

CONTRIBUTION À LA PATHOLOGIE DE LA LYMPHORÉTICULOSE BÉNIGNE D'INOCULATION

KATALIN HOLLÓSI

(Reçu le 18 septembre, 1956)

La séparation des lymphoreticuloses systématisées réactives ou primaires des ganglions lymphatiques peut poser plus d'une fois — lors de l'examen des biopsies — des difficultés pour l'anatomo-pathologiste. D'autre part, en dépit du fait que des facteurs étiologiques différents déterminent souvent des réactions semblables des tissus lymphoreticulaires, l'aspect peut être très varié dans les lymphoreticuloses réactives, dont la morphologie et plus ou moins caractéristique et identique dans ses grandes lignes. (Tularémie, lymphogranulome inguinale, lymphadénite mésentériale et enfin, lymphoreticulose bénigne d'inoculation.)

C'est en tenant compte des nuances, que LEE FOSHAY en 1935 a séparé l'image histologique d'une sorte de lymphoreticulose réactive d'étiologie inconnue, de la tularémie ulcero-glandulaire. La réaction cutanée du type Frei — positive dans ces cas — plédait en faveur d'une maladie à virus lymphotrope. MOLLARET [14, 15, 16, 17] et DEBRÉ [4] ont précisés les circonstances étiologiques, cliniques, morphologiques et immunologiques : l'agent causal de la lymphoreticulose bénigne d'inoculation est un virus du groupe lymphogranulome inguinale-ornithose ; l'inoculation se fait avant tout par griffe, ou morsure du chat, chien, etc. ; la maladie qui s'accompagne d'un état fébrile, possède une symptomatologie monoregionale ; guérit spontanément et s'accompagne d'une réaction cutanée spécifique. Cette maladie, bénigne habituellement peut s'accompagner de complications graves : STEVENS [20] fait mention d'encéphalite parainfectieuse, tandis que GROSSIORD [9] a constaté une encéphalomyélite en plus des phénomènes typiques d'adénopathie régionale.

Dans la littérature, cette maladie est désignée sous le nom de lymphoreticulose bénigne d'inoculation, soit sous la dénomination de cat-scratch fever.

Des auteurs français, américains, allemands et anglais ont publié près de 300 cas, mais à notre connaissance aucun cas n'a été publié provenant de Hongrie ou des pays environnants.

Cas personnels

1. Sz. M. jeune fille de 17 ans joue souvent avec le chat de la maison. Elle présente depuis des mois une tuméfaction rétroauriculaire dure et douloureuse qui s'est brusquement agrandie vers la direction de la parotide et s'est accompagné d'une fièvre élevée. En pensant à une adénite tuberculeuse, on a extirpé chirurgicalement ce ganglion rétroauriculaire adhérent aux tissus environnants. A l'examen macroscopique de la coupe du ganglion lymphatique entouré de tissus conjonctif, on constate des abcès en formes d'étoiles irrégulières, ainsi que des abcès plus petites de taille d'un grain de mil. Au microscope, on voit que les abcès en forme d'étoile situés dans la corticale sont entourés par une zone formée de cellules réticuloendothéliales, dont le plasma est pâle. La cavité des abcès est remplie d'une substance granuleuse, éosinophile, des leucocytes, ainsi que des débris nucléaires. A la périphérie des abcès on voit un infiltrat de cellules rondes, éosinophiles. Par endroit des capillaires jeunes se dirigent des environs vers le centre de l'abcès. (Fig. 1) Dans la proximité des sinus corticaux on voit des petits granulomes irréguliers, formés de cellules épithéloïdes et mononucléaires. Ces granulomes contiennent également des cellules géantes du type Langhans (Fig. 2). Les microabcès — tout comme les gras abcès en forme d'étoile — possèdent une zone marginale, formée de cellules mononucléaires à plasma pâle. Dans la petite cavité irrégulière des microabcès on voit des leucocytes, des débris nucléaires et, par endroit, des hémorragies (Fig. 3). Dans la substance du ganglion lymphatique, surtout dans la médullaire, lymphoréticulose diffuse, granulations et processus de cicatrifications, et — par endroit — des hémorragies. Dans les granulations on peut voir aussi des cellules réticulaires, en voie de division (Fig. 4) l'aspect histologique nous fait penser à la possibilité d'une lymphoréticulose bénigne d'inoculation et nous préparons suivant la technique de DEBRÉ [4] et MOLLARET [14, 15, 16] à partir du pus obtenu par ponction de l'abcès de la région maxillaire, un antigène pour test cutané. Nous pratiquons le test, ainsi que le test de contrôle et nous obtenons au bout de 48 heures une forte réaction en foyer, ainsi qu'une forte réaction locale. Dix mois plus tard nous répétons le test avec l'antigène souche originale de MOLLARET, et nous obtenons au bout de 48 heures une réaction encore plus forte, qu'à notre premier essai. Le pus s'est montré stérile bactériologiquement. Conformément aux constatations de MOLLARET [16], nous n'avons pas non plus réussi à cultiver le virus. Après ponctions répétées et administration d'auréomycine, la malade a guéri.

