

# LIMFOGRANULOMATOZA INGHINALĂ SUBACUTĂ

Frecvența ei și valoarea diagnostică a reacției Frei



TEZĂ

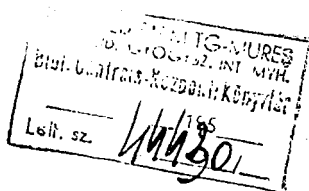
PENTRU

DOCTORAT ÎN MEDICINĂ ȘI CHIRURGIE

PREZENTATĂ ȘI SUSȚINUTĂ ÎN ZIUA DE 30. XI 1938

DE

**LAZĂR C. MIRCEA**



24 MAY 1938

**Decan : Domnul Prof. Dr M. Sturza**

**Profesori :**

Clinica stomatologică . . . . .	Dl. Prof. Dr. <i>Aleman I.</i>
Microbiologia . . . . .	” ” ” <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>
Semiologia medicală . . . . .	” ” ” <i>Goia I.</i>
Clinica ginecologică și obstetricală . . . . .	” ” ” <i>Grigoriu C.</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>Agr. Zolog M.</i>
Anatomia descriptivă și topografică . . . . .	” ” ” <i>Negru D.</i>
Clinica chirurgicală . . . . .	” ” ” <i>Papilian V.</i>
Medicina operatorie . . . . .	” ” ” } <i>Pop A.</i>
Clinica infantilă . . . . .	” ” ” } <i>Popovici Gh.</i>
Farmacologia și farmacognozia (Supl.) . . . . .	” ” ” } <i>Popovici Gh.</i>
Chimia . . . . .	” ” ” } <i>Secăreanu Șt.</i>
Balneologia . . . . .	” ” ” } <i>Sturza M.</i>
Clinica dermato-venerică . . . . .	” ” ” } <i>Tătaru C.</i>
Clinica urologică . . . . .	” ” ” } <i>Teposu E.</i>
Clinica psihiatrică . . . . .	” ” ” } <i>Urechia C.</i>
Anatomia patologică . . . . .	” ” ” } <i>Vasiliiu T.</i>
Fizica medicală . . . . .	Dl. Conf. Dr. <i>Bărbulescu N.</i>

**Juriul de promoție :**

Președinte: *Prof. Dr. C. Tătaru*

Membrii:	}	Dl. Prof. Dr. <i>I. Hațieganu</i>
		” ” ” <i>Gh. Popovici</i>
		” ” ” <i>E. Teposu</i>
		” ” ” <i>Gh. Buzoianu</i>

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

## INTRODUCERE

Linfogranulomatoza inghinală subacută este o afecțiune de obicei de origine sexuală și este considerată ca a 4-a boală venerică.

Primele cercetări în legătură cu ea au fost făcute pe la începutul secolului al XIX-lea de către Hunter și William Wallace cari remarcă existența unei varietăți de adenită inghinală net distinctă din punct de vedere clinic și anatomic de celelalte adenite a căror natură era deja stabilită.

Ea a fost descrisă sub diferite numiri, potrivit concepției mai mult sau mai puțin juste pe care și-au făcut-o diferiți autori. Astfel Trousseau o numește „o oafecare formă de adenie“ Velpeau și Chassaignac „adenita cu supurație intraganglionară“, Nélaton și Hardy „adenită subacută simplă cu focare purulente intraganglionare“, Lejars „bubonul strumos al regiunii inghinale“, Jouet apoi Guerin „bubonul climatic sau climateric al țărilor calde“ și alții, fără ca vreunul să indice specificitatea sau să remarce originea venerică, până ce în anul 1913, Nicolas, Favre și Durand o descriu ca o boală autonomă, infecțioasă, specifică, cu caractere clinice, evolutive, anatomo-patologice și etiologice bine distincte numind-o „*limfogranulomatoză inghinală subacută cu focare purulente multiple intraganglionare de origine genitală și venerică*“.

Dela această dată cercetările înmulțindu-se, amintim ca mai importante pe ale lui Ravaut, Boulin, Rabeau, Teissier, Gastinel, Reilly, Bory, Clément Simon, Carnot, Froment, etc.

În anul 1922 (înându-se Congresul de Dermatologie la Paris, limfogranulomatoza inghinală subacută și-a luat definitiv locul în cadrul nosografic, primind numele de *boala lui Nicolas și Favre*, după acești cercetători.

Hellerström și Wassen în 1930. au arătat că prin inoculare intracerebrală a sucului ganglionar limfogranulomatos la maimuță, se obține o encefalită și nevraxită specifică. Acest fapt capital al inoculabilității limfogranulomatozei inghinale subacute în creierul maimuței a fost verificat de cercetările lui Levaditi, Lépine, Ravaut și Schoen cari au putut să realizeze chiar o boală experimentală tipică la un paralytic general prin inocularea sub-prepuțială a virusului trecut prin 12 pasagii pe maimuță.

Importanța cunoașterii ei este cu atât mai mare, cu cât în ultimul timp se constată o frecvență mărită a boalei mai ales la noi în țară.



## FRECVENȚA

Linfogranulomatoza inghinală subacută este o boală răspândită pe întreaga suprafață a globului dar mai ales este frecventă în țările calde din regiunea tropicală și sub-tropicală: coasta Zanzibarului, Madagăscarului, Uganda, coasta occidentală a Africei, Egipt, Ceylan, Indii, Tonkin, insulele Caroline, Sandwisch, Filipine, Bornco, Java, etc., unde boala era cunoscută sub numele de „*bubon climatic*“.

Numeroși autori ca Fischl, Kleberg, etc. consideră că regiunile tropicale au fost leagănul limfogranulomatozei inghinale subacute, de unde prin intermediul navigatorilor a fost transportată în marile porturi ale continentului nostru. S'au observat veritabile epidemii, ca cea studiată de Rost pe vasul școală german Freya etc.

În marina germană Ruge a putut înregistra între anii 1850 și 1932 peste 2000 de cazuri de „*buboane climatice*“, iar morbiditatea pentru marinarii rămași în colonii era de 10—15%. Din cei 105 bolnavi studiați de Ruge junior la Institutul naval pentru studiul boalelor tropicale din Hamburg, între anii 1925 și 1929 aproape 94% au contractat boala în țările calde, în deosebi în Indiile Olandeze. Importată pe continentul nostru, limfogranulomatoza inghinală subacută a păstrat multă vreme caracterul unei boale sporadice până în timpul războiului mondial, când ea a început să ia o dezvoltare cu adevărat epidemică. Dar studii precise privind epidemiologia acestei boale nu s'au putut reuni decât după memorabilele lucrări ale școlii lionizeze și mai ales după descoperirea intradermoreacției Frei, care a dat o bază sigură diagnosticului și a permis în același timp cunoașterea formelor clinice încă ignorate până atunci.

Prima lucrare importantă asupra frecvenței acestei boale o datorăm lui Hellerström, care în urma unei anchete internațio-

nale întreprinsă în anul 1932 a putut totaliza după răspunsurile primite dela 150 de Clinici Dermato-Venerice, un număr de 1851 cazuri de limfogramulomatoză inghinală subacută.

Astfel s'au raportat:

In Suedia	între anii 1927—1932	132 cazuri
	„ „ 1932—1934	42 „
	„ „ 1934—1936	50 „
In Norvegia	„ „ 1924—1934	10 „
„ Danemarca	„ „ 1928—1932	35 „
„ Finlanda	„ „ 1929—1932	100 „
	(numai la Helsingfors)	
„ Germania		
Berlin	„ „ 1929—1934	200 „
Breslau	„ „ 1925—1930	100 „
In Franța:		
Paris (Spit. St. Louis)	între anii 1927—1932	119 „
„ (, Cochin)	între anii 1934—1935	24 „
In Coloniile Franceze:		
„ Mananjary	între anii 1924—1934	20 „
„ Diego	„ „ 1933—1935	44 „
„ Indochina	„ „ 1935—1936	58 „
„ Martinica	în anul 1935	12 „
In Spania		
„ Serbia (Belgrad)	„ „ 1927—1932	179 „
„ România:		
București	în anul 1930 . . .	10 „
	„ „ 1931 . . .	67 „
	„ „ 1932 . . .	98 „
	„ „ 1933 . . .	281 „
	„ „ 1934 . . .	177 „
Cluj (Clin. Der. Ven.)	între anii 1925—1937	115 „

În ce privește țara noastră nu este stabilită precis data apariției boalei dar cei mai mulți autori sunt de părere că ea ar dăinui de aproximativ 30—40 de ani, timp de când sunt semna-

late diversele adenite al căror tablou clinic se suprapune perfect celui astăzi precizat ca limfogranulomatoză inghinală subacută.

