. După Nathan, specificitatea acestei reacții pentru tuberculozele cutanate se bazează pe o sensibilizare particulară a epidermei, presupunere combătută de Hamburger.

E) **Oftalmoreacția lui Calmette** constă în instilarea în sacul conjunctival a unei picături dintr'o soluție de tuberculină 1% sau 1:200. La indivizii tuberculoși apare la 5—30 ore o conjeștie conjunctivală mai mult sau mai puțin intensă. Din cauza accidentelor oculare aceasta metodă de diagnostic a fost părăsită.

INTERPRETAREA REACȚIUNILOR ȘI SPECIFICITATEA REACȚIEI CU TUBERCULINA.

Iadassohn constată că reproșii reacționează la tuberculină nu numai cu fenomene generale, ci chiar cu reacții în focar. Această reacție se interpretează ca o reacție de grupă, datorită înrudirii celor două specii de bacili. Tot *Iadassohn* semnaleză reacții pozitive cu doze mari de tuberculină la luetici, în deosebi luesul secundar, terțiar și quaternar al adulților, fapt ce a făcut pe *Nicolas* și *Gaté* să considere toxodiagnosticul cu tuberculină ca un criteriu de diagnostic foarte fragil. Constatările și concluziile autorilor amintiți nu prezintă însă importanță prea mare în practică, deoarece dispunem de nenumărate mijloace de a putea deosebi o tuberculoză de o lepră sau de un lues.

Reacțiunile locale pozitive după tuberculină denotă doar că individul a fost cândva în contact cu infecția tuberculoasă, și a făcut o leziune (afect primar sau leziune secundară) care a putut chiar vindeca însă nici decum nu însemnează că dermatoză respectivă este de natură tuberculoasă. Este doar o prezumție care poate orienta diagnosticul, a cărui confirmare necesită probe de certitudine (vezi diagnosticul tuberculozelor cutanate).

O semnificație reală a pozitivității reacției cu tuberculină poate fi numai în prima copilărie, la un organism neatins de primo-infecțiune. Procentul contaminațiilor crescând cu vârsta, reacțiunea pozitivă pierde din valoarea ei diagnostică.

De mai mare importanță sunt reacțiile în focar. Sub influența tuberculinei, focarele tuberculoase suferă o reactivare tradusă printr'o congestie mai mult sau mai puțin pronunțată și de fenomene inflamatorii. Consecințele acestor reacțiuni pot fi uneori nocive, alteleori benefăcătoare asupra evoluției leziunilor bacilare. Reacțiunile în focar pot fi fatale în tuberculoza pulmonară, când s'au administrat doze prea mari de tuberculină, însă poate servi și ca metodă de tratament în tuberculozele cutanate la indivizii fără focare pulmonare. Reacțiunea în focar are o valoare diagnostică mai mare ca reacțiunea la locul injecției. „Reacțiunea în focar la tuberculină reprezintă o prezumție importantă în favoa-

rea naturii tuberculoase a unei dermatoze suspecte". (L. M. Pautrier).

Reacțiunea negativă la tuberculină nu ne întrepătește a nega existența unei tuberculoze. Negativitatea reacției poate fi atribuită și unei dispariții a alergiei față de tuberculină, stare numită „anergie“. După Von Pirquet anergia tradează scăderea rezistenței bolnavului apt de tuberculoză. Ea se observă în puseurile tuberculoase acute ale adulților, precum și în perioada terminală cașectică a unei tuberculoze.

O anergie parțială sau totală a mai fost semnalată și în anumite stări fiziologice și patologice, ca de ex.: în perioadele catameniale ale femeii, apoi după ovariectomii, în boli ale ficatului, precum și în boli infecțioase anergizante, ca: rușeola, gripa, febra tifoidă oreillon, difterie, scarlatină, variolă. Știind că pielea participă în mod activ la formarea alergiei tuberculinice s'ar putea ca anergia din febrele eruptive să fie datorită unor modificări la nivelul pielii.



TUBERCULINOTERAPIA.

Pentru respectarea descrierii sistematice, acest capitol va fi expus în cadrul tratamentului tuberculozelor cutanate.

