

Clinica de pediatrie (cond.: prof. Gy. *Puskás*) și catedra de chimie generală și biochimie (cond.: conf. E. *Kovács*) din Tg.-Mureș.

TRATAMENTUL BOLNAVILOR REUMATICI CU ACTH ADMINISTRAT PE CALE INTRAVENOASĂ

Bianka Indig, György Puskás, Zoltán Papp, Jenő Modi

De-a lungul vremii s-au emis o serie întreagă de teorii destinate să explice etiologia bolilor reumatismale. Aceste teorii nu au dezbătut patomecanismul alergic, dar au atribuit diferiților agenți rolul de factori declanșatori. Recent, se crede că dezvoltarea maladiilor alergice se datorește streptococului hemolitic A. B., deci alergenului de acest tip infecțios.

Procesul patologic reumatismal se desfășoară în mezenchim. Din cauza caracterului modificărilor ce se produc acolo, mulți înșiră această boală în grupa colagenozelor.

Se știe că una din particularitățile fundamentale ale bolilor colagenului este aceea că glicosteroidii influențează favorabil modificările țesutului conjunctiv caracteristice acestor boli și sînt capabili să provoace remisii.

În bolile reumatismale, ACTH glicosteroidii și numeroasele varietăți sintetice ale acestora se utilizează din cauza efectului lor nespecific. Acest efect constă în faptul că substanțele au proprietăți desensibilizatoare, antialergice, antiinflamatorii și antitoxice. Ele reglează echilibrul hemolitic și împiedică fibroplazia mezenchimatoasă.

E de înțeles că introducerea cu șase ani în urmă a tratamentului cu ACTH și glicosteroidi în terapia bolilor reumatismale a provocat în rândurile pediatrilor o foarte mare însuflețire. În toată lumea s-a manifestat speranța că hormonii steroizi vor aduce, spre deosebire de medicamentele clasice, un remediu menit să împiedice localizarea cea mai redutabilă a bolii reumatice — adică afecțiunea inimii, sau că în caz de cardită instalată va putea preveni formarea insuficienței cardiace.

Bogata bibliografie pe care o avem la dispoziție și care totalizează observațiile formate în cursul utilizării de mai mulți ani a hormonului (cortico-suprarenal) oferă posibilitatea unei aprecieri aproape obiective a rezultatelor obținute de noi.

Datorită efectului lor specific și nespecific multilateral, glicosteroidii au determinat pe mulți cercetători, dar mai cu seamă pe mulți medici practicieni, să manifeste un optimism exagerat și să utilizeze în mod abuziv hormonul.

Tristele consecințe ale exagerărilor ce s-au făcut au îndemnat pe unii autori (*Klon*) care au totalizat învățămintele dobîndite în urma unei experiențe de mai mulți ani, să tragă semnalul de alarmă și să prezinte în comunicările lor mai cu seamă pericolele și complicațiile tratamentului. În cazuri din ce în ce mai frecvente, și mai ales la o vîrstă mai înaintată, acestea pot să figureze drept cauză a decesului. Administrîndu-se în doze mari și timp mai îndelungat, ACTH-ul sau glicosteroidii pot să modifice violent echilibrul multor procese fundamentale ale organismului. Aceasta se referă atît la echilibrul endocrin cît și la cel biochimic și citologic al singelui.

În bolile în care tratamentului cu hormoni nu-i revine un efect numai substituțional, trebuie să se administreze în general doze cu mult mai mari decît cele obișnuite, care eventual pot fi periculoase. În urma introducerii ACTH-ului producerea de ACTH adenohipofizar se micșorează. La introducerea unei unități de ACTH necesară zilnic, secreția de ACTH încetează.

După un tratament de zece zile, începe așa-zisa atrofie de inactivitate a glandei. După o administrare timp de trei luni, atrofia adenohipofizei poate fi ușor observată, crescînd în schimb suprarenala de 3—4 ori în comparație cu mărimea ei normală.

După întreruperea tratamentului cu ACTH, activitatea adenohipofizei se restabilește lent, dar glanda nu-și redobîndește mărimea inițială nici după 6 luni, activitatea ei putînd rămîne redusă timp de 9 luni sau chiar un an. În același timp, scoarța suprarenalei, care acum e stimulată subnormal, se atrofiază lent, micșorîndu-și în cîteva săptămîni mărimea inițială și nerecîștigîndu-și-o nici după 6 luni. În afara de aceste tulburări endocrine trebuie să mai ținem seamă și de alte complicații bine cunoscute.