De altfel de când se practică reacția Frei s'a putut constata adeseori rezultate pozitive fără justificare momentenă și cari n'ar fi decât mărturia unor buboane avute înainte cu 10—20 ani.

„Dar boala a început să se înmulțească în România numai de prin anul 1922. Din acest an ea a urmat un mers lent progresiv până în anul 1931 când face o săritură bruscă și sfârșește prin a lua un adevărat caracter pandemic, atingând astăzi proporții care depășesc cu mult pe cele observate în alte părți”. (Prof. S. Nicolau).

După statisticele prof. Nicolau și datele obținute dela celelalte servicii din București, s'au putut totaliza numai în acest oraș pentru intervalul cuprins între Ianuarie 1931 și Septembrie 1934 un număr de 1190 bolnavi atinși de limfogranulomatoză inghinală subacută dintre cari 965 bărbați și 225 femei.

La Cluj anchetând cazurile ce s'au prezentat la Clinica Dermato-Venerică de sub conducerea D-lui Prof. Dr C. Tătaru, între anii 1925—1937 constatăm că dintr'un total de 58.904 de bolnavi examinați au fost descoperite 115 cazuri de limfogranulomatoză inghinală subacută dintre care 104 bărbați și 11 femei, ceea ce reprezintă un procent destul de redus.

Dăm mai jos un tablou comparativ față de celelalte boli venerice.

Boala	Nr. bolnavilor	Proportia la 1000 bolnavi exam.	Proportia la 100 bolnavi venerici
sifilis . . . . .	4681	79,4‰	34%
șanceru moale . . . . .	2868	48,6‰	20,8%
blenoragie . . . . .	6076	103,1‰	44,2%
limf. ingh. subac.	115	1,9‰	0,83%

Vedem că atât față de numărul total al bolnavilor examinați în clinică cât și față de numărul total al bolnavilor de boli venerice, deoarece considerăm limfogranulomatoza inghinală subacută ca a 4-a boală venerică — că frecvența ei este relativ scăzută.

cazuri cu elefantiaza scrotului, 2 cazuri cu eritem polimorf și eritem nodos și un caz de fistulă recto-vaginală.

\* \* \*

După localizare distingem 4 grupe:

Prima grupă cuprinde bolnavii cu tumefierea ganglionilor din plica inghinală stângă în număr de 40 adică 34,7 la sută.

A doua grupă cuprinde bolnavii cu tumefierea ganglionilor din plica inghinală dreaptă în număr de 32 adică 27,8 la sută.

A treia grupă cuprinde bolnavii cu tumefierea bilaterală a ganglionilor în număr de 27 adică 23,4 la sută.

A patra grupă cuprinde 16 cazuri, adică 13,9 la sută, cu alte localizări.

Toate aceste date comparate atât cu cele din alte țări cât și cu cele publicate la noi până în prezent ne permit să afirmăm, — mai ales că putem considera situația dela Clinica Dermato-Venerică din Cluj ca reprezentativă pentru Ardeal, — că frecvența limfogranulomatozei inghinale subacute în această provincie este relativ scăzută și că se apropie mai mult de cea a țărilor apusene decât de situația generală a țării.

Remarcăm totuși urcarea simțitoare survenită cu începere din anul 1930—1931 și care pare să se mențină constantă, aceasta datorindu-se legăturilor intense dintre capitala țării și capitala provinciei ardelen.

## NOȚIUNI GENERALE

Limfogranulomatoza inghinală subacută este o boală infecțioasă, specifică, de origine sexuală, caracterizată printr'o adeuită subacută supurată a ganglionilor inghinali cu o periadenită extensibilă și cu focare multiple.

Agentul patogen este încă necunoscut, aparține probabil grupului de virus filtrant.

Calea de infecție poate să fie directă sau indirectă. Cea directă se face în majoritatea cazurilor pe cale de raporturi sexuale normale. Se cunosc și cazuri mai toate referitoare la medic în cari infecția a fost realizată prin înșepătura în cursul unei intervenții chirurgicale.



În ceea ce privește incubanța nu toți autorii sunt de aceeași părere. După Nicolas și Favre ea ar fi de 10—25 de zile, după Hellerström, Müller și Justi de 10—30 zile, după Cassone de 10—35 de zile, după Montot de 6—8 săptămâni și de 3 luni după Pautrier, Glasser și Lanzenberg. Incubația poate fi considerată în general de 1 lună.

La punctul de pătrundere al virusului care de obicei e la nivelul organelor genitale la bărbat șanțul balano-prepușial, frenul, glandul și prepușul, iar la femeie fața internă a buzelor, se dezvoltă un șancru limfogradulomatos care se prezintă sub forma unei leziuni mici, rotundă, indolentă, de mărimea unui bob de mei sau de linte (*micro-șancru*) de tip erosiv, cu fundul plan sau ușor escavat, cupuliform, de culoare roșietică și curat sau acoperit cu un depozit cenușiu subțire. Marginile nedeslipite și de obicei pe acelaș plan cu pielea pot fi uneori ușor ridicate desenând un fin chenar la periferia leziunii. El dispăre de obicei, vindecându-se după 5—10—15 zile fără să lase nici o urmă sau cel mult o cicatrice superficială care trebuie călătită cu multă atenție pentru a fi găsită.

Secțiunea lui arată o ulceranție superficială plană cu epidermul dispărut complet iar epidermul sănătos din jur se termină brusc la periferia ulceranției. Suprafața ulceranției e formată de o masă de celule plate paralele cu planul pielei, dispuse într'unul sau mai multe straturi de origine conjunctivă. Dermul e invadat de o infiltrație celulară densă, formată din celulele limfoide, plasmazellen tinere și adulte, câteva mastzellen. Numeroase neo-vase dilatate și pline cu sânge. Polinuclearele lipsesc, caracter distinctiv de un șancru sau piodermită ulceroasă. În profunzime în mijlocul zonei de infiltrație se observă o mică cavitate lenticulară cu prelungiri neregulate a cărei pereți și conținut se aseamănă foarte mult cu abcesele stelare ganglionare. Se diferențiază de herpes, șancru moale, sifilom primar, piodermite.

Dela nivelul porții de intrare virusul trece prin vasele limfatice în ganglionii regiunii inghinale sau se poate generaliza la ceilalți ganglioni limfatici ai organismului dând bubonul limfogradulomatos. Masa aceasta ganglionară, macroscopic e constituită dintr'un grup de ganglioni fuzionați prin periadenuită.

Unii, cei mai recenți, apar congestionați, roși, iar cei dintr'un stadiu mai avansat prezintă pe suprafața lor roșie o mulțime de puncte albe gălbui. Cei din perioada de stare prezintă mici insule gălbui, ne enucleabile, mici abcese izolate, cari pot să conflueze și deschizându-se unul în altul transformă parenchimul ganglionar într'un veritabil viespar. La incizie conținutul abceselor se vedează, dar de multe ori puroiul vâscos nu se scurge ci face o ridicătură rotundă, albă gălbue la suprafața secțiunii. Nu s'au văzut noduli calcificați.

Microscopic ganglionii prezintă niște gome formate dintr'un nucleu central, degenerativ, înconjurat de o bandă largă epiteloidă conținând celule gigante. Gomele de mică dimensiune se remarcă prin grosimea stratului epiteloid și reducerea nucleilor cazeoși. În gomele de dimensiuni mari centrul granulos e cu mult mai întins. Aceste formațiuni sunt caracteristice și se diferențiază de leziunile ganglionare tuberculoase, șancroase și sifilitice.

După puțin timp elementele celulare leucocitare și polinucleare migrează dealungul marginii epitelioide, invadează puțin câte puțin masa centrală, cazeoasă a gomei și o transformă în abces. Acestea prezintă deobicei contururi neregulate, abcese stelare sau lenticulare. Peretele lor e format de unul sau mai multe straturi de celule epitelioide tipice poligonale sau alungite prezentând 2 sau 3 nuclei, veritabile celule gigante în formație. Parenchimului ganglionului inflammat i se substituie un țesut inflamator a cărui elemente celulare sunt remarcabile prin polimorfismul lor. Găsim mici celule limfoide, mononucleare mijlocii, celule fixe ale țesutului conjunctiv, numeroase plasmazellen tinere și adulte, celule mari mononucleare acidofile, polinucleare neutrofile și eosinofile, celule cu granulațiuni bazofile, celule gigante. Acest polimorfism celular l-a făcut pe Favre să dea poradenitei inghinale numele de limfogramulomatoză.