2. T.I. ouvrier agricole de 16 ans, soigneur de chevaux, il y a des chats dans son entourage. Il présente pendant plusieurs semaines une adénopathie submandibulaire gauche, qui augmente brusquement de volume, en même temps qu'apparaît une fièvre élevée. Après la cessation de la fièvre, on procède à l'exstirpation de cette tuméfaction en pensant, qu'il s'agit d'une tumeur. Elle avait la taille d'un oeuf et adhérait surtout à sa base. Nous recevons, afin de procéder à l'examen histologique en même temps qu'une glands sous-maxillaire infiltré de pus, un ganglion lymphatique, de la taille d'une grosse noisette. Dans les parties marginales de ce ganglion, on voit des abcès en forme d'étoile, communiquant entre eux et, dans la partie médullaire des microabcès de la taille d'un grain de mil. A l'examen microscopique — comme dans notre premier cas — lymphoréticulose diffuse et nette, légère granulation, abcès en forme d'étoile communiquant entre eux, des microabcès en grand nombre et des nécroses étendues. Dans la proximité des abcès, nous avons vu dans des agglomérats de cellules réticulaires, des granules entourés d'un halo clair, de la taille de 0,3 à 1,0 micron, ronds ou ovales, se colorant en violet par le Giemsa et en rouge-lila par la technique de Mann (Fig. 5). MOLLARET [16, 17] considère ces granules comme des inclusions de virus, agents causal des pararickettsioses, ou Miyagawelloses. La capsule du ganglion lymphatique est élargie et infiltré partout par des pyocytes; dans les granulation grossières de la région du hile, la prolifération massive des jeunes capillaires est manifeste. Dans le tissu de granulation les vaisseaux lymphatiques du hile sont en partie comprimés, en partie dilatés 14 mois plus tard, avec l'antigène souche de MOLLARET, nous avons obtenu une réaction cutanée positive, notre diagnostic histologique se trouvant ainsi confirmé par le test immuno-biologique.

Discussion

En étudiant nos cas, nous avons constaté, que la grande variation morphologique de la lymphoréticulose bénigne d'inoculation pose des problèmes complexes de diagnostic différentiel. Les localisations cervicales et céphaliques peuvent imiter entre autres la tuberculose, l'infection mixte, la mononucléose, la lymphosarcome, la maladie de Hodgkin, le sodoku, les mycoses, la tularémie, la brucellose, les oreillons, la maladie de Brill-Symmers. Les adénopathies loca-

