

Revista medicală I. din Tg.-Mureș (cond.: prof. Pal Doczy, doctor în științe medicale)

PROBLEME DE DIAGNOSTIC ÎN LEGĂTURĂ CU LUPO-ERITEMATO-VISCERITA ACUTĂ

György Bartel

Lupo-eritemato-viscerita acută (LEA) este una din bolile cu formele și manifestările clinice cele mai variate. De aceea ea constituie nu rareori o problemă de diagnostic pentru medicul practicant. Literatura medicală din ultimii ani este foarte bogată în material documentar privind diferitele probleme în legătură cu bolile ce intră în grupa așa numitelor colagenoze. Drept consecință a acestui fapt întâlnim din ce în ce mai des acest diagnostic prezumptiv pe biletele de internare ale bolnavilor trimiși din spitalele noastre raionale sau policlinici. De cele mai multe ori, diagnosticul este confirmat dar se întâmplă și cazuri în care acest diagnostic e menit mai mult să demonstreze cunoștințele bibliografice ce-și exercită influența covârșitoare asupra atitudinii medicului ducând la un diagnostic neîntemeiat. Credem prin urmare că nu va fi de prisos să prezentăm medicilor noștri de teren, care dispun de puține posibilități de investigație, pe lângă citeva considerații de morfo-fiziopatologie cu caracter mai general reținătoare la această problemă experiența clinicilor noastre în acest domeniu.

Au trecut aproape opt decenii (1872—1948) pînă cînd datorită cercetărilor lui *Kaposi*, *Lieinan* și *Sachs*, apoi *Klemperer*, urmate de constatările multor interniști, dermatologi și patologi, s-a putut azi contura locul ocupat de LEA în patologia umana. Azi considerăm LEA ca o boală a colagenului (noțiune introdusă în patologie de *Klemperer*) ce interesează tot organismul, o boală în care eritemul cutanat pe baza căruia a fost studiată în trecut în cadrul dermatologiei, reprezintă numai un simptom neobligator.

Etiopatogenia bolii nu e clarificată nici pînă în prezent. Sînt clarificate însă o parte din bazele patogenetice, histopatologice și histochimice ale altor simptome clinice și de laborator. Trebuie să ne referim anticipat la citeva din aceste date pozitive, ca să le acceptăm drept puncte de reper la stabilirea diagnosticului.

Am amintit mai sus că LEA este încadrată în marea grupă a colagenozelor a căror caracteristică generală este alterarea profundă, morfologică și funcțională a țesutului conjunctiv. În cadrul acestei grupe LEA poate fi în general bine delimitată pe baza unor aspecte caracteristice, dar sînt cazuri cînd în unele faze ale evoluției ei boala poate fi numai cu greu diferențiată de celelalte boli ce intră în această grupă a colagenozelor, ca de ex. poliarterita nodoasă, dermato-miosita etc.

Dacă încercăm să determinăm caracteristicile LEA trebuie să lăsăm la o parte problema etiologiei. Toate datele din literatură, referitoare la această problemă sînt neconcludente. În schimb, bazele fiziopatologice sînt cunoscute. Azi știm că procesele histochimice cele mai esențiale ce determină caracterul

acestei boli au loc în țesutul conjunctiv, respectiv în substanța fundamentală a acestui țesut. Această substanță fundamentală se compune din *mucopolizaharide*, adică din substanțe care au la bază proteine cu molecule mari sau complexe de proteine ce intră în constituția glicoproteinelor (ca acidul hialuronic, condroitin-sulfuric, reticulina etc.) a căror labilitate structurală este foarte pronunțată.

În consecință, una din caracteristicile fundamentale ale glicoproteinelor este faptul că se polimerizează și depolimerizează ușor sub influența factorilor diverși, în special enzimatici. Prin repolimerizarea acestor componenți scade viscozitatea substanței fundamentale, ceea ce are drept consecință pe lîngă insuficiența ei funcțională, și schimbarea proprietăților tinctoriale. Ajungînd la un anumit grad de depolimerizare, procesul reversibil la început devine ireversibil și apar fenomene degenerative caracteristice, ca degenerescența fibrinoidă, mucoidă etc. Substanța fundamentală astfel dezintegrată a țesutului conjunctiv nu va mai putea îndeplini, după cum am mai amintit, funcțiunile de bază ce-i revin, astfel încît suferă și funcțiunea organului respectiv în componența căruia intră acest țesut conjunctiv alterat.

