

ASUPRA UNUI CAZ DE ANEMIE SIDEROACRESTICĂ INFLUENŢABILĂ CU PIRIDOXINĂ ŞI RIBOFLAVINĂ

Cs. Hadnagy şi I. Huszár

Noţiunea de anemie sideroacrestică a fost introdusă în hematologie de *Heilmeyer*. Esenţa acestor anemii constă în faptul că organismul deşi dispune de fier suficient, totuşi nu-l poate folosi în mod satisfăcător pentru sinteza hemoglobinei. Dacă în acelaşi timp maturarea eritocitară nu este alterată, atunci anemia va fi hipocromă-microcitară; în schimb dacă ea este încetinită, atunci anemia poate fi normocromă sau chiar hiperchromă. Menţionăm că în unele cazuri anemia nu se referă la numărul eritrocitelor ci numai la cantitatea de hemoglobină foarte scăzută a acestora. Astfel, în cazul publicat de *Crosby* bolnavul avea 5,120.000 globule roşii la $1/\text{mm}^3$ de sînge, dar prezenta 9.8 g% hemoglobină.

Astfel de anemii au fost descrise sub diferite denumiri: „Hemocromatoză cu anemie hipocromă fără hemoglobină anormală (*Caroli* şi colab.); „Anemiile hipocrome cu hipersideremie” (*Malassenei*), „Hipocromie hipersideremică” (*Debray*); „Anemie primitivă refractară cu hipersideroză” (*Albahary*); „Anemie siderocitică” (*Bessis*, 3); „Anemie cronică refractară cu măduvă sideroblastică” (*Björkman*); „Anemie hipocromă cu supraîncărcare ferică” (*Crosby*) etc.

Sîntem de părere că pentru uniformizarea nomenclurii, termenul de anemie sideroacrestică este cel mai corespunzător.

Heilmeyer împarte aceste anemii în două categorii mari: I. anemii sideroacretice primare sau esenţiale şi II. anemii sideroacrestice secundare sau simptomatice.

În prima categorie intră anemia refractară sideroblastică şi anemia hipocromică sideroacrestică ereditară. Ambele se caracterizează prin următoarele: în majoritatea cazurilor sideremia este crescută, dar utilizarea fierului pentru hematopoeză e scăzută, numărul sideroblaştilor şi siderocitelor din măduvă fiind crescut, se observă sideroză hepatică, în unele cazuri chiar hemocromatoză. În forma ereditară, anemia este hipocromă, iar în cea dobîndită este normocromă sau chiar uşor hiperchromă, puţin şi uneori şi hipocromă. În seria eritocitară vedem două populaţii: pe lângă eritrocite, care sînt foarte hipocrome, se găsesc şi celule hiperchrome. Aceste anemii sînt refractare la orice tratament. Eritropoeza este considerabil crescută: raportul elementelor mieloide/eritroide poate fi inversat. Ele sînt urmate destul de frecvent de hemopatii maligne. Se observă deseori anizocitoză cu așa-numite „celule de ţintă”.

Numărul exact al cazurilor publicate pînă în prezent este greu de stabilit, întrucît există şi articole mai vechi care menţionează — în cadrul hemocromatozelor — unele

ane. un refractare la tratament. *Garby* și colab. au publicat 1 caz în 1957; *Björkman* 4 cazuri în 1956, relatînd încă 3 în 1959; *Heilmeyer* 6 cazuri, *Faber* 3 cazuri, *Dacic* și colab. 7 cazuri, *Caroli* și colab. 1 caz, *Debray* și *Conte* 1 caz, *Albahary* 1 caz, *Maier* 3 cazuri.

Cauza anemiei o constituie în primul rînd dezechilibrul enzimatic, sinteza protoporfirinei fiind alterată; în forma dobîndită se constată de asemenea că și încorporarea fierului în protoporfirină este blocată (*Heilmeyer*).

Forma ereditară a anemiei sideroacrestice a fost observată numai de *Heilmeyer* și col. și *Ludin*.

În categoria anemiilor sideroacrestice secundare sau simptomatice intră unele anemii cauzate de infecții, intoxicații (Pb, NaF), anemii de carență (scorb. lipsa piridoxinei) și talasemia.

Experiențe electronmicroscopice efectuate recent de *Bessis* au relevat aspecte noi în metabolismul fierului.

Avem mai multe date experimentale în literatură în legătură cu faptul că lipsa de piridoxină cauzează anemii hipocrome la animale. În patologia umană sînt numai cîteva observații: după prima, a lui *Snyderman* și colab. la un sugar de 8 luni, *Coursin*, *Harris* și colab., *Bishop* și colab., *Maier*, *Gehrmann*, *Foy* și *Kondi*, *Verloop* și *Rademaker*, au publicat cîte un caz.