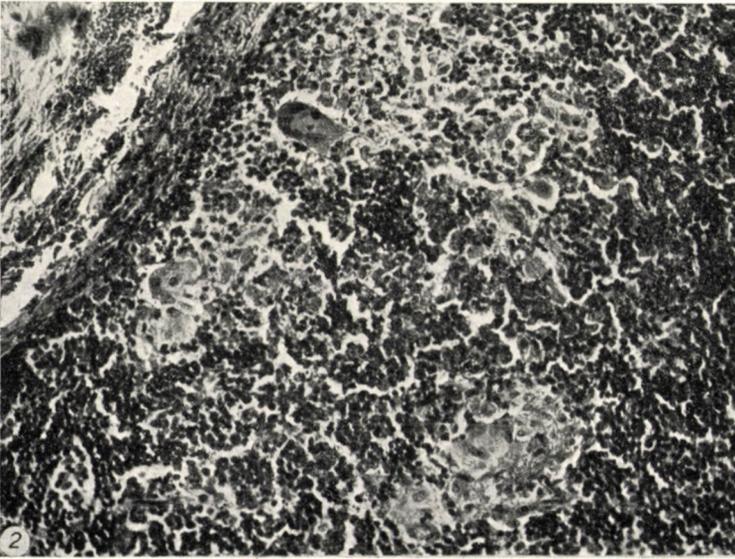
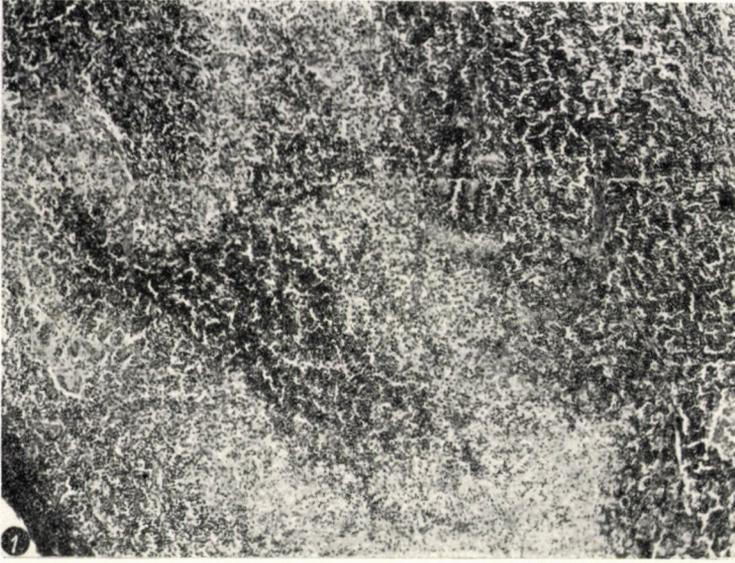


Fig. 1. Dans la corticale du ganglion lymphatique l'abcès en forme d'étoile est entouré par une zone pâle de cellules réticuloendothéliales; dans le centre une région plus foncée formée de pyocytes et de débris nucléaires. Coloration H. E. Agr. 60 ×

Fig. 2. Dans la proximité du sinus cortical on voit des granulomes de cellules épitheloïdes avec des cellules géantes de type Langhans. Coloration H. E. Agr. 160 ×

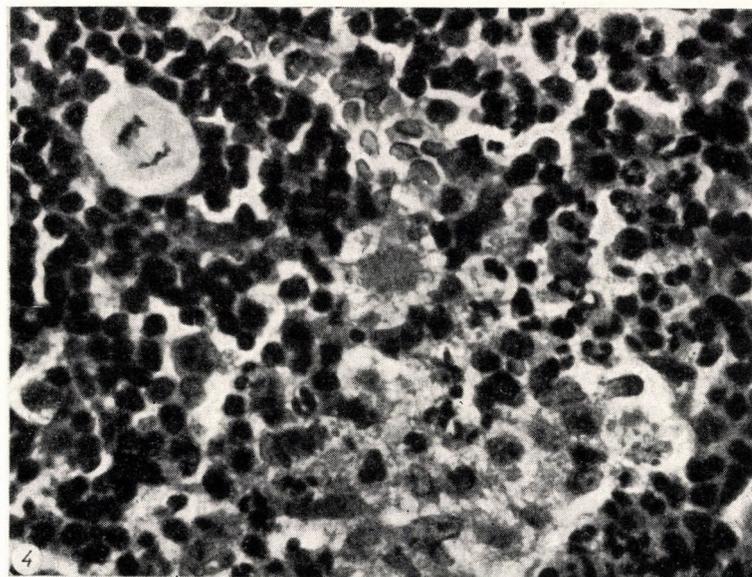
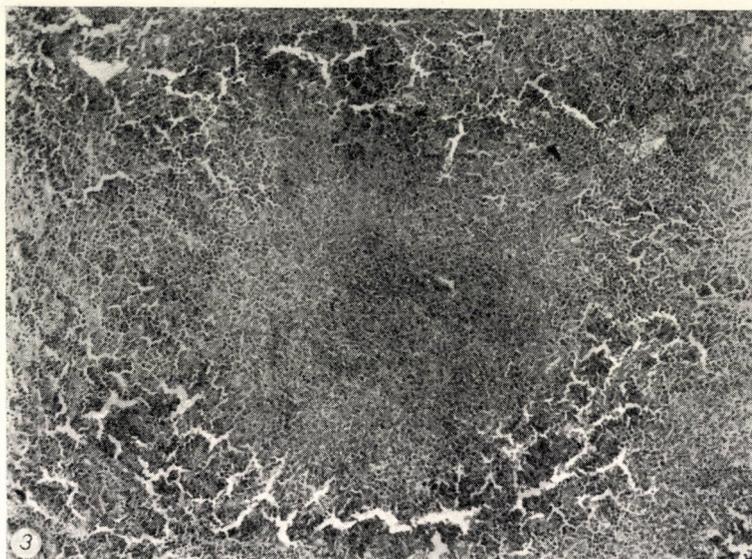