Această prezentare schematică a proceselor histochemice este valabilă în general pentru toate maladiile ce intră în grupa colagenozelor, dar gradul, intensitatea și localizarea acestor procese pot fi diferite, prezentînd astfel caracteristici particulare pentru diversele manifestări clinice delimitabile (*Smirnova. Zamcova*). Înainte de a analiza elementele generale și particulare de diagnostic este nevoie să clarificăm cîteva noțiuni caracteristice. Astfel trebuie abordată problema patomecanismului formării celulei LE. Este cunoscut faptul că alterațiile structurale ale țesuturilor nu sînt cauzate exclusiv de labilitatea glicoproteinelor substanței fundamentale și că depolimerizările patologice ale glicoproteinelor ce intră în structura nucleilor celulari pot să dea naștere și ele la modificări caracteristice. Așa de exemplu în LEA procesul de depolimerizare al proteinelor nucleare atinge în mare măsură nucleul leucocitelor polinucleare.

Pe baza cunoștințelor noastre actuale presupunem că acest proces de dezintegrare nucleară accentuată este cauzat de un factor plasmatic, numit factorul LE care e legat de gamaglobulinele plasmaticе. Sub acțiunea acestuia structura nucleilor leucocitelor se dezintegrează, se omogenizează, pierzînd structura caracteristică a cromatinei. Astfel iau naștere formațiile extracelulare cunoscute sub numele de corpuri hematoxilinice și incluziunile celulare din citoplasma leucocitelor neutrofile (inclusion body). Încă nu se știe dacă aceste incluziuni se formează endocelular, sau dacă ajung în celule prin fagocitoză. Azi se acceptă în general ultima patogeneză. O astfel de celulă care dispune pe lîngă un nucleu periferic cu o structură normală și de o incluziune ovală omogenă formată din acid dezoxiribonucleic depolimerizat se numește celulă LE. Procesul histochemic și morfologic care duce la formarea acestei celule este cunoscut în literatură sub numele de fenomenul LE sau fenomenul *Hargraves*. Acest fenomen descris de *Hargraves* în 1948 are după cum vom vedea o foarte mare valoare diagnostică. Lupo-eritemato-viscerita acută încadrată azi în grupa colagenozelor a fost considerată pînă nu de mult drept o boală aparținînd dermatologiei. Chiar și azi clasificarea formelor clinice se face în practica de toate zilele mai mult sau mai puțin justificat pe baza anumitor criterii privind eritemul cutanat. Tocmai de aceea considerăm că e bine să discutăm mai întîi valoarea diagnostică a acestuia. E indiscutabil faptul că există o formă clinică monosimptomatică denumită eritematod discoid cronic, a cărui manifestare unică este eritemul cutanat localizat pe față sau pe o altă parte a corpului, avînd o apariție intermitentă sau permanentă.

Kaposi a atras atenția încă în anul 1872 asupra faptului că între aceste forme cronice și cele diseminate acute și subacute care sînt caracterizate prin leziuni grave și variate ale organelor interne, este o diferență vădită.

Acestea se încadrează potrivit concepției actuale în grupa colagenozelor, deși apar ca atare, limitele dermatologice.

Aceste constatări nu constituie o regulă rigidă. Se întâmplă ca forma discoidă cronică despre care se credea în trecut că e benignă, să se manifeste luni sau ani de-a rândul ca o boală localizată a pielii până când cu ocazia unui puseu acut procesul lezează și alte organe, semnalind că boala a devenit generalizată și ca atare este de fapt un LEA din grupa colagenozelor.