III. TRATAMENTUL TUBERCULOZELOR CUTANATE:

Tuberculozele cutanate nu trebuiesc privite numai ca boli ale pielii. „Orice lupic este un adevărat tuberculos și un eventual candidat la noi manifestări ale tuberculozei sale“. (L. M. Pautrier). Atenția medicului deci va trebui îndreptată spre terenul bolnav, iar tratamentul va tinde întâi de toate spre modificarea acestui teren. Tratamentul local va fi pe al doilea plan, iar succesele sale vor fi în funcție de precocitatea tratamentului, și de întinderea leziunilor.

Tuberculozele cutanate, fiind cu boli cu tendință de recidive, bolnavii vor trebui supuși și după terminarea tratamentului unui control medical periodic.

A) TRATAMENTUL GENERAL.

Tratamentul general va urmări ameliorarea stării generale.

1. **Climatoterapia.** Bolnavul va trebui să beneficieze de soare, lumină, căldură și aer liber, clima maritimă sau de altitudine.

2. **Tratamentul hidro-mineral.** Se vor prefera apele sulfuroase, cloruro-sodice, arsenicale, bromo-iodurate. Talaso-terapia are și ea o acțiune favorabilă.

3. **Regimul** va consta într'o supraalimentație, nu cantitativă, ci calitativă, deoparte cu restricția alimentelor sărate, afumate, conserve și o reducere considerabilă a cărnii, de altă parte administrarea abondentă de lapte și derivatele lui, fructe, legume crude, cu un cuvânt un regim plastic și bogat în vitamine. În Germania s'a încetățenit regimul lui Gerson-Sauerbruch, aplicabil însă numai în spitale.

4. **Tratamentul medicamentos intern.**

a) Medicamente nespecifice:

Untura de pește, administrată în deosebi în timpul iernii și la începutul primăverii. Copiii le dăm trei lingurițe, adulților trei linguri pe zi. Preparatele de ergosterină iradiată: Vigantol, Devitol etc., se recomandă persoanelor cu idiosincrazie pentru untura de pește. Iodul sub diferite forme este indicat în caz de teren scrofulos, sub forma de sirop iodo-tanic, pilule feri-iodate, sirop feri-iodat.

Arsenicul sub formă de liqu. Fowleri, pilule asiatice, cacodilat de sodiu (în injecții).

Sărurile de calciu, au o acțiune recunoscută și în tuberculozele cutanate. Cele mai utilizate sunt clorura și gluconatul de calciu, precum și preparatele iradiate.

Sărurile de aur, foarte mult recomandate mai de mult, încep a fi treptat părăsite. Dau rezultate mai bune în tuberculide (lupus eritematos în deosebi) decât în lupus vulgar. Cele mai utilizate și mai eficace sunt următoarele preparate: Solganal B. Oleosum, în suspensie de 2% și 20% pentru injecții intramusculare, apoi Allochrysin Lumiere, Sanochrysin, etc. Injecțiile oleioase de eter benzil-cinnamic (intramuscular) precum și injecțiile cu pământuri rare (geodyl-pelospanin) au fost de mult părăsite.

De dată mai recentă, se aplică Rubrophenul sub formă de injecții intravenoase, tablete și alifie. Se dă alternativ o zi injecție Rubrophen 0,30 și o zi 4-6 tablete Rubrophen luate de odată. Seriile care durează câte trei luni, se repetă de mai multe ori cu pauze de două săptămâni. Dă rezultate încurajatoare în tuberculozele osoase ganglionare și cutanate.

B) TRATAMENTUL INTERN SPECIFIC. (Tuberculino-terapia).

Terapia specifică cu tuberculină a fost la început lipsită de un dosaj prudent, întrucât s'a practicat cu doze, pe cari azi le considerăm masive și carî bineînțeles au dat reacții intense, îndeosebi asupra focarelor interne. Dela aceasta metodă de tratament specific, care, a fost repede abandonată, s'a trecut la metoda cu doze extrem de mici și treptat crescânde, condusă în așa fel, ca să nu dea reacțiuni. Metoda administrării subcutane delà început, a fost mai târziu înlocuită prin administrarea intra-dermică și percutană, ultima sub forma de fricțiuni cu alifie de tuberculină, apoi

cu preparate speciale, aplicate fie pe pielea sănătoasă, fie pe cea în prealabil scarificată. În domeniul tuberculozei pulmonare și al tuberculidelor, tuberculina a fost utilizată de Passini, Jeanselme, Bournier, Milian și Darier. Călea de administrare cea mai preferată este cea intradermică, fiind mai activă și permițând în același timp și un dozaj mai perfect. Tratamentul va trebui început cu diluții foarte mari, cari vor fi mărite încet și progresiv.