Altă cale de propagare în afară de cea prin intermediul trunchiurilor limfatice propriu zise, este și calea extra-ganglionară prin intermediul țesutului reticular.

## DEPISTAREA FOCARULUI DE INFECȚIE

O importanță deosebită având în vedere contagiozitatea și modul de transmitere al acestei boale prezintă depistarea focarului de infecție. Numeroase studii s'au făcut pentru a demonstra virulența leziunilor limfogranulomatoase la om atât în ceea ce privește accidentul inițial. (Lohe, Schlosberger și Krummeich) cât și puroiul buboanelor, (Hellerström și Wassen, Levaditi, Ravaut, Lépine și Schoen) anorectita (Ravaut, Levaditi, Lamberg și Cachera) și în fine ulcerul cronic vaginal (Lohe-Koch). Vom căuta să precizăm rolul pe care îl joacă fiecare în parte.

*Șancrul limfogranulomatos* deși este un focar foarte infecțios totuși perioada sa infecțioasă nu e de lungă durată de oarece atât la bărbat cât și la femeie el tinde spre o cicatrizare rapidă. Mai ales contaminările conjugale sunt aproape inevitabile.

*Bubonul limfogranulomatos* nu poate fi considerat ca focar de infecțiune atâta timp cât leziunea este închisă. Totuși din momentul în care se deschide prin secrețiunea sa poate deveni infecțios, fără a prezenta o importanță prea mare căci pe de o parte sediul său paragenital și pe de altă condițiile puțin propice pe care le oferă tegumentul intact inoculării, fac ca acest mod de transmisiune a boalei să fie destul de rar.

*Leziunile ano-rectale* oferă posibilități de contaminare și mai reduse căci în primul rând fiind în funcție de practicile sodomice se limitează la o categorie specială de indivizi și în plus ano-rectilele în scurt timp se însoțesc de leziuni stenozante și dureroase și astfel este imposibilă practicarea unor asemenea raporturi.

*Ulcerul cronic vaginal* prin sediul său vaginal, prin durata sa lungă și prin frecvența sa mare în mediul prostituatelor, este manifestarea clinică ce joacă rolul cel mai important în răspândirea boalei. Totuși se presupune că femeia e capabilă de a găzdui în vaginul său germenii boalei transmitând infecția în absența oricărei manifestări morbide. Intr'adevăr s'au putut observa un număr de bărbați atinși de limfogranulomatoză inghinală subacută fără ca cel mai minuțios examen

să permită descoperirea unei cât de mici leziuni la parteneră. S'au emis diferite ipoteze, printre care aceia că virusul ar putea supraviețui după vindecarea leziunilor timp mai mult sau mai puțin îndelungat în vagin, femeia devenind o adevărată „purtătoare de germeni“. Se crede apoi că datorită cicatrizării leziunii într'un timp foarte scurt, deși femeia în timpul contactului era bolnavă, leziunile au dispărut până în momentul confrunțării. În fine se mai poate admite că virusul limfogranulomatos negăsind la femeie condițiuni prielnice pululațiunii, continuă să trăiască în „stare saprofită“, adică fără a determina nici un fel de leziune vizibilă, totuși capabil să-și reia activitatea în cazul când sunt inoculați pe un alt teren mai propice. Coultts susține chiar, că ar fi reușit să prepare un antigen cu proprietăți specifice, din secrețiunile unei femei infectante, ne reprezentând nici o leziune evidentă.

Un alt izvor de infecțiune despre care se cunosc puține lucruri până în momentul de față este *izvorul bucal*.

Prof. Nicolau amintește 5 observații personale la bărbați bolnavi de limfogranulomatoză inghinală subacută, la cari infecțiunea nu putea recunoaște decât un coit bucal cu prostituatele. De asemenea diferiți autori ca Coultts, Buschke și Curth, Perlstein, au admis posibilitatea localizării bucale a șancrului limfogranulomatos.

Este important să vedem de ce mijloace dispunem pentru punerea în evidență a focarului de infecție. Le putem împărți în clinice, istologice, bacteriologice și biologice. Asupra primelor două nu insistăm acum, cele bacteriologice nu prezintă nici o importanță deoarece examenul direct al puroiului limfogranulomatos nu arată nici un microb, iar culturile sunt întotdeauna sterile. Doar cele biologice prezintă un interes deosebit atât prin ușurința cu care se pot aplica cât și prin precizia lor.

1. *Auto-inocularea* nu dă rezultate, limfogranulomatoza inghinală subacută fiind considerată ca neinoculabilă.

2. *Intradermo-inocularea* dă fenomene locale anafiloage reacției Frei. Pentru Nicolas „produsul inoculat nu e decât antigenul neîncălzit și nesterilizat“.

3. *Hetero-inocularea*. Levaditi a reușit să producă hetero-inocularea la om cu o emulsie cerebrală virulentă simiană.

4. *Hemo-reacția Ravaut*. Injecția intravenoasă a antigenului provoacă o reacție febrilă care nu se produce la indivizii îndemni de limfogramulomatoză inghinală subacută (Hellerström). Hemo-reacția e mai sensibilă ca dermo-reacția (Ravaut, Levaditi și Maisler).

5. *O nouă reacție imunologică* în diagnosticul limfogramulomatozei inghinale subacute a fost preconizată de Reiss care întrebuințează de reactiv serul sanghin rezultat dela bolnavi limfogramulomatoși (Frei pozitiv) în săptămâna 2—3 a bolii. Acest ser la care se mai adaugă acid carbolic 0.5% se păstrează la gheață și injectat intra-dermic a dat reacțiuni identice sau uneori chiar mai pronunțate ca reactivul Frei.

6. Dar una dintre cele mai bune metode de explorare biologică de care dispunem până acum, este *intradermo-reacția Frei*.

## MANIFESTAȚIUNI CLINICE

Prima manifestare clinică a limfogramulomatozei inghinale subacute care atrage atenția bolnavului și a medicului e adenita. Ea este întotdeauna secundară unei leziuni cutante sau mucoase dezvoltată la punctul de pătrundere a virusului limfogramulomatos, cunoscută sub numele de *șancru limfogramulomatos* având ca sediu obișnuit regiunea inghinală. Ca turburare morbidă mai poate fi luată în considerare o balanită sau o uretrită ușoară agonicocică. (Nicolas și Favre).

Debutul de cele mai multe ori *insidios*, fără reacții generale apreciabile se trădează prin mărirea de volum a unui ganglion din grupul supero-intern al plicei inghinale tributar teritoriului limfatic genital, sau mai rar din grupul supero-extern tributar regiunii anale. La palpare acesta ne apare dur, ușor împăstalt, în general indolor. Bolnavul mai prezintă oboseală și o ușoară febrilitate.

Alteori debutul este *acut* cu fenomene generale, frisoane, febra poate atinge chiar 40° cefalee, curbatură, artralgie, câte o dată un veritabil sindrom pseudo-reumatismal infecțios.

Grupuri noi de ganglioni se prind la rândul, lor, apar hipertrofiați, tari și izolați unii de alții putând simula o adeno-

patie sifilitică deoarece pielea regiunii nu este încă modificată în aspectul său.

Apoi procesul întrânganglionar trece dincolo de capsula ganglionară propagându-se la țesutul conjunctiv înconjurător (*periadenită*). Ganglionii își pierd independența lor inițială, se reunesc într'o masă comună constituind un pachet ganglionar. Ei devin datorită procesului de *periadenită*, aderenți de țesuturile profunde și de piele care se infiltrează, se îngroașe și capătă o culoare roșietică închisă ușor violacee. Pachetul ganglionar astfel imobilizat își poate păstra uneori aspectul său mamelonat, dar de obicei ia forma unei tumefacțiuni cu suprafața convexă atingând dimensiunile unui ou de găină sau chiar de găscă.