În experiențe executate pe animale, *Cartwright* și *Wintrobe* au arătat rolul piridoxinei în sinteza protoporfirinei. Carența de piridoxină se poate pune în evidență prin eliminarea urinară crescută a acidului xanturenic, mai cu seamă după administrare de triptofan. Acest test nu arată însă întotdeauna și în patologia umană carența piridoxinică; rezultă faptul terapeutic că negativitatea testului nu implică renunțarea la administrarea vitaminei B₆ în anemiile refractare la alte tratamente (*Bishop* și *Berthel*, *Verloop* și *Rademaker*).

În cazul nostru, pe care-l prezentăm mai jos, reticulocitoza provocată de vitamina B₆ a fost numai de scurtă durată. Administrînd însă în același timp și vitamina B₂, am putut obține o reticulocitoză mai marcată, de lungă durată, care a dus la vindecarea bolnavului.

Date experimentale arată că lipsa riboflavinei provoacă la porci și la ciini o anemie moderată în schimb la maimuțe are drept urmare o anemie rapidă și gravă. Această anemie, în cazul ciinilor de experiență, este hipocromă, iar la porci normocromă.

Regenerarea eritocitară la ciini după singerare este crescută în urma administrării vitaminei B₂. În experiențele executate pe șobolani, s-au obținut rezultate similare.

În afară de *Foy* și *Kondi*, care au administrat riboflavină într-un caz de anemie aplastică, pe baza datelor literare ce ne stau la dispoziție, credem că nu s-au publicat încă cazuri, în care terapia cu riboflavină să fi fost eficientă în tratamentul anemiilor. *Wintrobe* remarcă în cartea sa că nu s-au publicat cazuri de anemii cauzate de carență de riboflavină.

În cele de mai jos prezentăm cazul bolnavului S. F. de 50 de ani, internat în clinica noastră la 19. III. 1961, cu diagnosticul de tromboflebită a venei femorale drepte; boala a debutat în luna decembrie 1959. Edemul accentuat și dureros al membrului inferior drept pe care-l prezenta bolnavul, nu a fost influențat de tratamentul administrat: anticoagulante, antibiotice, butazolidină, spasmolitice, infiltrații lombare paravertebrale cu novocaină. Am obținut doar efecte trecătoare cu infuzii repetate de ganglioplegice (*Hyderyn*, *Hexamethonium* în soluție de glucoză și novocaină). Dat fiind faptul că anamneza bolnavului releva natura recidivantă a tromboflebitei, am căutat un eventual proces abdominal malign, însă toate examinările în această privință au fost negative. În același timp atenția noastră a fost atrasă de culoarea cenușie-brună a feței bolnavului, precum și de căderea părului în regiunea axilară și pubiană. Suspiciunea de hipocorticism se infirmă pe baza analizelor de laborator.

Bolnavul suferea de 2 ani și de tulburări digestive, reprezentate prin gastro-enterită și colită cronică cu diaree frecvente — cauzate și întreținute probabil de rezecția gastrică, efectuată după metoda Billroth II pentru un ulcer gastro-duodenal; fenomenele amintite instalându-se curind după intervenție. Radioscopia gastro-intestinală arată motilitatea exagerată a intestinului subțire cu peristaltism accentuat și semne de enterită marcată: la 1 oră după ingerarea materiei de contrast, aceasta a ajuns deja în ansele ileonului terminal. Ficatul depășea rebordul costal cu 1 lățime de deget.