La copii, complicațiile mai grave ale tratamentului se observă numai rareori. Deolînd însă cu cea mai minuțioasă atenție simptomele incipiente ale complicațiilor, putem să prevenim modificările ireversibile și deznoadămintul letal. Argumente de natură fiziopatologică și rezultatele terapeutice îndreptățesc utilizarea glicosteroidilor în tratamentul bolii reumatismale.

Autoții francezi *Debré*, *Mozziconacci*, *Giraud* sînt de acord că hormonii trebuie administrați în doze mari pînă la obținerea rezultatului dorit.

Drept criteriu practic călăuzitor ei consideră comportarea vitezei de sedimențare a hematiilor. Hormonul s-a administrat în doze mari, copiilor li s-a

dat cortison în doză zilnică de 150—300 mg pină cînd VSH a scăzut în prima oră sub 20 de mm, apoi în cantitate mai mică, pină la valoarea de 10 mm în prima oră. Cu puține excepții, aceasta s-a produs la sfîrșitul săptămîinii a doua, respectiv a săptămîinii a patra. Cura de întîreținare și de durată se efectuează prin tratament periodic cu hormoni și tratament continuu cu salicilat.

Mozziconacci și *Caramanian* relatează 387 de cazuri pe care le-au observat într-un interval de timp variînd de la 6 luni la 6 ani. Rezultatele obținute de ei prin aplicarea metodei de mai sus sînt mai bune decît cele realizate prin tratamentul cu doze mai mici de hormoni sau numai cu aspirina. După acești autori, boala reumatismală se vindecă fără complicații în proporție de 96% dacă nu afectează inima; de asemenea formele de cardită simplă se ameliorează în 29% a cazurilor, primul acces în 50%, iar 29% dintre bolnavi supraviețuiesc formelor cardiace grave.

O parte din bolnavii reumatici aflați în clinica noastră într-un număr destul de mare sînt tratați în ultimii doi ani cu injecții i. m. de ACTH sau cortizon. Tratamentul îndelungat cu ACTH, dar mai cu seamă cel cu cortizon au provocat efecte secundare în ciuda faptului că s-a dat un regim sărac în sodiu și s-a administrat potasiu. În unele cazuri aceste efecte au fost atât de accentuate încît a trebuit să interupem tratamentul cu hormoni. Un fenomen general a fost creșterea în greutate într-o măsură disproporționată de mare față de apetitul cauzat de hormon; de asemenea s-a observat și hipertricoză. La cîțiva bolnavi am constatat metcorism și hipertonie.

ACTH-ul injectat i. m. e descompus în mare parte de enzimele țesuturilor și nu ajunge decît parțial în circulația singelui. În multe cazuri această cantitate e insuficientă pentru stimularea suprarenalei; îndeosebi dacă activitatea acesteia e micșorată dintr-o anumită cauză. Tocmai de aceea, în funcție de gravitatea bolii, tîndem să mărim cît mai mult doza injectată în mușchi. Uneori acțiunea dezagregantă pe care o exercită enzimele țesuturilor asupra ACTH-ului creează confuzii. În asemenea cazuri, atribuim ineficacitatea medicamentului în mod greșit epuizării suprarenalei, și instituim tratamentul cu cortizon.

Mulți autori relatează efectul foarte favorabil și avantajele pe care le prezintă administrarea în perfuzie a ACTH-ului.

Observațiile lui *Giraud* și colab. arată că în carditele maligne care provoacă stări foarte grave, tratamentul cu ACTH în perfuzie a fost cel mai eficace, obținîndu-se succese în toate cazurile.

De asemenea și rezultatele biologice au fost mai favorabile în tratamentul cu perfuzie. Autorii de mai sus recomandă perfuzii cu durata de 8—12 ore.

Acest tratament foarte neplăcut pentru bolnavi, a fost modificat în felul următor: adulților li se administrează 50 mg ACTH i. m., apoi după 6 ore, 20—25 mg i. v. în perfuzie, iar copiilor 10 mg, timp de 4—6 ore. După 6 ore de la terminarea infuziei, se dă i. m. din nou 50 mg.