Consistența tumoarei se modifică într'un punct, în general la nivelul unui ganglion tumefiat și se poate constata prin palpate prezența unei mici suprafețe împăstate, moale, depresibilă, suprafață de ramolismenț. După 10, 15, 20 de zile dela debut găsim la nivelul regiunii inghinale de o singură parte sau de amândouă o masă infiltrată cu ridicături cari nu sunt altceva decât reliefulurile ganglionilor ipetrofiați. Ea se întinde deasupra și dedesuptul plucei inghinale fără să adere de părțile profunde pe cari se poate mobiliza neproducând decât o ușoară durere. *semnul mobilizării al lui Fapre* (*Signe de l'ébranlement*).

În masa ganglionară încep să se desemneze unul sau mai multe puncte de supurație, cari dau la palpate senzația unei fluctuațiuni limitate. Chiar în această fază durerea locală, atât spontană cât și la apăsare, rămâne moderată ceea ce permite în general bolnavilor, afară de complicațiuni speciale, să-și poată vedea de ocupațiile lor. Focarele de supurație ganglionară dacă nu sunt incizate, sfârșesc prin a se deschide spontan prin orificii mici, dând eșire unei cantități moderate de puroi filant de culoare cenușie gălbuie, de consistență mucoasă sau chiar vâscoasă în care găsim polinucleare, mononucleare mici și mijlocii, mononucleare mari acidofile și în fine grăunțe cromatofile.

Orificiul de deschidere se transformă în fistule cu traect

mai mult sau mai puțin sinuos și adâncit ce dau suprafeței bubonului un aspect ciuruit sau de strecurătoare. După ramolirea unui ganglion procesul acesta se întinde și la ceilalți cari la rândul lor supurează, se deschide și se fistulizează. De regulă aceste fistule multiple nu comunică unele cu altele și duc fiecare la focare mici purulente intraganglionare sau periganglionare dezvoltate în mijlocul periadenitei.

Evoluția este subacută, procesul patologic făcându-se în mod succesiv, adeseori se observă coexistând la suprafața pachetului leziuni de vârstă deosebită; ganglioni duri hipertrofiați alături de ganglioni cu zone de fluctuație circumscrisă sau de focare de supurație mai bine dezvoltate dar nedeschise încă și în fine, de fistule deschise și supurânde.

Masa ganglionară progresează puțin câte puțin câștigând grupul ganglionar din triunghiul lui Scarpa din imediata vecinătate, întinzându-se câte odată destul de departe în jos spre partea inferioară a triunghiului, în sus spre regiunea pubiană și partea inferioară a abdomenului, în afară spre spina iliacă antero-superioară. Pielea regiunii inghinală este îngroșată, indurată, cu șanțuri profunde retractate în vecinătatea fistulelor. Culoarea violacee a masei ganglionare a făcut pe Favre să-i dea numirea de *adenită violacee a regiunii inghinale*. Un caracter negativ dar de o deosebită importanță este acela că cu toată supurația sa îndelungată el nu însemănțează niciodată tegumentul regiunii, cum se întâmplă în bubonul șancros. În această stare bubonul limfogranulomatos persistă de obicei timp îndelungat, dela câteva luni la jumătate de an sau chiar mai mult.

În cele din urmă fistulele sale sfârșesc prin a seca, orificiul lor se închide, lăsând pielea presărată cu cicatrici punctiforme, ce pot permite mult timp în urmă diagnosticul retrospectiv al boalei.

Intr'o proporție destul de mare de cazuri, limfogranulomatoza inghinală subacută se însoțește de dezvoltarea unei *adenopatii iliace* constituită dintr'un număr variabil de ganglioni duri, nedureroși la pipăit, cari, fapt interesant nu supurează decât numai în cazuri excepționale, ca și cum viru-

lența germenilor limfogranulomatoși s'ar epuiza la nivelul primei etape ganglionare.

\* \* \*

Ca forme clinice mai frecvent distingem:

1. *Șancrul limfogranulomatos* care poate îmbrăca diferite aspecte. Astfel avem *tipul herpetiform* caracterizat prin localizarea sa superficială, absența infiltrației bazale și a cicatricii; *tipul sancriform* care simulează șancrul moale, lasă cicatrice; *tipul sifiloid* caracterizat printr'o exulcerație cu baza indurată; *tipul nodular* de aparență foliculară sau ca un nodul mai mare neulcerat, fie sub forma unui nodul prezentând în centrul său o depresiune ce lasă o cicatrice foarte exprimată.

2. *bubonul limfogranulomatos* fie sub formă *ulceroasă* sau *enucleată* la care supurația ganglionară colectată în masa periadenitei pătrunde în profunzime, disecă un ganglion ce iese la exterior prin orificiul fistulizat sub forma unui mugure cărnos; fie sub formă *cu supurație largă* (Frei, Hellerström, Pautrier) cu aspect de adeno-flegmon banal la care supurația se produce în masă; fie înfârșit sub formă *unei adenonopatii cu aspect banal* (Ravaut, Chevallier, Gougerot) superficială, neinvadantă, fără tendință la supurație și care adeseori se vindecă spontan.

\* \* \*

La femeie limfogranulomatoza inghinală subacută se prezintă de obicei sub trei forme.

Mai frecvent întâlnim *ulcerul cronic vulvar* sau *vaginal* după sediul de inoculare al virusului. Evoluția este asemănătoare cu cea dela bărbat dezvoltându-se un șancru urmat de bubonul său satelit cu sediul inghinal. Acesta evoluează ca o leziune tonpidă cu progresiune extrem de lentă dar continuă și lipsită de orice tendință de vindecare spontană propagându-se în suprafață și profunzime și putând da naștere la perforații și fistulizarea peretelui recto-vaginal sau a pereților săi laterali, etc. Durerea lipsește de obicei afară de localizarea periuretrală însoțită de tenesme și incontinență urinară. În orice caz *ulcerul cronic* nu constituie o împiedecare serioasă pentru relațiunile sexuale, astfel sunt bolnave care multă vreme nici



nu-și dau seama de existența sa și constituie unul din izvoarele cele mai importante de propagare ale boalei.

*Forma elefantiazică vulvară* caracterizată prin hipertrofia câte odată enormă a vulvei, prezentând în grosimea părților hipertrofiate infiltrațiuni gomoase miliare ce se deschid la exterior.

În fine *forma ano-rectală* numită încă și *ano-rectita limfogranulomatoasă* datorită pătrunderii virusului limfogranulomatos dealungul vaselor limfalice către ganglionii perirectali ai lui Gerota, apoi către pereții rectului la nivelul cărora determină leziuni caracteristice acestei boale. Putem vorbi de o *formă joasă* și de o *formă superioară* a rectitei limfogranulomatoase. Ea e caracterizată printr'o îmbinare de leziuni inflamatorii și sclerozante sub forma unor escrescențe condilomatoase dure la pipăit cu suprafața netedă sau ușor granulată deseori evoluiază spre stenozarea rectului. În cazurile învechite se pot observa aceste neoformațiuni prelungindu-se sub forma unei infiltrațiuni elefantiazice către porțiunea învecinată a feselor sau perineu. Îmbinându-se cu leziunile vulvare de aceeași natură cu care se găsesc adesea asociate (limfogranulomatoza genito-ano-rectală sau sindromul lui Jersild).

*Bubonul inghinal limfogranulomatos* e o formă rară la femeie.

*Estiomenușul vulvei* este localizarea elefantiazică la partea anterioară a rețelei limfatice genitale spre regiunea inghinală.

Există și o *formă mulă sau inaparentă* (Nicolas și Favre) ce se observă mai ales la prostituate. S'au descris și forme extra-ganglionare.

## INTRADERMO-REAȚIA FREI

O descoperire capitală în istoria limfogranulomatozei inghinale subacute a fost cea făcută de prof. Wilhelm Frei din Breslau în anul 1925 (publicată în *Klin. Wochenschrift* 1925 No. 45. „Eine neue Hautreaktion bei Lymphogranuloma inghinale“). El a fost primul care a încercat cu succes să identifice această boală studiind reacțiile provocate prin inocularea de puroi limfogranulomatos diluat și sterilizat, în dermul bolnavilor.