Darier recomandă a utiliza o soluție-mamă 1%, din care se vor face diluții cu apă fenicată de 1%. Se vor prepara diluțiile 1 : 10000, 1 : 7000, 1 : 5000, 1 : 3000, 1 : 2000 și 1 : 500. Injecțiile se vor practica cu ace fine, cu vârf scurt în pielea regiunii deltoidiene, doza fiind 1 picătură. Se începe cu diluția cea mai mare, se vor repeta tot la trei zile până la diluția de 1 : 500, dacă tratamentul e bine suportat. O cură va consta din 10 injecții și va putea fi reluată dacă e nevoie, după o pauză de câteva săptămâni sau luni.

José S. Covisa, injectează 0,1 cmc apoi 0,2 cmc din diluția de 1 : 100.000 de ATK, trecând apoi la 0,1 și 0,2 cmc din diluția de 1 : 50.000 — 1 : 25.000 — 1 : 10.000, 1 : 5000 până la la 1 : 25, repetând injecțiile zilnic. Reacțiunile dăunătoare sunt evitate prin începerea cu diluții extreme și mărirea progresivă a dozelor. După autor, aceasta metodă de tratament ar da rezultate bune și în ceea ce privește ridicarea strării generale.

Metoda lui Ponndorf; în 1914 Ponndorf a recomandat o metodă care tinde să exploateze într-o măsură cât mai largă funcțiunea pielii în elaborarea anticorpilor. Deși metode asemănătoare au fost imaginate și de Marangliano și Pöpelmann (1910), metoda lui Ponndorf a cucerit mai repede terenul, datorită probabil faptului, că s'a bucurat de o aplicație mai largă. Ponndorf introduce după o prealabilă desinfecție a pielii cu alcool, prin scarificări superficiale, ușor sângerânde, două vaccinuri în piele: vaccinul A și B. Vaccinul A, este o tuberculină cu mult mai puternică decât Alt-tuberculina obișnuită, preparată după anumite reguli. Vaccinul B conține afară de componenții vaccinului A, o serie de alți germeni ca : streptococi, stafilo-coci, pneumococi și bacilul influenței a lui Pfeiffer. Acest vaccin ar fi indicat în acele cazuri, în cari există și o infecție asociată, suprapusă terenului tuberculos (erizipel). Böhme a recomandat încă și un vaccin C, care conține în plus și bacili tuberculoși vii, dar avirulenți. Pentru tuberculozele cutanate, vaccinul B și C nu prezintă un interes

deosebit. Volk recomandă o determinare prealabilă a reactivității individuale față de vaccinul lui Ponndorf, aplicând o picătură de vaccin pe o suprafață de piele de 1 cm. scarificată. Dozele se vor urmări atât prin mărirea suprafeții scarificate, cât și prin creșterea numărului picăturilor de vaccin introdus. Reacția se consideră negativă, când în decurs de 2—5 zile, nu se prezintă reacțiuni locale. În caz de reacție mijlocie, se prezintă o congestie și edem după 24—48 ore. Reacția puternică se va trăda printr'o necroză locală, ce se vindecă în 3—4 săptămâni. Primele două vaccinări se vor face la intervale de 8—14 zile, a treia la 3—4 săptămâni, cele următoare la 3—4 luni. Repetarea seriilor se face după 2—3—6 luni.

Ponndorf e foarte mulțumit de rezultatele metodei sale, atât în tuberculozele pielii cât și în cele ale mucoaselor.