Fig. 3. Le microabcès est pourvu d'une zone marginale, formée de cellules mononucléaires pâles. Dans la cavité réduite de l'abcès on voit des leucocytes, des débris nucléaires et, par endroits, des hémorragies. Coloration H. E. Agr. 60 ×

Fig. 4. Dans la médullaire du ganglion lymphatique, lymphoréticulose diffuse et cellules réticulaires en division. À l'extrémité droite d'image, leucocytes polynucléaires. Coloration H. E. Agr. 500 ×

lisées aux membres inférieurs et aux plis inguinaux peuvent faire penser au lymphogranulome. Il est donc important de bien connaître l'aspect clinique de la maladie dans son ensemble et pratiquer la réaction cutanée spécifique, réaction, dont le résultat serait — selon une partie des auteurs — décisif même en absence de tout examen histologique.

Dans les cas typiques le début de la maladie peut avoir un caractère bipolaire, comme dans la tuberculose [HEDINGER, 11.] C'est la peau qui con-

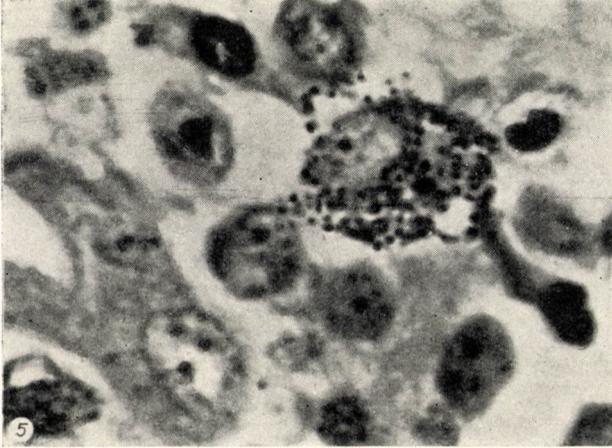


Fig. 5. Avec la colorisation de Giemsa on voit dans une cellule réticulaire des granules de la taille de 0,3 à 1 microns. C'est ce que certains considèrent comme des inclusions de virus. Agr. 1500 ×

stitue habituellement la porte d'entrée : on y voit quelques jours après le traumatisme une papule, une vésicule, ou bien une croûte. Correspondant à cela se constitue dans le chorion une infiltration d'abord aigue, ensuite chronique de cellules inflammatoires ; quelques semaines plus tard apparaît à la place de l'infiltrat un granulome tuberculoïde [HEDINGER, 11, GIFFORD 7]. Après l'injection de l'antigène nous avons constaté chez nos deux malades un érythème, dont le diamètre était de 2 cm et au centre duquel se trouvait une papule surélevée, de la taille d'un petit pois : La réaction macroscopique correspondait donc à celle décrite dans la littérature. Comme nos malades n'ont pas voulu se soumettre à l'excision de leur réaction cutanée, il ne nous a pas été possible de comparer l'aspect microscopique avec les constatations de HEDINGER [11] et GIFFORD [7]. Plus rarement on a observé des lésions primaires du pharynx [GRÄFF 8], du poumon [TURIAF et JEANJEAN 22] et de la conjonctive [SCHIFF-WERTHEIMER 19].

C'est quelques semaines après l'inoculation que se développe l'altération régionale (monorégional) du ganglion lymphatique. MOLLARET et collaborateurs

[14, 15, 16 17], partant de l'aspect histologique distinguent trois phases évolutives dans l'histogenèse de la lymphoréticulose bénigne d'inoculation :

1. hyperplasie de tissu réticulé,
2. nécroses et suppurations,
3. hyperplasies du tissu conjonctif.

Ad 1. Le début du processus se fait remarquer par la prolifération des cellules lymphoïdes et réticulaires, l'agrandissement des centres germinatifs, la prolifération de l'endothélium des sinus, la néoformation de capillaires et une légère infiltration de leucocytes.