La unul din bolnavi din Clinica Dermatologică a Prof. Jassohn din Breslau, care prezenta totdeauna și sifilis. Frei prepară antigenul diluând puroiu din bubon în 1/10 parte din volumul său în ser fiziologic și sterilizează prin încălzire de 2 ore la 60° în aceeași zi și 1 oră la 60° în ziua următoare. Face o injecție intradermică cu 1/10 cmc., în partea superioară a brațului la trei bolnavi (dintre cari doi aveau și sifilis) și la trei martori pentru control. Imediat după injecție sau la câteva ore nu se observă nimic deosebit la locul injecției atât la bolnavi, cât și la sănătoși. După 24 de ore se produce la limfogramulomatoși o inflamație papuloasă de 3/4—1 cm. diametru, iar la 36—48 ore apare o areolă roșie inflamatorie de 2—3 cm. diametru. La cei sănătoși nu se observă nici o reacție. Repeta reacția de mai multe ori atât la bolnavi cât și la sănătoși în încălzind antigenul încă o oră la 80°. La doi din bolnavi chiar în diluție de 1/5 reacția e mai slabă. Maximul apariției reacției a fost a doua zi după injecție. Specificitatea ei este dovedită prin negativitatea sa în afecțiunile nelimfogramulomatoase și prin negativitatea altor antigeni (tbc, sifilis, leucemie, lupus). La limfogramulomatoși valoarea reacției va permite spune Frei să ne atragă atenția asupra câtorva afecțiuni ganglionare și chiar asupra altor afecțiuni vecine.

În anul următor Dind raportează rezultatele printr'o intradermo-reacție analoagă practică cu ajutorul unui filtrat ganglionar pisat.

Dela această epocă, Hellerström, Jersild, Kitchevat, Ravaut, Nicolas, Favre și Lebeuf, etc., studiind metoda lui Frei pe un număr mare de cazuri s'au convins de importanța ei covârșitoare, recunoscându-i valoarea semiologică și perfecționându-i tehnica sau aducându-i unele mici modificări. Încât astăzi dispunem de două feluri de antigene, unul uman și unul simian și de mai multe metode de preparare.

*Antigenul uman* nu se mai prepară după vechea metodă a lui Frei, prin adunarea puroiului ganglionilor limfogramulomatoși pisați, ci recoltarea puroiului se face direct din adenopatia limfogramulomatoasă supurată dar închisă prin puncționarea aseptică a acesteia cu un ac de calibru mai mare sau se aspiră puroiul cu o pipetă cu bulă. Chevallier incizează cu bisturiul ganglionii supurați și adună puroiul direct în cutii Petri. A-

cest puroi se diluiază de  $1/3$ — $1/4$ — $1/5$ — $1/10$  în ser fiziologic și amestecul se sterilizează prin tindalizare după Frei câte 2 ore la  $60^{\circ}$  în aceeași zi și 1 oră la  $60^{\circ}$  în ziua următoare; după Nicolas, Favre, și Lebeuf se încălzește de două ori câte o oră la  $60^{\circ}$ ; și însărfit după Chevallier, Sézary și Lenegre se fac trei pasagii succesive de o jumătate de oră fiecare la  $60^{\circ}$  separate prin o ședere de 24 ore la gheață. Frei a observat că încălzitul la  $80^{\circ}$  dă un antigen mai puțin activ iar Hellerström a constatat că temperatura de  $100^{\circ}$  inactivează complect antigenul. Se recomandă să se evite amestecul puroiului cu sânge căci constituie un antigen mai puțin bun ca puroiul pur. Frei a recomandat adăugarea unui antiseptic ca acidul fenic  $0.5\%$ . Antigenul trebuie controlat d. p. d. v. al sterilității și repartizat în fiole închise de 0.5 cme., și cari nu vor fi utilizate decât o singură dată pentru a evita contaminările.

Dind prepară un antigen din extractul tisular al ganglionilor limfogranulomatoși extirpați și pișați în ser fiziologic sau bulion.

*Antigenul glicerinal.* Ganglionii sunt ridicați chirurgical apoi debarasați de țesutul de periadenită care îi înconjoară. sunt secționați în 2—3 fragmente și suspendați cu agrafe în flocoane conținând potasă caustică. Se lasă pentru desicare timp de 15—17 zile. Ganglionii uscați se taie în bucăți de mărimea unui bob de mazăre și se conservă într'un amestec de părți egale de glicerină și apă. În momentul întrebuițării se pisează într'un mojar, cu o cantitate mică de bulion de vițel sau ser fiziologic. Produsul pisat și diluat în acest lichid constituie antigenul. Ganglionii uscați și conservați în glicerină își păstrează activitatea timp de un an. Inconvenientul în modul acesta de preparare este dificultatea pisării țesutului ganglionar din cauza capsulei conjunctive și aponevrozei care îl înconjoară.

*Kleeberg* utilizează ca antigen serozitatea culeasă din bulele produse prin vezicatorii.

În Franța se utilizează *antigenul simian* preparat de Levaditi și obținut prin pisarea în lichid cefalo-rachidian a meningelor și a cortexului de maimuțe alinse de meningo-encefalite în urma inoculării intracerebrale cu virus limfogranulomatos.

## *Tehnica reacției*

La practicarea intradermo-reacției Frei care trebuie să se facă în condiții optime de sterilitate ne servim de tehnica fixată de Ravaut:

1. Să se folosească pentru fiecare antigen siringi și ace curate și sterile. Sterilitatea antigenului să se verifice prin culturi înainte de întrebuințare.

2. Injecția să se facă exact în derm (și nu sub derm) pe fața externă a brațului sau coapsei unui individ suferind de limfogranulomatoză inghinală subcută în doză de 0,1—0,2 cmc. și să fie cât mai superficial posibil de 1/10—1/30 obținând o mică pată albă rotundă de mărimea unei lentile (5 mm. diam).

3. Injecțiile din aceeași zi să se facă cu siringi și ace diferite. Iar dacă se practică mai multe pe aceeași parte a brațului sau a coapsei, distanța între ele trebuie să fie de cel puțin 4 cm.

4. Lectura și notarea intradermo-reacției să se facă începând cu ziua 4-a după injecție, când prezintă o dezvoltare optimă, pentru a evita orice eroare de interpretare și confuzie cu falsele reacții superficiale și precoce.

### *Modul de interpretare*

A). *Reacția pozitivă* se prezintă sub forma unei papule rotunde de 3—6 mm. diam. de culoare roză sau vișinie cu contururi nete, fără areolă periferică. La palpate ne apare net ridicată, fermă, imobilă, înțepenită profund în derm. E vorba deci de o leziune dermo-epidermică pe care o putem recunoaște mai ușor la palpate decât la examenul obiectiv. Acesta este tabloul ce prezintă reacția în ziua 4-a, 5-a. Incepând cu ziua 6-a, 7-a. papula începe să se turtească, regresând în mod lent. Infiltrația dermică persistă timp mai îndelungat, dispărând definitiv în jurul zilei a 15-a. Această evoluție lungă este foarte caracteristică. Adesea în locul ei rămâne o zonă cutanată atrofică care poate persista mai multe săptămâni sau chiar luni, sau se poate produce o ușoară descuamație lăsând o pată pigmentară tranzitorie.

Se poate întâmpla ca reacția să fie foarte intensă datorită unui antigen foarte concentrat (Flandin și Tourial) prezentându-se sub forma unor noduli mari având în centru o veziculă mică care se usucă repede și se acoperă cu o crustă. Leziunea produsă de reacția Frei nu supurează nici odată spontan. Dacă totuși supurația se produce, ea e datorită imunității antigenului care în acest caz devine inutilizabil.

Reacția Frei poate îmbrăca diferite aspecte.:

a) *forma papuloasă*. A fost descrisă mai sus.

b) *forma papulo-veziculoasă*. Se poate observa pe vârful papulei o mică veziculo-pustulă care se usucă repede și lasă în locul său o mică scuamă.

c) *forma papulo-pustuloasă*. La început se dezvoltă o papulă îndurală iar după 4—5 zile în vârful papulei se formează o pustulă veritabilă acompaniată de prurit. Această pustulă se rupe și se acoperă de scuame cari ulterior cad fără să lase vre-o cicatrice.

d) *forma supurată*. Papula intradermică se transformă după câteva zile într'un veritabil abces dermic, închizând câteodată o cantitate destul de mare de puroi filant și vâcos, care se deschide târziu la exterior și se puncționează. Acest puroi e format indeosebi din plinucleare și nu închide nici un microb (examenul direct e negativ iar culturile sunt sterile).