L. M. Pautrier, preferă utilizarea tuberculinei C. L. Poulenc, care permite un dosaj cum nu se poate mai precis și progresiv. Prin aceasta gradație progresivă, se poate evita orice reacțiune termică locală sau generală. Primele doze, (0,1 cmc. din diluța de 1 : 100000—1 : 70000), se vor repeta de două ori pe săptămână. Când se ajunge la doza de 1 mg., intervalele vor fi de 10—12 zile. Pautrier mai utilizează în anumite cazuri tuberculina nu numai sub forma de injecții ci chiar ca aplicațiuni externe locale, sub formă de pomadă, în excipient de lanolină-vaselină 5—10%. Pomada aplicată rămâne pe loc timp de 24 de ore. Când lupusul e foarte întins, se preferă a diviza suprafața atinsă în 2—3 părți, cari se vor trata succesiv pentru a evita reacțiunile locale prea întense. După aplicarea pomezii de tuberculină, se produce o reacțiune locală intensă; lupusul tratat se roșește, se tumefiază, devine edematos, câteodată apar și mici ulcerațiuni la suprafață. Eventuala iritație locală se va calma prin aplicarea unei paste de zinc. Reacția locală dispăre după 6—8 zile, după care se poate constata o regresivitate evidentă și chiar o aparență cicatricială a leziunilor lupice.

Tuberculomucina lui Weleminsky, se prepară dintr'o specie selecționată de bacili Koch, obținută după o cultură de 9—18 luni pe bulion, și conține numai produsele metabolice ale bacilului din bulion. Volk definește în compoziția ei, o mucină, adică o albumină combinată cu un hidrat de carbon. Toxicitatea acestui preparat e foarte mică, dar în acelaș timp nici acțiunea ei terapeutică nu este intensă. Are acțiune terapeu-

tică mai exprimată în tuberculide. Hayer o consideră efectivă și în tuberculoza pulmonară.

S'a imaginat de către diferiți autori utilizarea tuberculinei în tuberculozele cutanate într'un mod, care să permită realizarea unor reacțiuni locale puternice, fără să se provoace în acelaș timp și reacțiuni generale dăunătoare. Aceasta e posibil numai dacă se introduce tuberculina în focarul bolii. Primele cercetări ale lui Blaschko și Unna în acest sens n'au dat rezultate satisfăcătoare. Cercetările au fost noi preluate de Wolff-Eissner, care a demonstrat, că reacția Pirquet, executată la nivelul focarului bolnav, e cum mult mai intensă, ca într'o piele sănătoasă. Plecând de aceste constatări, Strassberg încearcă prin infiltrare perifocală cu tuberculina diluată realizarea unei involuții a focarului. Involuția astfel obținută, este remarcabilă, rareori se obține chiar și o vindecare completă. Desavantajele metodei constau în durerile locale intense, precum și în reacțiuni cari, nu se limitează întotdeauna la locul injecției, ci au de multeori răsunset și asupra focarelor interne.

Wolffsohn obține rezultate foarte bune prin acelaș procedeu în unele tuberculoze chirurgicale, ca limfome, epididimita etc. precum și în tuberculoza cutanată.

Natural, că nu orice tuberculoză cutanată e susceptibilă de a da aceste reacții locale. Afară de tuberculina, mai există și alte mijloace terapeutice specifice :

Antigenul metilic al lui Nègre și Bocquet, pare a fi activ îndeosebi în formele ulceroase și vegetante. Acest antigen este un extract metilic al bacilului Koch. Se injectează în regiunea deltoidiană în doze progresiv crescânde de 0,25, 0,50, 0,75, 1,0, 2,0 cmc. de antigen diluat, apoi aceleași doze crescânde de antigen pur. Injecțiunile se repetă de două ori pe săptămână. Tratamentul e bine tolerat, nefiind reacții locale intense.

Vaccinul lui Vaudremer, se obține cultivând bacilii tuberculoși pe medii sărace, care nu le dau posibilitatea de a-și forma tuberculina și își pierd în acelaș timp și acidorezistența. Bacilii astfel obținuți sunt omorâți prin căldură. Rezultatele afirmativ mulțumitoare, obținute în tratamentul tuberculozei cutanate, sunt contestate de Darier și Pautrier, cari îl consideră ineficace.

Iliescu și Longhin au obținut rezultate incurajatoare, tratând câteva cazuri de lupus cu endotoxina bacilului B. C. G.

Allergina lui Jousset obținută prin o serie de ope-

rațiuni din culturi virulente de bacili Koch; se injectează 0,25 apoi 0,50 cmc. la intervale de 8—10 zile. L. M. Pautrier e încântat de rezultatele acestei metode.