Bolnavul era și anemic, motive care ne-au determinat să elucidăm și patogenia anemiei. Examinările au arătat că bolnavul prezintă hipersideremie. Intre 7—27 X. 1960 numărul hematitelor a fost 3,500.000—3,600.000, hematocritul 32, diametrul mediu al hematitelor 8,37 microni, suprafața hematitelor 151 microni², volumul hematitelor 87 microni³, grosimea hematitelor 1,58 microni, saturația hematitelor cu Hgb. 32,7 gama-gama, diametrul hematitelor (valori minime și maxime): 5,95—11,91 microni. De asemenea erau prezente anizocitoză, poikilocitoză marcată, într-un număr mai restrins schizocite și multe „celule de țintă”. Rezistența osmotică a hematitelor: 0,46—0,22. După o incubatie sterilă de 24 de ore: 0,50—0,20. Numărul reticulocitelor 1—3 la mie. Numărul leucocitelor: 8200. Tabloul sanguin: tinere 4%, forme de trecere 20%, neutrofile 50%, eozinofile 4%, bazofile 1%, limfocite 16%, monocite 5%, umbre Gumprecht 5%, celule reticulare 27%. Medulograma arată: proeritroblaști 1,3%, macroblaști 5,7%, normoblaști bazofili 1%, normoblaști policromatofili 6%, normoblaști acidofili 3,7%, mieloblaști 0,3%, promielocite 10,3%, mielocite neutrofile 14%, tinere neutrofile 4,3%, forme de trecere neutrofile 8%, neutrofile mature 6%, mielocite eozinofile 1%, eozinofile mature 0,3%, limfocite 6,7%, monocite 0,7%, megacariocite 0,7%, celule reticulare 27,6%, celule plasmatiche 0,7%, umbre Gumprecht 0,7%. 89% dintre eritroblaști au fost sideroblaști și 38 la mie a eritrocitelor au fost siderocite. Hemoglobina fetală 3%. Testul lui Coombs direct, negativ. Sideremia provocată cu Ferronascin (Roche) 20 mgr, sideremie a jeun 180 gama%, peste 3 ore 210 gama%, peste 5 ore 160 gama%. Proteine serice totale: 6,2 g%. Fracțiuni electroforetice: albumine 42,4%, alfa-1-globuline 7,8%, alfa-2-globuline 7,8%, beta-globuline 10,5%, gama-globuline 31,5%. Lipide de plasmatiche totale 621 mgr%. Alfa-lipoproteide 24,7%, beta-lipoproteide 75,3%. Colesterolemie 176 mgr%. Probe de disproteinemie: Mollen ++, Cadmiu +, Sol. de aur +, Takata Ø. Intensitatea probelor de discoiditate (așa-zise probe ale funcțiilor hepatice) au devenit din ce în ce mai pozitive. După o lună Mollen +++, Cadmiu ++, Sol. de aur ++, Takata +++, bilirubinemie normală. În biopsia ficatului s-a putut pune în evidență hemosideroză marcată, iar în urină hemosiderina se găsea în cantitate mare. Curba glicemică după ingerarea a 1 g/kg de glucoză: 72—115—117—88 mgr% (a jeun — 30 minute, 60 minute—120 minute). Proba galactozuriei negativă (50 g).

Bolnavul a primit timp de 10 zile 3 × 1—2 drag. de fertonin CIF, apoi consecutiv timp de 5 zile zilnic 20 mg. ferronascin (Roche) i.v., apoi alte 5 zile, zilnic 1 fiolă de neoperhepar, iar după aceasta timp de 9 zile, zilnic 50 gama vitamină B₁₂, iar în cele din urmă 200 mgr. acid folic; mai târziu, timp de 7 zile câte 1 fiolă de Hepavit 12 (extract de ficat conținând și vitamină B₁₂). În tot timpul terapiei de mai sus nu am observat criză reticulocitară. În urma acestora, administrând timp de 3 zile câte 100 mgr de vitamină B₆ urmează o criză reticulocitară marcată (190 la mie), în ziua de 13. XII. 1960. Mărim doza de vitamină B₆ zilnic la 200 mgr., după care iarăși observăm ridicarea numărului reticulocitelor la 242 la mie, însă menținând această doză, numărul reticulocitelor scade. În 19. XII. 50 la mie, în 21. XII. 19 la mie. Intre timp numărul hematitelor crește la 4,010.000. În ziua de 28. XII. administrăm 40 mgr. de riboflavină, după care numărul reticulocitelor se ridică pînă la 320 la mie. Începînd de acum bolnavul primește o combinație de vitamină B₆ cu B₂ în cantități progresiv descrescînde.

La 2. III. 1961. numărul hematitelor 4,680.000, Hgb, 90%, sideremie a jeun 120 gama%, în urină hemosiderină negativă. Proteine totale 8,1 g%. Toleranța la glucoză: 70—168—141—70 mgr%. (a jeun 30—60—120 minute). Ficatul depășește rebordul costal

cu l lățime de deget. În tot timpul medicației cu vitamine B₆ și B₂ tromboflebitele nu au recidivat, edemele crurale au dispărut complet. Originea carenței în vitamină B₂—B₆ poate fi pusă în legătură cu tulburările gastroenteritice postrezeccionale amintite mai sus, dar rolul acestei carențe (hipovitaminoze), în patogenia tromboflebitelor și a edemelor crurale prezentate de bolnav nu a putut fi elucidată.

Sosit la redacție: 6 februarie 1961.