B). *Reacția dubioasă*, observată a 4-a, 5-a zi dela practicarea intradermo-reacției, se prezintă sub forma unei pete mici rozate câteodată urticariană care nu ne dă la palpare senzația nodulară de infiltrație profundă care caracterizează așa de bine reacția pozitivă. Ea se datorește poate erorilor de tehnică sau întrebuițării insuficiente de antigen. Aceste cauze de eroare se pot evita prin o tehnică riguroasă cum este cea fixată de Ravaut și prin controlul periodic al activității antigenului întrebuițat. Reacția dubioasă mai poate fi datorită și altor cauze. Astfel poate fi prima etapă a unei reacții care ulterior devine pozitivă. Reacția Frei făcută la începutul primelor manifestări clinice e negativă, apoi devine dubioasă și în fine între săptămâna 4-a și a 6-a devine pozitivă. Deci după o reacție dubioasă trebuie să supunem bolnavul după 15—20 de zile la o nouă explorare. Dacă și în momentul acesta reacția e dubioasă o putem reîncepe pentru a treia oară având de grijă

să practicăm în prealabil o injecție intravenoasă de 1 cmc. de antigen, care în afară de deslușirea pe care ne-o dă, re-deșteaptă sensibilitatea cutanată a indivizilor anergici. Reacția Frei rămânând dubioasă cu toate încercările noastre, în nici într'un caz nu va putea fi considerată ca pozitivă la stabilirea diagnosticului.

C) *Reacția negativă* este aceia care la a 4-a, 5-a zi după inoculare nu dă nici papulă, nici senzația nodulară la pipăit. În general ea nu lasă după acest interval de timp, cu tehnica riguroasă pe care o aplicăm, decât urma punctiformă a pișcăturii dermice înconjurată câteodată de o mică zonă echimotică.

Trebuie considerate ca negative toate reacțiile precoce cari apar la 1 sau 2 zile, atât cele edematoase, urticariene cât și chiar cele papuloase. Semnificația reacției negative se traduce practic prin aceea că individul nu este sau nu a fost nici odată atins de virusul limfogranulomatos. Dar dacă o reacție negativă e în discordanță cu simptomele clinice, trebuie să procedăm la noi explorări și să recurgem la hemo-reacție, până la o completă elucidare.

## DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Polimorfismul manifestărilor limfogranulomatozei inghinale subacute cât și cadrul ei obscur dădeau naștere la o serie de confuzii posibile, înainte de a dispune de o metodă specifică de diagnostic.

În primul rând trebuie s'o diferențiem față de *microșancru* și *bubonul șancros* în formele subacute sau cronice cu cari mult timp a fost confundată. Totuși există diferențe capitale între aceste două varietăți de leziuni.

Clinic microșancrul limfogranulomatos nu se aseamănă într'adevăr cu nimic șancrului moale banal, supurant, dureros, multiplu, auto-inoculabil în vecinătate și la distanță și cu incubajie diferită.

Adenopatia limfogranulomatoasă este dură, puțin ramolită și supurată din loc în loc, formând mici focare izolate, cari se deschid la exterior printr'un mic orificiu, care nu se mărește, pe când adenopatia șancroasă supurează rapid, în câteva zile

transformându-se „într'o pungă purulentă, globuloasă, proeminentă, neavând ca perete anterior decât epidermul“ (Rollet) și conține o cantitate mare de puroi, iar după ce ulcerează, își mărește bordurile prin inoculări secundare, creînd un veritabil șancru ganglionar. Puroiul filant, vâscos al buboanelor limfogranulomatoase se deosebește net de puroiul franc al buboanelor șancroase. Cercetările bacilului Ducrey nici prin examenul direct, nici prin culturi, nu poate fi pus în evidență. Auto-inocularea fie prin scarificări, fie prin intraepidermo-inoculare (Ravaut), nu dau șancru de inoculare în limfogranulomatoza inghinală subacută.

Intradermo-reacția lui Ito-Reenstierna cu vaccinul Nicolle și Durand, atât de caracteristică pentru șancru, nu dă loc la nici o reacție alergică. Pe când cea cu antigenul Frei e întotdeauna pozitivă.

O altă afecțiune, care se apropie clinic mai mult de limfogranulomatoza inghinală subacută este *bubonul pestos*.

În formele ei tipice pesta bubonică e caracterizată printr'un debut brusc acompaniat de frisoane, cefalalgie, febră ridicată, adinamie, dureri la nivelul ganglionilor. Bubonul crește rapid, la suprafața pielii apar fliclene, iar după câteva zile bubonul se deschide spontan și supurează; aceste semne asociate cu o stare generală gravă ne îndrumă către diagnostic, confirmat de altfel prin examenul bacteriologic al puroiului ganglionar.

*Granulomul malign* (Boala lui Hodjkin sau a lui Palttauf-Sternberg) n'are nimic comun cu limfogranulomatoza inghinală subacută. E o boală care interesează toate zonele ganglionare; unde ganglionii hipertrofiați nu supurează niciodată. Pruritul intens, febra, mărirea splinei, evoluția neoplazică cu metastazele sale, creiază un tablou clinic cu totul diferit de al limfogranulomatozei inghinale subacute.

*Adenolimfoidita acută bertigră* (Chevallier și Bernand) prezintă o mononucleoză foarte caracteristică.

*Adenopatiile canceroase* ale regiunii inghinale se diferențiază ușor, deoarece sunt excepțional primitive; în caz de dubiu se recurge la biopsie.

*Adenopatiile cu protozoni banali* sunt ușor de diferențiat,

poarta de intrare fiind cunoscută, sediul e mai mult crural decât inghinal, evoluția este acută și prin examenul direct sau culturi se pune ușor în evidență prezența microbilor.

*Adenitele tuberculoase inghinale* foarte rare, vor fi eliminate prin inocularea puroiului la cobai, inoculare care rămâne negativă dacă e vorba de limfogranulomatoză inghinală subacută.

## VALOAREA DIAGNOSTICĂ A REACȚIEI FREI

Intradermo-reacția Frei este una dintre cele mai bune metode de explorare biologică de care dispune clinica până în momentul de față.

Ea este de o mare specificitate și poate fi considerată constant pozitivă în toate cazurile de limfogranulomatoză inghinală subacută atunci când este corect aplicată. Datorită ei s'a lărgit în mare parte cadrul acestei boale, care prin diferitele sale localizări poate lua aspecte cu totul deosebite unele de celelalte și numai prin intradermoreacția Frei s'a putut demonstra natura lor comună. Mai ales a adus mari servicii în luminarea etiologiei destul de obscură a multor sindrome din sfera an-recto-genitală.

Intradermo-reacția Frei ne indică întocmai ca și cuti-reacția șancerului moale, nu numai faptul că bolnavul este suferind de limfogranulomatoză inghinală subacută, ci cu ajutorul ei putem ști dacă cineva a fost anterior bolnav chiar dacă în prezent nu mai prezintă nici un semn clinic și boala e vindecată.

După constatările celor mai mulți auri ea este pozitivă la aproape totalitatea cazurilor clinice cu limfogranulomatoză inghinală subacută astfel Flandin, Rabeau și Touriaf a găsi la 96% din cazuri, Ravaut la 97,8%, Sézary și Lénegre la 98%. Deci, procentul de cazuri clinice stabilite ca limfogranulomatoză inghinală subacută, la cari reacția Frei e negativă, se reduce până la 2—3%. S'au făcut multiple cercetări la diverse categorii de indivizi sănătoși, limfogranulomatoși, prostituate, bolnavi cari prezentau și alte boli asociate, copii.

Clément Simon a obținut un procent de 10% reacții pozitive la bolnavi luați la întâmplare, cari nu prezentau nici un simptom clinic. Dar aceste reacții pozitive observate la per-



soane la care nimic nu pare să justifice nici în trecut, nici în prezent existența limfogranulomatozei inghinală subacută, nu pot constitui un argument serios în contra specificității reacției Frei, deoarece e greu să se poată exclude în mod absolut existența unei infecțiuni anterioare. ținând seamă de formele abortive și de cele inaparente ale boalei.

Sézary și Lénegre au încercat valoarea reacției pe 106 bolnavi, dintre cari 41 aveau limfogranulomatoză inghinală subacută. Dintre aceștia la 38 au găsit-o net pozitivă din prima încercare practică între ziua 12-a și luna 3-a a afecțiunii. În 2 cazuri au trebuit să repete reacția, deoarece nu a apărut decât într'a 35-a și 45-a zi a boalei, iar la unul singur toate cele 3 intradermo-reacțiuni făcute în ziua 12-a, 20-a, și 38-a au rămas negative, cu toate că s'a crezut că e vorba de o limfogranulomatoză inghinală subacută autentică. Din restul de 65 de bolnavi, 2 au prezentat o reacție net pozitivă, iar la ceilalți 63 reacțiile au rămas tot timpul și cu toate încercările negative. Dintre cele 2 cazuri îndemne și cu reacție pozitivă, unul a avut un bubon, care a supurat, prezentând o alergție limfogranulomatoasă de 6 ani, iar celălalt caz fiind o femeie de 20 ani, nu-și amintea să fi avut vre-un simptom care să-i fi atras atenția. Prezenta doar o metrită care dura de câteva luni.