Dans notre premier cas, la lymphoréticulose a été nettement compensée, en dehors de la suppuration par l'hyperplasie de tissus conjonctif et la tendance à la cicatrisation. Dans notre second cas a évolution subaigue, c'est la lymphoréticulose alternant avec des nécroses étendues qui était le phénomène le plus marquant. Chez notre second malade, tout comme dans le cas de BERARDINELLI [2] nous n'avons pu exclure la phase de débout d'une maladie de Hodgkin, qu'en pratiquant les réactions immunobiologiques, l'hyperplasie des cellules réticulaires ayant été à tel point remarquable.

Ad. 2. Lors de la progression de processus, survient la nécrose du centre des amas de cellules réticulaires et l'irruption et la groupement des leucocytes. C'est de la fonte des microabcès ainsi formés que se constituent les abcès caractéristiques en forme d'étoiles. Notre premier cas est un bel exemple de la formation de ces abcès caractéristiques en forme d'étoile, abcès, dont les bords contiennent également des cellules géantes du type Langhans. Les nécroses étendues constatées dans notre second cas, rendent plus flou l'aspect des grand abcès.

Ad. 3. Avec le temps les abcès guérissent — mais imparfaitement — a la suite de l'hyperplasie du tissu conjonctif. La lymphoréticulose modérée persiste dans la substance du ganglion lymphatique. Dans les tissus environnants la suppuration stérile peut avoir comme conséquence la formation de fistules.

Dans nos deux cas des phénomènes traduisant des processus aigus et chroniques s'entremêlent. Mais c'est dans notre premier cas que la tendance à la conjonctivisation est la plus évidente ; on peut constater dans la paroi des microabcès et même à la bordure des grands abcès en forme d'étoile la présence de cellules géantes, de cellules épithéloïdes allongées, une capillarisation intense et la formation de fibres. La tendance à la cicatrisation de la capsule et du hile, ainsi que des tissus environnants, la prolifération pauvre, en cellules, «plus sèche», qui se déroule à l'intérieur du ganglion lymphatique prouve la transformation en un processus chronique. Dans notre second cas par contre, la richesse en cellules, l'étendue des suppurations et des nécroses, la faible tendance à la conjonctivisation, témoignent en faveur d'une évolution subaigue avec exacerbation aigue.

L'aspect histologique de la lymphoréticulose bénigne d'inoculation — comme nous le voyons en étudiant nos propos cas — est typique. Il est néanmoins difficile, même dans les cas typiques, de le différencier du lymphogranulome inguinal, de la tularémie et de la lymphadénite mésentériale [12, 18], en se basant uniquement sur l'aspect morphologique. Une partie des auteurs et avant tout MOLLARET voient la confirmation du diagnostic dans la constatation des inclusions, en dépit du fait, que l'on peut rencontrer également dans le lymphogranulome inguinal, l'ornithose, dans les pneumonies félines, ainsi que dans les lésions de certains urétrites à virus et les méningites du souris.

Dans notre premier cas, en dépit de recherches attentives, nous n'avons pas trouvé de cellules granuleuses correspondantes aux postulats de MOLLARET [17]. Le fait que le processus soit devenu chronique, peut expliquer leur disparition, car ce virus fragile se détruit rapidement. Dans notre deuxième cas, subaigu, nous avons trouvé par contre dans les histiocytes et dans les cellules réticulaires de très nombreux granules, rappelant des inclusions, dans des régions situées loin des nécroses et des abcès.

L'avis des auteurs diffère quant à la valeur diagnostique des granules, car il est difficile de les différencier des granules des mastzellen. Les mastzellen — qui ressemblent par un grand nombre de leurs propriétés aux histiocytes contenant des champignons (p. ex. histoplasme) — apparaissent habituellement lors d'inflammations chroniques. Le fait que nous avons trouvé ces cellules granuleuses non pas dans le processus chronique, mais lors d'un processus aigu, plaide plutôt en faveur d'inclusions, que de la présence de mastzellen.

BETKE [1] a pratiqué dans plusieurs cas des ponctions de ganglions lymphatiques en cas de suspicion de lymphoréticulose bénigne d'inoculation. En dépit du fait que «l'adénogramme à grandes cellules bigarrées» obtenue du frottis, correspond bien à l'aspect du processus réactif des cellules de l'examen histologique, dans l'adénogramme certaines formations caractéristiques, (micro-abcès plus grands en forme d'étoile, granulomes tuberculoïdes) si nettes sur une coupe histologique, se défont sur le frottis, et laissant encore plus de doute sur le fait, s'il s'agit d'une lymphoréticulose systématisée, ou réactive.