După expunerea diferitelor procedee de tratament specific, ne rămâne să ne pronunțăm în ce măsură poate fi utilizată tuberculina în tratamentul tuberculozei cutanate. Fiecare autor își laudă propria sa metodă, dar de adevărate *vindecări definitive numai prin tratament specific* în realitate nu se poate vorbi. Tratamentul specific va da rezultate bune numai dacă se asociază cu alte metode de tratament. Tuberculinoterapia asociată cu auroterapia ne oferă rezultate bune îndeosebi în tuberculide, rezultate bune se mai pot obține și prin asocierea tuberculino-terapiei cu arseno-benzene, bismut, mercur etc.

„Foarte utilă în majoritatea tuberculidelor, tuberculina rămâne utilă în unele tuberculoze cutanate, în lupus îndeosebi ca adjuvant al tratamentelor fizice și chimice.“ (Nicolas Gate).

INDICAȚIILE ȘI CONTRAINDICAȚIILE TUBERCULINOTERAPIEI.

Tuberculinoterapia este indicată în toate tuberculozele cutanate și îndeosebi în tuberculide.

Este contraindicată administrarea tuberculinei în caz de coexistența unei tuberculoze pulmonare active, îndeosebi după hemoptizii, în boli grave, însoțite de febră înaltă, în bolile cardiace și renale și în toate stările anergice.

COMPLICAȚIILE TUBERCULINOTERAPIEI.

După administrarea tuberculinei pot apare o întreagă serie de turburări uneori ușoare și trecătoare, altele intense și de lungă durată. Printre turburările generale ușoare, amintim urcarea temperaturii, pe o durată mai mult sau mai puțin lungă, însoțită de cefalee, astenie, oboseală, fenomene ce ne vor obliga a mări dozele cu foarte multă prudență. Reacțiuni mai grave pot surveni după doze prea mari de tuberculină și constau în hemoragii din focarul tuberculos, iar în caz de coexistență cu o tuberculoză pulmonară activă, pot surveni chiar hemoptizii grave. Din partea

aparaturii digestive apar turburări gastro-intestinale, grețuri, vărsături, intovărășite de icter, scădere a presiunii sangvine și collaps, scăderea rapidă a greutateii urmată de exitus.

Reacțiunile locale merg adeseori paralel cu cele generale. Astfel se poate constata mai rareori o extindere a focarelor cutanate, îndeosebi în formele mai întinse și nu prea vechi. Din partea pielii, mai pot surveni exanteme tuberculinice, maculoase, morbilli-, sau scarlatiniforme, cu apariția unor micropapule perifoliculare și o descvamație fină furfuracee, imitând întru toate un lichen scrofulos. Exantemul poate fi generalizat sau localizat și în acest caz e simetric.

Unii autori mai semnaleză erupțiuni papulo-eritematoase, urticariforme chiar dermatite generalizate. Hocke descrie cazuri de herpes zoster, purpură, polinevrită, șoc anafilactic după tuberculino-terapie. Naegeli semnaleză apariția unui lupus, iar Nadel, un infiltrat tuberculidiform la locul injecției cu tuberculină.

După injecții cu bacili tuberculoși omorâți (vaccinuri), se descriu așa numite tuberculoze de reacție („Reaktionstuberkuloze“ R. Volk).

Printre aceste cazuri de tuberculoze de reacție se enumeră câteva scrofulodermii și lupusuri vulgare.

Turburările generale ușoare pot surveni chiar și după intra-dermo-, sau culireacții; complicațiile grave sunt de cele mai multe ori urmarea unor supradozări a tuberculinei în decursul unui tratament specific. Pentru o cât mai conștiincioasă supraveghiere a bolnavului tuberculinizat, se recomandă aplicarea tuberculino-terapiei numai în spitale.

B) TRATAMENTUL LOCAL.

Acest tratament va avea de scop distrugerea țesutului lupic și substituirea lui printr'un țesut cicatricial. Metodele de cari dispunem sunt următoarele:

1. Metode chirurgicale.

Exereza focarului lupic constituie cea mai radicală intervenție cu condiția să fie îndepărtat și teritoriul de piele suspect, dinprejurul focarului, care prezintă manifestări morbide încă invizibile, cari vor fi responsabile de eventualele recidive. Pentru

a delimita teritoriul de piele ce va trebui îndepărtat, Pauterier injectează tuberculină cu câteva zile înainte intervenției chiar în focar. Zona eritematoasă consecutivă va indica teritoriul suspect, ce va trebui excizat.