Interesant e faptul, că bărbatul acestei femei suferea de limfogranulomatoză inghinală subacută. Pentru a justifica pozitivitatea intradermo-reacției la această bolnavă acești autori au invocat 3 explicații: a) se poate admite că ea era o purtătoare de virus limfogranulomatos, ceiace ar explica greu o reacție alergică atât de specifică; b) sau că suferea de o formă atenuată; c) deasemenea se poate crede că metrita se datoră virusului limfogranulomatos capabil de a provoca limfite și celulele pelviene.

Cea mai verosimilă pare aceia, că bolnava suferea de o formă atenuată.

S'au făcut cercetări la bolnavi atinși de alte afecțiuni, ca de ex.: la operași, indivizi cu fistulă crurală, prurit anal, emeroizi, psoriază, carcinom, tabes, limfom.

Aceștia reacționează negativ la antigenul Frei.

Clément Simon a făcut intradermo-reacția Frei la 50

prostituate cu sifilis, blenoragie, șancru moale și a obținut 6 cazuri pozitive, dintre cari la 4 n'a putut observa nici un simptom, care să dovedească prezența limfogranulomatozei inghinale subacute.

Gay-Prieto găsește reacția Frei pozitivă la 9 din 100 prostituate indemne de orice simptom clinic.

Clément Simon și Bralez au găsit la diferite grupe de prostituate 7,2% (13 din 179), 8,3% (5 din 60), 4,6% (3 din 64) și 0% (0 din 109) reacții pozitive. Explicația ar fi că aceste femei, datorită profesiunii lor, sunt expuse contaminării venerice.

Specificitatea reacției Frei poate fi verificată în condiții optime prin cercetările făcute la copii despre cari se poate spune din punct de vedere practic, că n'au fost niciodată contaminați de virusul limfogranulomatos.

Renato de Blasio face reacția la 50 de fetițe virgine dela 10—17 ani și copii dela 8—13 ani, cari prezentau: 25 tbc. gangl., 5 lupus, 5 tbc. osoasă și 15 tbc. pulm. Dintre aceștia 8 prezentau reacția Frei pozitivă.

Babonneux, Tourial și Lafont încearcă antigenul la 100 de copii dela vârsta de 2—15 ani, cari prezentau afecțiuni ganglionare. La 92 găsesc reacția negativă, la 5 dubioasă și la 3 pozitivă.

Loe Ping Kiang a făcut cercetări pe 230 copii chinezi sănătoși, de ambele sexe, dela 6—15 ani. Dintre aceștia 19 au prezentat reacțiuni dubioase, ceilalți au prezentat reacțiuni negative și nici una nu a fost pozitivă. Dintre cei 19 cu reacție dubioasă 4 aveau 7 ani, 4 de 8 ani, 2 de 9 ani, 1 de 10 ani, 5 de 11 ani, 1 de 13 ani și 2 de 14 ani.

P. Durel încearcă deasemenea intradermo-reacția Frei la 30 de copii dela 3—10 ani, observând doar la 2 reacțiuni dubioase.

Prof. Nicolau face un control pe 150 copii, aparținând unui orfelinat din București.

Valoarea specifică a reacției Frei mai poate fi dovedită prin reacțiuni încrucișate între bolnavi și animale, maimuțe inoculate cu virus limfogranulomatos (Hellerström, Levaditi, Ravaut, Lépine, Schoen).

Pentru aprecierea mai exactă a acestor date după Babon-

neux, Touraine și Lafont este necesar să se elimine cele 3 cauze, de eroare ce ar putea să ne explice reacțiile anormale.

1. *Imprecizia tehnică.* Trebuie să se utilizeze același antigen uman furnizat de un bolnav cu o adenită voluminoasă supurată a regiunii inghinale. Toate intradermo-reacțiile trebuie practicate de același operator și cu aceeași tehnică.

2. *Substanțele proteice asociate antigenului.* Acești autori au făcut reacțiile cu 2 produse organice bogate în proteine ca să aprecieze rolul acestor substanțe. Una din ele comparabilă limfei ganglionare a antigenului Frei, a fost limfa vaccinală utilizată pentru vaccinarea jeneriană. Ca și cea dintâi, ea e formată din serozitate și glande de puroi foarte numeroase. Deasemenea a fost supusă tindalizării. Al doilea antigen a fost un ser de cal (hemostyl), care a fost întrebuințat fără vre-o nouă sterilizare.

3. *Alegerea subiectelor de control.* Pentru a evita obiecțiunea că o reacție dubioasă sau pozitivă va putea fi pusă în sarcina unei limfogramatoze inghinale subacute, forma latentă sau necunoscută, acești autori au ales ca subiecte de control 100 copii de cel mult 15 ani, suferind de adenopatii cronice de supurație. La ei posibilitatea unei limfogramatoze anterioare putea fi considerată ca neglijabilă. Dintre aceștia 92 au prezentat reacții negative, 5 reacții dubioase și 3 reacții pozitive.

Mai există o condiție pentru ca intradermo-reacția Frei să-și păstreze întreaga sa valoare: ca antigenul să fie preparat cu puroi și nu cu țesut limfogramatos, căci reacțiile obținute cu antigeni preparați cu țesut ganglionar, pe deoparte sunt mai puțin nete, iar pe de alta pot fi considerate ca reacții de alergii tisulară și nu de alergii infecțioasă.

### *Semnificația intradermo-reacției Frei*

Reacția Frei se comportă ca o reacție alergică, indivizii limfogramatoși mai mult sau mai puțin imunizați prezintă o modificare a sensibilității lor cutanate. Nicolas, Ravaut și alți autori au fost mirați de analogia dintre intradermo-reacția cu antigen tindalizat și cea cu antigen injectat fără nici o atenuare.

Fenomenele produse de intradermo-reacția Frei sunt dato-

rité *inoculării unui virus viii*, o reacție pozitivă arată, că boala e devenită reinoculabilă la purtător și antigenul la un individ sănătos produce cu greutate boala. Deci fără să afirmăm că reacția Frei este strict specifică limfogranulomatozei inghinale subacute, totuși credem, că ea poate fi considerată una dintre cele mai sigure metode de explorare biologică.

Dar părerea prof. Nicolas cred, că e cea mai nimerită pentru interpretarea valorii acestei reacții. Elle „a la valeur d'un symptome. Quand elle fait défaut, il faut savoir s'en passer, si la clinique permet de dire lymphogranulome. Quand elle est positive, on y trouve un argument de grande valeur et susceptible de confirmer une impression clinique; mais s'il n'y a pas de signes cliniques il faut la discuter et ne pas la retenir aveuglement.“

\* \* \*

Înainte de a încheia, credem, că este nimerit să facem o comparație între intradermo-reacția Frei și cutireacția din șancrul moale, a căror analogie izbitoare a frapat dela început pe toți autorii. Cutireacția pentru șancrul moale a fost pentru prima oară descoperită de japonezul Tetsuta-Ito, care în anul 1913 își publică observațiile asupra unui număr destul de redus de bolnavi, la cari inoculând în grosimea pielii brațului o cantitate mică de bacili Ducrey, omoriți prin încălzire, a obținut o reacție inflamatorie locală constantă, punând astfel bazele unei reacții biologice specifice pentru această boală.

El utilizează ca antigen o suspensie în ser fiziologic fenolizat 0,5% de bacili Ducrey, pe care o sterilizează la 60° baie marină timp de 2 ore. La locul de inoculare apare o papulă eritematoasă cu un diametru de cel puțin 1/2 cm. și cu un infiltrat palpabil în jur, destul de distinctiv față de reacțiile nespecifice date de proteine la indivizii cu diateză coloido-clazică, cum sunt urticarieni, astmaticii, eczematoșii etc. la cari reacția apare imediat, nu prezintă infiltratul caracteristic din șancrul moale și sunt de scurtă durată, dispărând fără urme. Reacția în șancrul moale este mai tardivă, ea se instalează abea după 24 ore și își ajunge apogeul după 48 de ore. Deasemenea intensitatea ei poate varia în raport cu evoluția boalei dela o simplă papulă la început până la forme de placarde întinse

erizipelatoase în centru necrozate și acompaniate de fenomene generale ca cefalee, stare febrilă și câteodată cu limfangite și tumefacția dureroasă a ganglionilor regionali în cazurile de boală mai avansată.