În clinica noastră, aproape de un an tratăm cea mai mare parte a bolnavilor de cardită reumatică prin perfuzii (durabile) de ACTH, obținînd rezultate satisfăcătoare. Dintre bolnavii noștri reumatici în vîrstă de 7—14 ani, aproape toți s-au internat cu cardită. La acești bolnavi perfuziile (durabile) se pot aplica ușor, fără dificultăți (psihice deosebite). Copilul care nu e într-o stare prea gravă și care suportă greu odihna riguroasă la pat, suportă bine imobilizarea de 4—6 ore pe care o implică perfuziile.

Cantitatea zilnică de 10—25 mg de ACTH o administrăm în 250 ml soluție de glucoză 5% în care introducem 250 mg vitamină C. Pentru a evita reacțiile alergice violente, dăm cu prima ocazie numai 5 mg ACTH și observăm pielea, respirația și comportarea bolnavului. Infuzia o administrăm timp de 10, 15 zile, fiind continuată de cele mai multe ori prin tratament periodic. După 4 zile de tratament, am introdus 4 zile de repaus. Doza de hormon și durata tratamentului au fost fixate de la caz la caz.

Materialul nostru clinic se compune în cea mai mare parte din cazuri grave și de o gravitate mijlocie; copiii prezentînd o formă mai ușoară a maladiei sînt tratați de obicei acasă.

Cu foarte puține excepții, cînd s-au administrat numai cîte 10 mg de ACTH în perfuzie timp de 10 zile, cei mai mulți bolnavi au fost supuși unui tratament obișnuit de 4—6 serii. Ținînd seama de efectele secundare care micșorează capacitatea de apărare a organismului, în timpul tratamentului fiecărui bolnav i s-au administrat antibiotice. Copiii au primit zilnic per os 200.000—400.000 U. de penicilină, dicilină sau extencilina (600.000 U.) din două în două săptămîni. Restricții în ceea ce privește regimul alimentar nu am aplicat, iar simptome clinice de retenție a sodiului nu am observat. În timpul tratamentului hormonal fiecărui bolnav i se dă zilnic 1—1,5 g graf de clorat de potasiu.

E fapt cunoscut ca în cazul în care prin tratamentul clasic nu am obținut o vindecare completă ci numai o ameliorare, cu ajutorul glicosteroidilor putem împiedica instalarea complicațiilor. Nu am legat nici o speranță de tratamentul prin perfuzie, dar l-am considerat un procedeu terapeutic mai eficient și mai avantajos din punct de vedere economic decît modul de administrare i. m. sau per os a glicosteroidilor.

Efectul metodei noastre de tratament s-a dovedit a fi mai bun decît cel al tratamentului clasic, atît asupra carditei cit și asupra celorlalte simptome de activitate ale bolii reumatismale.

Acuzele articulare s-au repetat mai rar, de cele mai multe ori au dispărut.

Administrarea ACTH-ului în perfuzii durabile a influențat mai favorabil vindecarea sau ameliorarea carditelor decît tratamentul clasic. Dintre cei 31 de bolnavi cu cardită, la 27 am constatat în momentul internării zgomote sistolice, iar la 4 zgomote diastolice. Dintre aceștia 17 au părăsit clinica vindecați complet, iară să se mai observe zgomote cardiace nici la examenele de control.

Am avut un bolnav pe care l-am tratat timp de două luni cu salicilat, dar zgomotele sistolice și diastolice nu au dispărut și VSH nu s-a modificat. La 8—10 zile după tratament cu ACTH în perfuzii, zgomotele diastolice au dispărut iar VSH a scăzut la normal.

Deosebirea dintre tratamentul cu ACTH și cel cu salicilat apare în modul cel mai pregnant în comportarea VSH. Dintre cei 21 de copii tratați cu perfuzii durabile de ACTH, la 20 spre sfîrșitul săptămîinii a doua VSH a scăzut în prima oră sub 30 mm după cum urmează: la 7 — deci 1/3 — sub 30 mm, la 4 sub 20 mm și la 8 sub 10 mm. VSH copiilor tratați cu salicilat au atins mai lent valorile normale sau aproape normale. După primele două săptămîni, la 12 copii VSH a fost în prima oră mai înaltă de 30 mm, la 3 copii de 30 mm, la 5 copii de 20 mm, și la 2 copii sub 20 mm. După 4 săptămîni VSH la copiii tratați cu perfuzii de ACTH — exceptînd cei doi bolnavi — a coborît sub 10 mm în prima oră. Cei doi copii au suferit de cardită evolutivă.