Magyarosi și Orlik au studiat datele anamnestice și decursul la 10 bolnavi suferind de eritematoid discoid cronic, utilizind materialul clinicilor din Tirgu Mureș. (Comunicare verbală.) Ei au găsit la 2 din cei 10 bolnavi pe lângă manifestări cutanate, miocardită, poliartrită, nefrită etc.

Petrányi denumește această fază de evoluție prin termenul de fază polisistemică, adică fază în care sînt interesate mai multe organe sau sisteme, în opoziție cu faza sau forma monosistemică, în care este atins un singur organ sau sistem (manifestări exclusiv cutanate, renale sau miocardice etc.).

Noțiunea de lupus eritematos acut monosistemic implică riscul ca în lipsa unei etiologii cunoscute să încadrăm în această grupă de boli felurite alte tablouri clinice cu un pronostic nefavorabil. Tendința aceasta de a încadra în grupa colagenozelor cele mai variate organopatii nu e admisibilă.

Posibilitatea trecerii din grupa monosistemică în cea polisistemică o ilustrăm printr-un caz observat de autorii de mai sus:

V. M. femeie, în vîrstă de 28 de ani, agricultoare, s-a internat în clinica dermatovenerologică în ziua de 25 mai 1957. Cu 1 luni înainte de a se interna i-au apărut pe față eriteme cutanate caracteristice. Alte acuze nu a avut. Cu două săptămîni în urma s-a instalat o durere crescîndă la mișcările spontane, în mușchii articulațiilor ale mîinilor precum și în articulațiile mîinii și ale cotului. Semne care să indice o mișcarea locală nu a observat (tumefacți, roșeața etc.), dar a avut deseori dureri cardiace și palpitații. Temperatura nu și-a controlat-o. Acuzejă au durat aprox. 10 zile. Pe nas și pe față se pot observa eriteme cutanate caracteristice care se situează papiliform. Cardiac nimic patologic: pulsul normal, tensiunea arterială 130/95 mm Hg. Articulatia mîinii e puțin dureroasă la mișcare. Rezultatele examenelor de laborator VSH 25/58 mm, numărul gl. albe 5.400, apoi 4.000, fracțiunile serice arată 50% albumină, 21% gamaglobulina, EKG ritm sinusal, caracterul foarte plat al T1,2 indică o tulburare de repolarizație. Bolnava a fost internată în clinica timp de o lună. La ieșire în afară de un ușor eritem cutanat nu are nici o alta acuză. VSH, EKG normalizate. Leucopenia și disproporțiunea au încetat. În rezumat: eritem monosistemic, limitîndu-se aparent numai la piele. Antecedentele și examenele minuțioase (articulațiile, proteinele din serul sanguin, EKG etc.) au indicat însă o formă polisistemică.

Formele monosistemice pot avea o evoluție cronică sau acută. În prima grupă intră de exemplu lupusul eritematos discoid. Unii autori clasifică și poliartrita cronică recidivantă în această categorie a colagenozelor. Grupa a II-a cuprinde anumite endocardite, pleurite, pericardite etc.

Entitățile clinice din prima grupă au un decurs monosistemic în circa 40% a cazurilor. Cele din grupa a doua sînt cu mult mai rare, deoarece în majoritatea cazurilor datorită puseurilor acute tabloul clinic devine polisistemic, ceea ce duce la clarificarea diagnosticului. În asemenea împrejurări se poate stabili de exemplu că pericardita bolnavului nu a fost altceva decît o manifestare univiscerală sau monosistemică a I.EA, deoarece în decursul acestui puseu acut se asociază leziuni poliviscerale ca de ex. nefrite, poliartrită sau manifestări cutanate caracteristice.

Diagnosticul este mai puțin problematic în cazurile cu debut polisistemic. În aceste cazuri poliviscerita apare concomitent sau precedată de febră fără curbă termică caracteristică, interesind simultan sau progresiv diferite organe. Prin asocierea variată a organopatiilor rezultă un tablou clinic inconstant și dizar, intercalîndu-se în decursul bolii perioade mai lungi sau mai scurte de

remisii spontane, bolnavul devenind asimptomatic. De obicei decesul survine cu ocazia puseurilor acute în urma insuficienței funcționale a organelor atinse (cord, rinichi etc.), dar această insuficiență funcțională se poate instala și în perioadele de acalmie prin leziuni cronice extinse ale organelor afectate.