Nous tenons à remercier M. le Professeur P. MOLLARET (Paris) qui a bien voulu mettre à notre disposition l'antigène souche.

Résumé

1. Nous publions deux cas de lymphoréticulose bénigne d'inoculation (cat-scratch fever) vérifiés par réaction immunobiologique. Nous n'avons pas connaissance des cas analogues provenant de Hongrie ou des pays environnants.

2. Nos cas contribuent à la connaissance des variations survenant lors de l'évolution dans la morphologie pathologique du processus ; dans notre second cas nous avons constaté les altérations histopathologiques de la phase aiguë — subaiguë de la maladie ; lymphoréticulose, nécroses, suppuration. Dans notre premier cas c'étaient surtout les altérations caractérisant la chronicité (conjonctivisation, cicatrisation, pauvreté relative en cellules) qui ont dominé, au même temps qu'existaient aussi des foyers aigus plus rares.

3. L'aspect histologique de nos cas correspond dans ses grand lignes aux descriptions parues dans la littérature. Il se peut que les cellules granulees constatées dans notre second cas correspondent aux phagocytes d'inclusion de virus de MOLLARET, leur ressemblance avec les mastzellen ne peut cependant non plus être niée.

LITTÉRATURE

1. BETKE, K. : (1952) Zur Klinik und Cytodiagnostik chronischer Lymphknotenerkrankungen : Die Viruskratzlymphadenitis. (Benigne Inokulationsretikulose) *Klin. Wschr.* 30, 583. —
2. BERARDINELLI, W. : (1953) Lymphoreticulose Benigne d'Inoculation ou Maladie dite des griffes de Chat. *Presse. Med.* 61, 1104. —
3. DANIELS, W. B. and MACMURRAY, F. G. : (1951) Cat-scratch disease. *Arch. Int. Med.* 88, 736. —
4. DEBRÉ, R. and JOB, J. C. : (1954) La maladie des griffes du chat. (Cat-scratch fever.) *Acta. Pédiat.* 43, 386. —
5. FOX, A. R. : (1952) So-called «Cat-scratch Fever» *Arch. Path.* 54, 75. —
6. Garai, O. : (1952) Cat-Scratch fever. *Lancet*, 262, I. 646. —
7. GIFFORD, H. : (1955) Skin Test Reactions to Cat-Scratch Disease among Veterinarians. *Arch. Int. Med.* 95, 828. —
8. GRÄFF, S. : (1954) Tod an Katzenkratzkrankheit. (Felinose. Fatal Scratch disease) *Monatschr. Kinderh.* 111, 232. —
9. GROSSIORD, A., WIMPHEN, A. et SELIGMANN, M. : (1952) Encephalo-myéélite subaigue et lymphoréticulose bénigne d'inoculation (Maladie des griffes de chat. *Soc. Med. Hop. Paris* 68, 621. —
10. GSELL, O., FORSTER, R. and KLAUS, E. : (1951) Virus Kratz-Lymphadenitis. (Maladie des griffes de chat, Lymphoreticulosis benigna.) *Schweiz. Med. Wschr.* 81, 699. —
11. HEDINGER, CH. : (1952) Die histologische Veränderungen bei der sog. Katzenkratzkrankheit, oder benignen Visusymphadenitis. *Virch. Arch.* 322, 159. —
12. MASSHOFF, W. und DÖLLE, W. : (1953) Über eine besondere Form der sog. mesenterialen Lymphadenopathie : Die abscedierende reticulocytäre Lymphadenitis. *Virch. Arch.* 323, 664. —
13. MACMURRAY, F. G., SANFORD, M. C. and WHINSHIP, T. : (1952) Cat-scratch disease simulating sarcoma of the neck. *Amer. J. Surg.* 84, 483. —
14. MOLLARET, P., REILLY, J., BASTIN, R. et TOURNIER, P. : (1950) Une maladie ganglionnaire nouvelle : Adenopathie regionale subaigue spontanément curable avec intradermo-réaction et lésions histologiques particulières. *Presse Méd.* 58, 282. —
15. MOLLARET, P., REILLY, J., BASTIN, R. et TOURNIER, P. : (1950) La lymphoréticulose bénigne d'inoculation. *Presse Méd.* 58, 1353. —
16. MOLLARET, P., REILLY, J., BASTIN, R. et TOURNIER, P. : (1951) La découverte du virus de la lymphoréticulose bénigne d'inoculation. I. Caractérisation sérologique et immunologique. *Presse Méd.* 59, 681. —
17. MOLLARET, P. : (1956) Le virus de la lymphoréticulose bénigne d'inoculation. *Presse Méd.* 64 : 1177. —
18. PODHRAGYAI, J. és FODOR, I. : (1956) Abscedáló reticulocytás lymphadenitis. *Orv. Hetil.* 96, 277. —
19. SCHIFF-WERTHEIMER, S., FORTIER, J. et LOISILLE, F. : (1952) Étude clinique et biologique d'une lymphoréticulose bénigne d'inoculation. *Soc. Ophtalm. Paris*, 20. dec. —
20. STEVENS, H. : (1952) Cat-Scratch Fever Encephalitis. *Amer. J. Dis. Child.* 84, 218. —
21. THÉLIN, F. et DUPAN, M. : (1951) Nouvelles observations de la maladie des griffes de chat. *Praxis*, 40, 74. —
22. TURIAF, J. et JEANJEAN, Y. : (1953) Le syndrome pneumoganglionnaire de la pneumonie atypique de la lymphoréticulose bénigne d'inoculation (maladie des griffes du chat) *Soc. Méd. Hôp. Paris*. 6 nov. —
23. WHINSHIP, TH : (1953) Pathologic changes in so-called Cat-Scratch Fever. *Amer. J. Clin. Path.* 23, 1012. —
24. WATRIN, J., BEUREY, J., LEDUC, R. et MÉRAUD, A. : (1952) Lympho-reticulose bénigne d'inoculation. *Soc. franc. dermat. syphilogr.* 13 nov.