Curetajul se face numai sub anestezia locală sau generală, și va îndepărta întreg țesutul morbid. Curetajul poate fi completat de o cauterizare locală, fizică sau chimică. Nu poate fi aplicat în lupusul feții din cauza cicatricelor inestetice.

Scarificațiile executate cu sacrificatorul lui E. Vidal, dau rezultate bune, deosebi în formele ulcerose vegetante și fagedenice ale regiunilor, unde urmărim obținerea unei cicatrizări estetice. În urma scarificărilor făcute până în derm, țesutul lupic se va transforma într'un țesut cicatricial.

2. Agenții fizici.

Galvanocauterizarea preconizată de Besnier e o metodă sclerogenă și nu atât de distructivă. Condiția esențială a galvanocauterizării este aplicarea până în profunzimea țesutului lupic, altfel e ineficace.

Diatermocoagularea va trebui să îndeplinească condițiunile galvanocauterizării. E o metodă mai mult distructivă decât sclerogenă. Coagularea va trebui să intereseze toată suprafața leziunii și să acționeze într'o profunzime suficientă, procedeu prin care se obține obliterarea vaselor pielii, și împiedecarea diseminării infecției în pielea din jur. Cicatricea este mai puțin inestetică decât după galvanocauterizare.

Fototerapia preconizată de Finsen, constituie una din cele mai bune metode de tratament al lupusului tuberculos. Recere însă instalații speciale și costisitoare. Fototerapia se bazează pe acțiunea bactericidă a luminii și pe iritația provocată de razele chimice ale spectrului: albastru, violet și ultraviolet. Tratamentul durează timp îndelungat: 6 luni — 1 an de tratament zilnic.

Helioterapia și razele ultraviolete, sub forma de iradiații generale și locale, constituie o metodă adjuvantă foarte prețioasă cu condiția să fie aplicată cu prudență.

Radioterapia se aplică numai excepțional în tuberculoza cutanată: în formele vegetante papilomatoase precum și în lupusul ulcerat, având o acțiune decongestionantă și epidermizantă.

Radiumterapia nu prezintă nici o indicație în tratamentul tuberculozelor cutanate.

Crioterapia cu zăpadă carbonică, foarte utilă în tratamentul lupusului eritematos, nu poate fi aplicată în lupusul tuberculos.

C) CHIMIOTERAPIA LOCALĂ.

a) **Medicamente caustice.** Medicamentele caustice se pot utiliza ca adjuvante ale altor metode și asociate cu curetajul. Școala germană preferă *acidul pirogalic* sub formă de pomadă de 10—20% asociată cu acidul salicilic. Acidul pirogalic e considerat ca un caustic electiv al țesutului tuberculos. *Acidul lactic* în soluție de 50% în glicerină se aplică în forme ulcerose. *Acidul fenic* în soluție saturată glicerinată se recomandă în cauterizarea lupusului eritematos. *Clorura de zinc*, se utilizează sub forma de creionaj sau înglobat în paste. *Tinctura de iod*, servește la badijonarea leziunilor după cauterizarea chimică sau fizică. Nitratul de argint, acidul cromic, creozotul nu se mai utilizează.

b) *Oleurile*, Untura de pește a fost recomandată pentru pansamentul unor tuberculoze cutanate și tuberculide și sub formă de fricțiuni locale în lichenul scrofulos.

c) S'au mai utilizat injecțiunile în țesutul tuberculos cu vaselină iodoformată 1%, glicerină iodată, naftol camforat, eter iodoformat 5%, dar au fost părăsite. Mai recent, se aplică cu succes Rubrophenul sub forma de pomadă de 5%, combinat cu administrarea acestui preparat sub forma de injecții intravenoase și tablete.

CAZURI CLINICE.

1. *P. A.* 12 ani. Diagnosticul: scrofulodermie, lichen scrofulos spina ventosa, caries osos. I se face tratament tonic (gadil W., Syr feriiodat) apoi helioterapie, raze ultraviolele. Local: puncții, curetaj, cauterizări, pansamente. Primește Tuberculomucină total 7 injecții la intervale de 6—7 zile. (0,0005—0,002 gr.) După fiecare injecție face o hipertermie de 37,5—38,0°, cu reacții locale și în focar, în interval bolnavul fiind afebril. După primele injecții leziunile cutanate au luat un caracter mai inflamator. După terminarea seriei, leziunile au regresat însă foarte mult. Continuând tratamentul local cu R. Röntgen, cauterizări și pansamente, părăsește clinica după 5 luni de tratament, aproape vindecată.