Pentru ilustrarea acestui fapt prezentăm câteva extrase din foile de observație ale bolnavilor noștri. Cazul de mai jos ilustrează formele cu debut poli-sistemic acut, evoluind cu leziuni viscerale polimorfe.

L. M. femeie în vîrstă de 43 de ani, e internată în clinica noastră la 3. VII. 1957. Boala a debutat cu trei luni înainte de internare. Eritemul cutanat caracteristic, papiliform, al feții apare acompaniat de febra intermitentă. După trei săptămîni apare o poliartrită acută. Este tratată în consecință (antibiotice, salicilat, ACTH, cortizon) fără succes. Cîu doua săptămîni înainte de internare survine o pleuropneumonie. Din datele clinice și de laborator existente în loana de observație relevăm febra, eritemul cutanat al feții, poliartrita, pneumonia, pleurita și neirită, precum și anemia, leucopenia, hiperгамaglobulinemia, albuminuria, cilindriuria și evidențierea celulelor LE din mîduva sternală. După un tratament de doua luni, bolnava părăsește clinica în remisie completă. Starea generală continuă să se amelioreze și acasă, iar în vara anului 1958 părăsește patul. După câteva săptămîni devine însă din nou febrilă, instalîndu-se o poliartrită și pleurezie dreaptă. Este internată iarăși în clinica medicală în ziua de 7. X. 1958.

La internare eritemul cutanat al feții nu mai există, dar a apărut altul pe extremitățile inferioare și superioare. La simptomele cutanate se mai adaugă poliartrita, pleurezia, și splenomegalia. Tot timpul internării bolnava este subfebrilă. Celulele LE au putut fi puse în evidență și de data aceasta.

Datele ce reies din prezentarea schematică a acestui caz dovedesc faptul că evoluția bolii a putut fi influențată prin tratament medicamentos numai în măsura în care acest procedeu a intervenit în mod pozitiv asupra stării funcționale a unui organ de importanță vitală. Astfel procesul morbid a putut fi limitat la un organ sau două, disfuncția acestora fiind compatibilă cu viața. Nu putem vorbi nici în aceste cazuri de vindecare, ci numai de remisie, un stadiu în care recidiva poate surveni oricînd în forma ei inițială sau schimbată, interesînd alte organe sau sisteme. Acest fapt rezultă și mai evident din următorul caz:

Bolnava B. V. în vîrstă de 22 de ani a fost internată în clinica noastră de 9 ori în curs de 2 ani și șase luni. Prima internare a durat de la 3. II. 1955 pînă la 3. V. 1955 cu diagnosticul de poliartrita reumatică acută. În remisie completa se execută amigdalectomie. Este reinternată între VI—VIII 1955 cu diagnosticul de pleurezie și miocardită acută. După o remisie de o lună între IX. și X. 1955 se internează din nou. De data aceasta diagnosticul este poliartrita reumatică cronică (Poncet?), poliadenopatie. După două luni de remisie devine din nou febrilă și se internează între XII. 1955 și II. 1956 cu diagnosticul poliartrita ac. recidivantă atipică, stare septică subacută (endocardită lentă?). La internarea dintre II.—VI. 1956 diagnosticul este același. După câteva luni de remisie și afebrilitate o găsim din nou internată între X.—XI. 1956 cu diagnosticul de poliartrita reumatică cronică recidivantă, miocardită cronică. După această fază relativ oligosimptomatică se internează din nou, acum pentru a opta oară între I.—II. 1957 cînd i se stabilește diagnosticul de fază polisistemică a LEA. (colagenoză). Bolnava sucumbă în august 1957 în urma unei insuficiențe circulatorii.