După 4 săptămîni, dintre bolnavii tratați cu salicilat numai la 9 VSH a coborît sub 10 mm, la 4 a rămas peste 30 mm, la trei 30 mm și la patru 20 mm.

Prin urmare la 95,2% dintre bolnavii tratați cu ACTH în perfuzie, VSH a coborît sub 20 mm la sfîrșitul săptămîinii a doua, în timp ce același rezultat s-a obținut la bolnavii tratați cu salicilat numai în proporție de 57,1%.

Starea febrilă. Dintre bolnavii tratați cu ACTH i. v., 18 au fost febrili la internare. Dintre aceștia, 8 au rămas încă subfebrili la sfîrșitul săptămîinii a doua, dar în interval de două luni toți au părăsit clinica afebrili. Din aceiași număr de bolnavi tratați cu salicilat, 12 au fost încă febrili la sfîrșitul săptămîinii a doua, iar 5 au părăsit clinica în stare subfebrilă. Datele acestea arată că dintre cei tratați cu ACTH, 55,5% au rămas subfebrili la sfîrșitul săptămîinii a doua, iar dintre cei tratați cu salicilat 66,6%. După două luni, bolnavii tratați cu ACTH au părăsit clinica afebrili în proporție de 100%, în timp ce dintre cei tratați cu salicilat 27,2% erau încă subfebrili.

Greutatea corpului. După cum am amintit nu am impus nici o restricție cu privire la consumul de apă și sare. Apetitul bolnavilor s-a ameliorat și de zi, fapt cauzat

un număr de încetarea simptomelor de activitate a bolii, ci și de cunoscutul efect al hormonilor. Cîțiva dintre bolnavi au avut o adevărată „foame de lupt”. Creșterea în greutate a fost provocată nu de retenția de apă, ci de apetit și de regimul de odihnă. În general bolnavii noștri internați în clinica timp de 2 luni, au crescut în greutate cu 2—4 kg; obezitate nu am constatat în nici un caz.

Tabloul sanguin. Dintre 22 de bolnavi, 4 au avut o leucocitoză mijlocie, iar 2 una pronunțată. La 25% dintre bolnavi am observat o ușoară anemie, iar la 50% neutrofilie. După un tratament de 2 săptămîni, tabloul sanguin cantitativ și calitativ al tuturor bolnavilor a devenit normal.

Electroforeza. Körner a efectuat examinări electroforetice repetate în reumatism (PAR) și a constatat că modificările electroforegramelor au loc paralel cu evoluția bolii. În infecția reumatică (PAR) fără altă infecție, nivelul fracției de albumină a scăzut. Caracteristică pentru boală e fracțiunea de globuline, dar mai cu seamă creșterea cantității globulinelor alfa 2.

Concomitent cu ameliorarea clinică, nivelul globulinelor scade la normal. Fracțiunea alfa scade la nivelul normal numai după trei săptămîni de la normalizarea VSH.

Astăzi e unanim acceptată părerea că preparatele de aspirină, amidopirină și salicilat suprimă disproteinemia reumatică. ACTH-ul și cortisonul micșorează în primele zece zile cantitatea de globuline, iar după 15 zile o normalizează. În cazurile inactive, întreruperea administrării medicamentului e urmată de ridicarea treptată a nivelului globulinelor, dar la un nivel mai scăzut, decît cel inițial. Sub acțiunea tratamentului cu ACTH, se suprimă și înmulțirea globulinelor alfa 2.

Cu ajutorul examenului electroforetic se poate urmări efectul tratamentului medicamentos adică evoluția bolii. Înmulțirea globulinelor după întreruperea tratamentului indică existența unor procese active care necesită încă tratament în continuare. Pe electroforegrama bolnavilor noștri am observat modificările de mai sus. În majoritatea cazurilor, revenirea aproape la normal a proporției proteinelor serice, respectiv plasmatică s-a produs în a patra săptămîină.

Efecte secundare. Din cauza cunoscutelor efecte secundare ale ACTH-ului nu am fost obligați să întrerupem tratamentul decît în foarte puține cazuri.