2. *L. E.* 17 ani. Dg.: Lupus vulgar tumid diseminat al feții și regiunii fesiere. Se începe tratamentul tonic obișnuit (preparate arsenicale) și tratamentul specific cu A. T. K. primind total 8 injecții (de la 0,00001—0,00025 gr.) prezentând reacție numai la injecția III-a și V-a. Local a fost tratată prin electro-cauterizări, criocauterizări, raclaj + acid pirogalic, R. Röntgen. După cicatrizare nu se observă noi lupome. Revine după un an cu noi leziuni la periferia celor vechi, cicatrizate. După un tratament identic primind două serii de A. T. K. părăsește clinica după 6 luni, cu leziunile vindecate.

3. *I. P.* 24 de ani. Dg.: Lupus vulgar plan al feței nasului, mucoasei nasale, scrofulodermie. I se face tratamentul local și general nespecific obișnuit timp de 3 luni, fără să observăm ameliorare remarcabilă. Pe lângă acelaș tratament general și local i se administrează apoi și tuberculină A. T. K. primind total 23 injecții. (0,0005—0,05) După majoritatea injecțiilor prezintă reacții generale și locale ușoare, mai intense în focar. Tratamentul local mult mai eficace cu tratament specific, Părăsește clinica după un an de tratament. După 2 ani revine cu alte leziuni noi, când i se face paralel cu un tratament general și local, tuberculino-terapie după metoda Ponndorf („A”) local scalificări și acid piro-

galic. Vindecarea leziunilor e mai rapidă decât după primul tratament. Părăsește clinica după 4 luni și jumătate foarte mult ameliorat.

4. *D. F.* de 27 ani. Dg. Lupus vulgar al feții și al mucoasei nazale. Urmează tratament general tonic și specific cu A. T. K. primind 6 injecții (0,0001—0,00006 gr.). După A. T. K. face reacții termice de 37,8—38,0°. Dureri la nivelul focarului. Local urmează fototerapie cu Finsen, Röntgen, scarificări și cauterizări părăsește clinica după 3 luni aproape vindecat.

5. *B. I.* 24 ani. Dg. Tbc. verucoasă. R. Pirquet intens pozitivă. Tratamentul general obișnuit și tuberculinoterapie cu A. T. K. total 18 injecții (0,00001—0,00010 gr.) la intervale de 7—8 zile. Nu face reacții locale nici generale. Local curetaj și acid-pirogalic. Părăsește clinica după 2 luni, foarte puțin ameliorat

6. *B. N.* 22 ds ani. Dg. Lupus eritematos. Local cauterizări cu acid fenic. Tratamentul general: Arsenicale, calciu și tuberculină. Reacționează puternic la tuberculino-terapie cu temperatură 38,5, congestia intensă a focarului eritematos. Cu toată extinderea mare a leziunilor, după 4 luni de tratament, părăsește clinica foarte mult ameliorată.

7. *C. M.* 31 ani. Dg. Lupus vulgar. Local scarificații, ac, pirogal. General: auroterapie + Tuberculomucină (total 7 injecții). În urma acestui tratament din urmă leziunile cutanate rămân nemodificate. După 3.5 luni tratament părăsește clinica neameliorat.

8. *D. C.* 14 ani. Lupus vulgar. Primește numai tratament general nespecific. Local scarificări + ac. pirogalic, fototerapie și Röntgen. După 4 luni pleacă din clinică ameliorat.

9. *C. A.* 21 ani. Dg. Lupus vulgar. Tratament general cu arsenic și Tuberculomucină, după care nu face reacții locale, generale și nici în focar. Local curetaj și cauterizare, Finsen, Röntgen, După 11 luni de tratament ese din clinică ameliorat.