Din aceste două exemple prezentate reiese că procesul morbid poate interesa timp îndelungat sau exclusiv un singur organ sau sistem (ca și în 8 din cele 10 cazuri amintite la început), dar poate interesa concomitent sau succesiv mai multe organe. Avînd însă în vedere că participarea organelor nu este uniformă și că sînt anumite organe față de care procesul manifestă după cum se pare oarecare predilecție, prezentăm în cele ce urmează experiența clinicilor noastre în această privință:

TABEL

Simptome		15 cazuri observate de noi	Frecvența		33 cazuri observate de Petranyi	
Simptome de debut	Febra	13 cazuri	87%	—	—	
	Eritem cutanat	3 ..	20%	6 ..	18%	
	Poliartrită	6 ..	40%	11 ..	23%	
	Modificări viscerale :					
	a) Nefrită	1 ..	12%	1 ..	12%	
	b) Pneumonie	— ..	12%	1 ..	12%	
	c) Pleurită	1 ..	12%	1 ..	12%	
	d) Cardită	— ..	12%	— ..	12%	
	Simptome tardive	Febră	15 ..	100%	30 ..	90%
		Poliartrită (Reumatoid a.)	10 ..	67%	25 ..	75%
Afecțiuni renale		11 ..	73%	12 ..	36%	
Miocardită		9 ..	60%	21 ..	63%	
Eritem cutanat		8 ..	53%	21 ..	63%	
Linfadenopatie		8 ..	53%	19 ..	57%	
Pleurită		8 ..	53%	12 ..	36%	
Pneumonie		6 ..	40%	9 ..	27%	
Endocardită		3 ..	20%	8 ..	24%	
Pericardită		5 ..	33%	6 ..	18%	
Splenomegalie		5 ..	33%	3 ..	9%	
Date de laborator		Leucopenie	11 ..	73%	26 ..	78%
	VSH accelerată	15 ..	100%	31 ..	93%	
	Hiper-gama-glob.	12 ..	80%	—	—	
	Celule L. E.	10 ..	67%	22 ..	66%	
	Albuminurie	11 ..	73%	12 ..	36%	
	Hematurie	10 ..	67%	—	—	

Studiind datele din tabelul comparativ de mai sus constatăm că simptomele de debut și tardive precum și frecvența și proporția celor 33 de cazuri urmărite de *Petranyi* și ale celor 15 cazuri observate de noi, în general sînt în concordanță. Divergențele ce se constată uneori se datoresc faptului că interpretarea simptomelor nu s-a făcut pe baza unor criterii identice. În ceea ce privește nefropatiile, observațiile noastre corespund mai mult datelor din literatură, în timp ce în ceea ce privește frecvența pleureziilor aceste date par a justifica observațiile lui *Petranyi*. În mare măsură rezultatele examenelor de laborator sînt aceleași.

Pe baza tabelului de mai sus frecvența simptomelor ar putea fi prezentată astfel: febră, artropatii, nefrită, miocardită, eritem cutanat etc.

Dacă analizăm simptomele enumerate din punct de vedere al specificității și valorii diagnostice, nu găsim decît două, anume eritematoidul cutanat și fenomenul LE pe care le întîlnim numai în mod excepțional în alte boli. Primul se poate recunoaște în general ușor, în schimb evidențierea celulelor LE se poate efectua numai în laboratoare utilizate cu personal instruit.

În practica medicală de toate zilele e foarte important dacă eritemul cutanat se asociază diferitelor leziuni viscerale sau poliartritice. Aceeași valoare o are și evidențierea celulelor LE în cazurile de LEA fără simptome cutanate („sine lupo”).

Confruntind datele noastre cu cele din literatură socotim că frecvența eritemului cutanat și a evidențierii fenomenului LE este de 60—80%. Trebuie remarcată însă fluctuația acestora în unele faze evolutive ale bolii. Uneori cele 2 simptome pot fi absente, iar alteori reapar cu o frecvență și intensitate diferită. Deci evidențierea celulelor lupice nu constituie o condiție sine qua non a diagnosticului pozitiv.