ДАННЫЕ К ПАТОЛОГИИ ПРИВИВОЧНОГО ДОБРОКАЧЕСТВЕННОГО
ЛИМФОРЕТИКУЛОЗА

К. ХОЛЛОШИ

1. Автор сообщает о двух иммунобиологически доказанных случаях прививочного доброкачественного лимфоретикулоза (cat scratch fever). В Венгрии и в соседних ей странах подобных случаев не встречалось.

2. Сообщенные два случая предоставляют данные также и к изменениям патоморфологии в течение этого процесса : в случае № 2 автор наблюдал патогистологические явления острой и подострой фаз заболевания : лимфоретикулоз, некрозы, нагноение. В случае № 1 господствовали, главным образом, явления хронической фазы : организация, рубцевание, относительная беднота в клетках, наряду с наличием более редких острых очагов.

3. Гистологические картины сообщенных случаев в существенных пунктах совпадают с данными литературы. Хотя обнаруженные в случае № 2 зернистые клетки, по всей вероятности тождественны с фагоцитами Молларэ вирусных внутриклеточных включений, то все-же их сходство с тучными клетками нельзя отрицать.

BEITRÄGE ZUR PATHOLOGIE DER BENIGNEN INOKULIERTEN LYMPHORETIKULOSE

K. HOLLÓSI

1. Es werden zwei auch immunbiologisch bewiesene Fälle inokulierter gutartiger Lymphoretikulose (cat scratch fever) mitgeteilt. Ähnliche Fälle wurden bisher in Ungarn und den Nachbarstaaten nicht bekanntgegeben.

2. Die mitgeteilten Fälle bieten Beiträge zu den zeitlichen Veränderungen der Pathomorphologie des Prozesses: im Fall No 2 wurden die pathohistologischen Zeichen der akuten-halbakuten Phasen der Erkrankung wahrgenommen: Lymphoretikulose, Nekrosen, Suppuration. Im Fall No 1 herrschten hauptsächlich die Erscheinungen der chronischen Phase: Organisation, Vernarbung, relative Zellenarmut, bei Anwesenheit geringerer akuter Herde.

3. Der histologische Befund der veröffentlichten Fälle stimmte wesentlich mit den literarischen Daten überein. Da es zwar möglich ist, dass die im Fall 2 beobachteten Körnerzellen *Mollaret's* Virus-Einschlusskörperchen, Phagozyten entsprachen, besteht eine Ähnlichkeit auch mit den Mastzellen.

Dr. KATALIN HOLLÓSI, Budapest, IX., Nagyvárad tér 1. Hongrie