Hipertonie am constatat într-un singur caz cu valoare maximă de 150 mm. la un băiat de 14 ani. Tensiunea arterială a celorlalți bolnavi nu a prezentat variații apreciabile, în general oscilațiile fiind de 10—20 mm.

Tratamentul cu ACTH în perfuzii (durabile) nu a cauzat retenție de natrium clorid, edem, glicozurie, simptome ale pielii, și obezitate. De asemenea la bolnavii reumatici nu am observat efecte secundare alergice.

Efecte secundare mai serioase care să afecteze sistemul nervos nu am constatat la nici un bolnav.

În timpul tratamentului hormonal, dispoziția și starea psihică a copiilor s-a ameliorat, atingînd uneori gradul de euforie.

În două cazuri am considerat probabil în mod nejustificat ca tratamentul i. v. în perfuzii e ineficace. Ambii bolnavi au suferit de cardita evolutivă, iar în timpul tratamentului s-a dezvoltat o pancardita. Menajînd circulația sanguină a bolnavilor, am întrerupt perfuziile i. v. și am dat i. m. doze masive de ACTH obținînd rezultate foarte bune. Presupunem că nici perfuziile i. v. nu au fost lipsite de efect și că fără ele pancardita ar fi putut avea o evoluție mai gravă. În cazuri similare, Giraud și colab. recomandă, potrivit schemei schițate de ei, un tratament combinat i. v. și i. m. cu ACTH.

Experiența noastră de pînă acum constituie o mărturie a avantajelor tratamentului cu ACTH în perfuzii durabile. La majoritatea bolnavilor suferind de cardita reumatică, aplicăm acest tratament în mod curent, utilizînd metoda descrisă mai sus.

Ținem sub observație bolnavii și după plecarea lor din clinică. Fiecărui i se aplică un tratament protector cu penicilină dînd 200.000 U zilnic per os (dicilină), sau din două în două săptămîni cite 600.000 U extencilină. Bolnavii

au aspirină sau piramidon timp de 2—3 luni după plecarea lor din clinică, și anume 10 zile în fiecare lună, urmate de 20 de zile de repaus. Rezultatele obținute la bolnavii care respectă îndrumările date sînt încurajatoare.

Sosit la redacție : 30 decembrie 1958.

Bibliografia la autor.

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ РЕВМАТИЗМОМ ВВЕДЕНИЕМ АКТГ

Б. Индиг, Дь. Пушкаш, З. Папп, И. Моды

Авторы сообщают вначале их работы современное положение гормонального лечения ревматической инфекции. Во второй части их сообщения докладывают о двухлетнем опыте клиники. Сущность лечения заключается в длительном капельном введении АКТГ.

По их опытам после 4—6 недельного лечения шумы сердца исчезают, боли в суставах прекращаются еще раньше, снижение РОЭ, уровень гамма-глобулина сыворотки (определение с электрофорезом) через две недели в основном нормализуется. В малом проценте случаев лечение АКТГ продолжалось 2—3 месяца.

Побочные действия встречались редко. Ранние и поздние результаты лучше, чем результаты, полученные при лечении салицилом.

LE TRAITEMENT A ACTH I. V. DES MALADIES RHUMATISMALES

B. Indig, Gy. Puskás, Z. Papp, J. Mody

Dans la partie introductive de leur communication, les auteurs exposent l'état actuel du traitement à l'hormone des infections rhumatismales. Ensuite ils présentent les résultats obtenus, par eux mêmes en ces dernières deux années. En essence le traitement appliqué a été l'administration d'ACTH par perfusions durables. L'expérience des auteurs montre que la plus grande partie des bruits qui signalent la présence de la cardite disparaissent dans la 4—6 semaine du traitement, tandis que les modifications articulaires se guérissent beaucoup plus tôt. Une amélioration essentielle et rapide montre la VSH ainsi que le niveau des gamma-globulines contrôlé à l'aide des examens électrophorétiques du sérum; au bout de deux semaines, ce niveau est devenu normal dans un pourcentage très élevé.

Peu nombreux sont les cas qui ont imposé un traitement trainant à ACTH, appliqué durant 2—3 mois par intermittences. Les effets secondaires ont été presque inexistants. En conclusion, les auteurs constatent que les résultats précoces et tardifs obtenus par suite du traitement à ACTH sont meilleurs que ceux réalisés par le traitement à salicylate.