10. *M. A. H.* 37 de ani. Dg. Lupus vulgar al feței T. B. C. pulmonar. Urmează auroterapie combinată cu injecții de cacodilat de sodiu și tratament specific după metoda lui Ponndorf, după care face reacții intense locale și în focar. Local scarificări, plus acid piro-galic, leziunile se vindecă foarte încet. Asociând tratamentul și Finsen, Röntgen, leziunile regresează și după 4 luni de tratament bolnavul pleacă foarte mult ameliorat.

CAZURI DE TBC. CUTANATĂ DIN ANII 1923—1926
TRATATE CU TUBERCULINĂ.

DIAGNOSTIC:	No. Bolnavi- vilor trat. cu tuberculină	Rezultatul tratamentului:					
		Vindecați		Ameliorați		Nevindecați	
		No. total	%	No. total	%	No. total	%
Lupus vulgar	73	6	8.21	55	75.34	12	16.41
Lup. eritematos	12	3	25.00	8	66.66	1	8.33
Scrofulodermie	18	6	33.00	11	61.11	1	5.55
Tuberculide papulonecrotice	5	3	50.00	3	40.00	—	—
Tbc. verucoasă	3	—	—	3	66.66	1	33.33
TOTAL:	111	18	16.21	78	70.27	15	13.51

CAZURI DE TBC. CUTANATA DIN ANII 1923—1926
TRATATE FĂRĂ TUBERCULINĂ.

DIAGNOSTIC:	No. Bolnavi- vilor tratați fără tuber- culină	Rezultatul tratamentului					
		Vindecați		Ameliorați		Nevindecați	
		No. total	%	No. total	%	No. total	%
Lupus vulgar	35	2	5.71	21	60.00	12	34.28
Lup. eritematos	14	2	14.28	7	50.00	5	35.71
Scrofulodermie	17	4	23.52	8	47.05	5	29.41
Tuberculide papulonecrotice	4	1	25.00	1	25.00	2	50.00
Tbc. verucoasă	—	—	—	—	—	—	—
TOTAL:	70	9	12.85	37	52.00	24	34.28

Concluziuni.

1. Tuberculozele cutanate fiind boli generale. tratamentul general va fi pe primul plan și va tinde la ridicarea rezistenței organismului față de infecție.

2. Tratamentul local va fi pe al doilea plan, el va urmări distrugerea țesutului tuberculos.

3. Din statisticele bolnavilor tratați în Clinica Dermatologică din Cluj, reiese că, asocierea tratamentului nespecific cu tuberculino-terapia dă rezultate mai bune decât în lipsa tuberculino-terapiei.

4. Tuberculino-terapia poate fi aplicată în toate tuberculozele cutanate, îndeosebi în tuberculide, unde efectul terapeutic e mai mare, ca un bun adjuvant al tratamentelor fizice și chimice.

Văzută și bună de imprimat.

Decanul Facultății :
ss.) Prof. Dr. I. DRĂGOIU.

Președintele Tezei :
(ss.) Prof. Dr. C. TĂTARU.

Bibliografie.

1. *Artz—Ziehler*: Haut- u. Geschlechtskrankheiten. Berlin 1934.
2. *Bezançon—Philibert*: Societé d'Etude scientifique sur la tbc. 1914.
3. *Brauer L.*: Beiträge zur Klinik der Tbk. und spezifischen Tbk.-Forschung.
4. *Cimoca V.*: Terapeutica boalelor de piele. Formular terapeutic. Cluj, 1934.
5. *Darier I.*: Précis de Dermatologie. Ed. Masson Paris, 1909.
6. *Darier, Sabourraud, Gougerot, Sézary, Pautrier, etc.* Nouvelle pratique dermatologique. Ed. Massou. Paris, 1936.
7. *Fontés*: L'Ultravirus tuberculeux. Ed. Masson. Paris, 1932.
8. *J. Jadassohn*: Handbuch der Haut- u. Geschlechtskrankheiten. Ver. I. Springer. Berlin, 1931.
9. *J. Jadassohn*: Dermatologie. Verl. Weidmann. Wien-Bern. 1936.
10. *Lewandowsky*: Die Tuberkuloze der Haut. Verl. I. Springer Berlin, 1936.
11. *Nicolas—Gaté*: Tuberculose cutanée et Tuberculides. Ed. Doin. Paris, 1934.
12. *Tălaru C.*: Notițe după cursul de Clinică Dermatologică. 1938.