Evidențierea celulelor lupice presupune o bună experiență din partea examinatorului. Noi am ajuns la concluzia că uneori nu se obțin rezultate sigure decât dacă se aplică mai multe metode.

Trebuie remarcat faptul că în exacerbațiile acute, pozitivitatea fenomenului LE este mai frecventă. Sint însă cazuri în care evidențierea celulelor lupice în frotiu (singe periferic și măduvă sternală) nu se poate efectua decât exclusiv din exudate. În două din cazurile noastre diagnosticul a fost confirmat prin evidențierea acestor celule din exudatul pleural. La primul bolnav, eritemul cutanat a apărut după evidențierea celulelor LE, confirmând astfel diagnosticul. Al doilea caz a evoluat fără apariția fenomenelor cutanate, și astfel evidențierea celulelor LE din exudatul pleural și pericardic a fost considerată ca avind o valoare diagnostică decisivă. (Figura Nr. 1 și 2.)

Ținem să amintim că clinicile noastre stau la dispoziția medicilor din provincie în ceea ce privește studierea materialului trimis.

Recomandăm următoarele două metode pentru prepararea frotiurilor:

1. Procedeu citratat (*Bartell, Szakács*): singele sau măduva sternală se tratează cu o soluție 3,8% de citrat de sodiu sterilă în proporție de 2/10. Materialul se păstrează în tuburi Takata în termostat la 37° C. Plasma din eprubete se decantează după 30 și 60 minute. Se centrifugează timp de 5-15 minute la 3.000 turații pe minut. Din sediment se prepară frotiuri apoi se colorează cu May—Grünwald—Giemsa.

2. Procedeu inelului (*Snapper—Nathan*). Se așează un inel de cauciuc cu diametru de 0,5—1,0 cm și cu înălțimea de 0,2—0,3 cm pe o lamă de preparat microscopic. (Inelul poate fi confecționat dintr-un tub de cauciuc cu diametru potrivit.) În acest inel se așează câteva picături de singe sau măduvă sternală recoltate de la un individ sănătos. Preparatul se așează timp de 1 oră 1/2 într-o cutie Petri pe fundul căreia se introduce hirtic de filtru imbibată în ser fiziologic pentru a asigura o umiditate adecvată. Se îndepărtează apoi primul inel așezind în locul lui un al doilea inel cu același calibru în care se introduce singele sau măduva sternală a bolnavului. Preparatul se păstrează în aceleași condiții tot atit timp, după care se îndepărtează și al doilea inel. Se usucă la temperatura camerei timp de 20'—30' după care se colorează cu May—Grünwald—Giemsa.

În sfârșit trebuie să amintim valoarea biopsiilor. Examenul histologic executat din piele țesut subcutanat, țesut muscular, noduli limfatici etc. nu da rezultate absolut concludente. Pînă azi nu sint descrise leziuni specifice exclusive caracteristice LEA. Totuși evidențierea corpiilor hematolilnici precum și degenerescența hialină a anselor din glomerulii renali („Wire loop” — „anse de sîrmă”) pot întregi în mod pozitiv simptomele clinice și de laborator.

Azi numărul studiilor ce se ocupă cu problema colagenozelor este foarte mare. De aceea prin prezentarea modestei noastre experiențe nu am urmărit altceva decât să informăm pe medicii practicieni asupra recunoașterii acestei maladii care se întîlnește din cî în ce mai des.

Sosit la redacție: 30 decembrie 1958.

GY. BARTEL: PROBLEME DE DIAGNOSTIC IN LEGATURĂ CU LUPO-
ERITEMA O-VISCFRITA ACUTĂ



Fig. 1.

Reziduuri de extract pleural cu colorație May-Grünwald-Giemsa. „A” și „B” sînt celule LE caracteristice. „C” e un „corp LE” mic extracelular.



Fig. 2.

Evidențierea acidului deoxiribonucleic din celulele LE, după metoda Feulgen. În mijloc se vede clar atât nucleul periferic ce a păstrat structura cromatinei cît și incluziunea omogenă intracelulară de acid deoxiribonucleic.