Față de reacția Frei ea se deosebește prin faptul, că este mai precoce atingându-și maximul la 48 de ore, pe când la inoculările cu antigenul limfogranulomatos maximul reacției inflamatorii este abea după 4 zile și dimensiunile acesteia din urmă de obicei sunt mai reduse, având ca medie 3—6 mm.

Momentul apariției reacției în decursul evoluției boalei este iarăși variabil. La șancrul moale ea apare după 8 zile dela data infecțiunii, la început fiind de o intensitate slabă și crescând pe măsura evoluției boalei. În limfogranulomatoza inghinală subacută reacția apare abea după 1—3 săpt. dela debutul aparent al boalei, infiltrația dermică perzistă timp mai îndelungat și dispare definitiv abea după 15 zile, lăsând în locul ei o zonă cutanată atrofică, care poate perzista mai multe săptămâni sau luni, sau se produce o ușoară descuamație. Această evoluție lungă este foarte caracteristică limfogranulomatozei inghinale subacute.

Mecanismul patogenetic și semnificația acestor reacțiuni sunt identice, ele evidențiind „o stare schimbată a organismului produsă printr'o substanță numită antigen sau alergen, — care în cazul de față este virusul limfogranulomatos sau bacilul Ducrey, — față de care organismul reacționând la timpul său prin producerea de anticorpi — reagine, acestea îi permit ca la o nouă introducere a antigenului să reacționeze altfel (de regulă în timp mai scurt și mai puternic) decât înainte“. (Prof. C. Tătaru).

## CONCLUZIUNI

1. Limfogranulomatoza inghinală subacută este astăzi mult mai răspândită decât altă dată. Aceasta este datorită nu numai frecvenței ei mai mari, ci și faptului, că datorită reacției Frei o putem diagnostica mai bine.

2. În țara noastră se observă o urcare bruscă începând cu anul 1931.

3. La Clinica Dermato-Venerică din Cluj, pe o perioadă de 13 ani, dintr'un total de 58.904 de bolnavi examinați, au fost descoperite 115 cazuri de limfogranulomatoză inghinală subacută, dintre cari 104 bărbați și 11 femei.

4. Majoritatea cazurilor de limfogranulomatoză inghinală subacută se constată în anul 1931, 4,9 la 1000, și în anul 1935-4,4 la 1000.

5. Limfogranulomatoza inghinală subacută e mai frecvent întâlnită la bărbați, 90,4 la sută decât la femei 9,5 la sută, la vârsta de 20—30 ani, 60,8 la sută și la necăsătorii 67,8 la sută.

6. Limfogranulomatoza inghinală subacută e mai frecvent localizată la nivelul ganglionilor din plica inghinală stângă, 37,4 la sută apoi la nivelul ganglionilor din plica inghinală dreaptă 27,8 la sută, bilateral 23,4 la sută, și 13,9 la sută cu alte localizări.

7. Pentru confirmarea diagnosticului mai ales în cazurile dubioase practicăm metoda reacției Frei.

8. Ea se face cu antigen limfogranulomatos preparat din puroiul unui bubon diluat de 1/10 în ser fiziologic, sterilizat prin încălzire de 2 ore la 60° în aceeași zi și 1 oră la 60° în ziua următoare.

9. Practicarea reacției Frei cere o tehnică riguroasă și o interpretare competentă. Injecția se face în derm, pe fața ex-

ternă a brațului sau coapsei unui individ suferind de limfogramulatoză inghinală subacută în doză de 0,1—0,2 cmc.

10. Cetirea intradermo-reacției Frei se face începând cu ziua 4-a după injecție, când prezintă o dezvoltare optimă.

11. Specificitatea reacției Frei, valoarea sa diagnostică și sensibilitatea sa fac să fie considerată ca o metodă prețioasă de explorare clinică.

12. Ea arată același litru ca și cutireacția în șancruș moale fiind o afecțiune de aparență locală și acompaniată de reacții umorale profunde.

13. Intradermo-reacția Frei este pozitivă la aproape totalitatea cazurilor clinice de limfogramulatoză inghinală subacută. Astfel Flandin, Rabeau și Touriaș o găsesc la 96% din cazuri, Ravaut la 97,8%, iar Sézary și Lenegre la 98%.

14. Are valoare retrospectivă, fiind pozitivă și în cazurile de limfogramulatoză inghinală subacută vindecate de mult timp.

15. Virusul limfogramulatos produce o stare alergică de lungă durată. pe care o punem în evidență prin intradermo-reacția Frei.

Cluj, la 9 Noembrie 1938.

Văzută și bună de imprimat:

Decanul Facultății:

Președintele tezei:

ss. Prof. Dr. M. STURZA

ss. Prof. Dr. C. TATARU

## BIBLIOGRAFIE

- Babonneux, Touraine et Lafont.* Valeur de la réaction de Frei. Bull. de la Soc. franç. 1935.
- Bory L.* Maladie de Nicolas-Favre. Nouveau Traité de Médecine. Tome V.
- Chevallier P. et Fiehrer.* L'intradermoréaction de Frei. Revue franç. de Derm. et de Vénér. Nr. 2. 1934.
- Durel P.* Réactions de Frei chez l'enfant. Bull. de la Soc. Franç. 1935.
- Flandin J. et J. Tourias.* Technique et valeur de la réaction de Frei dans la maladie de Nicolas-Favre. Bull. de la Soc. franç. de Derm. et de Syph. 1936.
- Frei Wilhelm.* Eine neue Hautreaktion bei „Lymphogranuloma inguinale“ Klin. Wochenschrift Nr. 45. 1925.
- Hellerström S. et E. Wassen.* La limph. ing. en Suède. Office intern. d'hygiène publique. Nr. 3. 1935.
- Ionesco-Mihăești et. S. Longhin.* La fréquence de la maladie de Nicolas-Favre à Bucarest. Office intern. d'hygiène publique. Nr. 3. 1935.
- Lacassagne et P. Lebeuf.* Maladie de Nicolas-Favre. Traité de Dermatologie clinique et thérapeutique. Tome II. fasc. I.
- Leo Ping Kian.* Sur l'aspécifité de la réaction de Frei. Recherches chez 230 enfants. Bull. de la Soc. franç. Nr. 58. 1937.
- Marinescu G.* Limfogranulomatoza benignă (Maladia lui Nicolas și Favre). România Medicală. Nr. 8. 1938.
- Nicolas Joseph.* Maladie de Nicolas-Favre. Archives dermatosyph. de la Clin. de l'Hopital St.-Louis Tome III..
- Nicolas J. et M. Favre.* Maladie de Nicolas-Favre. Nouvelle pratique dermatologique. Tome IV.
- Nicolas, Favre et Lebeuf.* Intradermoréaction dans la Lymphogranulomatose inguinale. Bull. de la Soc. franç. de Derm. et de Syph. 1930.
- Nicolas, Favre et Lebeuf.* L'intradermoréaction aux divers antigènes spécifiques dans la mal. de Nicolas-Favre. Bull. de la Soc. franç. 1931.
- Nicolau S.* Epidemiologia limfogranulomatozei subacute. Mișcarea medicală Română. Nr. 9-10. 1935.
- Reenstierna J.* Cutireaktion beim Ulcus molle. Archiv für Dermatologie und Syphilis. 1924.
- Reiss F.* Über eine immunbiologische Reaktion zur Diagnose der lymph. ing. Dermatologische Wochenschrift. Nr. 37. 1934.
- Sézary A. et M. Drain.* La fréquence et les formes cliniques du chancre lymph. Bull. de la Soc. franç. de dermat. et syph. 1936.
- Sézary, Kipfer, Bourrain.* Epidemiologie de la lymph. ing. et ano-rectale. Bull. de la Soc. franç. de dermat. et syph. 1938.
- Sézary et J. Lenegre.* Le diagnostic de la maladie de Nicolas-Favre et l'intradermoréaction de Frei. Presse Médicale Nr. 100. 1932.
- Tătaru C. și Dr. P. Cirlea.* Valoarea diagnostică a allergiei cutanate în sâncrul moale. Clujul medical Nr. 4. 1937.