

Clinica de pediatrie a Spitalului „Gr. Alexandrescu” din București,
(cond.: prof. C. Constantinescu)

**IPOTEZE NOI IN FUNDAMENTAREA TRATAMENTULUI COMPLEX
CURATIVO-PROFILACTIC AL REUMATISMULUI
BOUILLAUD-SOKOLSKI (R.B.S.)**

C. Constantinescu, V. Petrescu-Coman, R. Veidenfeld

Rolul streptococului hemolitic în etiologia R.B.S. este considerat pe deplin dovedit la ora actuală, cel puțin pentru majoritatea cazurilor. De asemenea autorii sînt de acord în a admite un mecanism infecto-alergetic și nu o acțiune directă a streptococului sau a toxinelor sale asupra collagenului articular sau cardiac.

Amintim în acest sens faptul că încă în secolul trecut, unii clinicieni au sesizat legătura dintre R.B.S. și infecția rino-faringiană premergătoare cu 1—3 săptămîni. *Taranta* arată că în coreea Sydenham, angina streptococică precede fenomenele de R.B.S. neurologic cu 2—3 luni.

Descoperirea anticorpilor specifici antigenelor streptococice (*Todd*, 1935) și a existenței acestora în serul reumaticilor a întărit foarte mult teoria etiologiei streptococice a R.B.S. Mai amintim că după *Stolerman* și *Taranta*, dacă se cercetează toți anticorpii cunoscuți: ASLO, ASK, ASD, AH, ș. a., procentul de reacții pozitive atinge practic 100%, la bolnavii de R.B.S.

Există însă foarte multe necunoscute privind patogenia R.B.S., modul în care infecția streptococică determină boala sau recidivele de R.B.S. Pe baza unor statistici din diferite țări, adoptate și de O.M.S. se admite că din cei care fac infecția streptococică, numai la 3—5% se dezvoltă R.B.S., iar dintre cei cu ASLO pozitiv doar la 10%. Procentajul este mult mai mare pentru cei care se știe că sînt reumatici, întrucît la aceștia recidivele apar în proporție de 50% după o infecție streptococică. (10% dacă se face tratamentul antibiotic corect.) Există deci încă un factor determinant pe lângă streptococ, în etiopatogenia R.B.S., „un factor extern sau intern” (*Schaub*).

Rolul unui virus ca factor extern asociat streptococului a fost susținut de mulți autori printre care și de *Danielopolu*, *Zamfir* ș. a. Actualmente *Zaleski* susține mult această ipoteză care însă nu a fost pe deplin dovedită.

Ca *factor intern* socotim că este de menționat ipoteza lui *Diamond* despre o *anomalie biochimică a collagenului*.

Ipoteza similitudinii ajută la înțelegerea etiopatogeniei R.B.S. ca rezultat al infecției streptococice pe un anumit teren. Sub denumirea de ipoteză a similitudinii noi desemnăm o generalizare și aplicare la R.B.S. a unei ipoteze pe care a emis-o *Bywaters* în glomerulo-nefrita acută difuză. Se presupune că în collagenul unor persoane (pedispuse la reumatism) ar exista o fracțiune proteică similară cu cea din antigenele streptococului (mai ales în anumite condiții). Anticorpii dezvoltăți ca răspuns la pătrunderea antigenului microbial ar reacționa încrucișat cu fracțiunea tisulară asemănătoare. Ilustrăm această ipoteză prin schema alăturată. O persoană purtătoare a unei anumite „anomalii biochimice a collagenului” (ereditar, constituțional), prezintă în condițiile cunoscute ca reumatogene (frig umed, surmenaj, emoții negative etc.) o accentuare a acestor particularități, ceea ce face ca acolo unde o infecție streptococică a declanșat producerea de anticorpi să se producă un complex anticorp „antigen” tisular cu leziuni inflamatorii consecutive.

Cantitatea variabilă a fracțiunii aberante în diferite regiuni ar putea explica, după noi, localizarea de predilecție a bolii. Repetarea crizelor ar putea determina dezvoltarea unor anticorpi din ce în ce mai apropiați de fracțiunea tisulară, R.B.S. devenind o boală auto-imună (*Cavelty*) ce evoluează independent de infecțiile streptococice noi. Experiența noastră însă confirmă părerea imensei majorități a autorilor, după care această eventualitate este din fericire rară și tardivă. Experiența a peste 20 ani de profilaxie antireumatică prin profilaxie antistreptococică (*Thomas, și France, Coburn, Bywaters, Roberts, Stolerman, Schoen, Nesterov, Iasinowski, Leichtentritt* ș.a.) arată că sub profilaxie antistreptococică continuă obținută cu doze foarte mici de penicilină, sulfamidă, tetracilină sau eritromicină se evită pătrunderea streptococului hemolitic și se previn recidivele de R.B.S. în proporție de 85—95% după medicament, intensitatea infecției etc. Eradicarea streptococului o dată pătruns în organism conferă numai o protecție mai redusă, întrucît nu evită întotdeauna formarea de anticorpi care poate fi foarte precoce. Totuși eradicarea streptococului este un timp obligatoriu în tratamentul și în profilaxia R.B.S. În această privință socotim necesar să ne oprim asupra următoarelor noțiuni. Pentru producere de anticorpi se iau în considerare și unii streptococi, cu vitalitate redusă, care eventual nu mai pot crește pe medii obișnuite. De aceea se face o cură de eradicare cu penicilină în doză eficientă de 4—800.000 u/zi, timp de minimum 10 zile în orice atac de R.B.S. și în orice amigdalită intercurrentă la un reumatic, indiferent dacă examenul bacteriologic curent a decelat sau nu prezența streptococului hemolitic în exsudatul faringian. Atît sulfamidele, cît și penicilina în doze mici ca și antibioticele cu spectru larg care sînt bacteriostatice și nu bactericide, nu sînt indicate o dată ce infecția s-a produs, pentru că, repetăm, un streptococ ce a pierdut complect capacitatea de a produce inflamație, care nu mai crește pe medii obișnuite, își păstrează totuși puterea antigenică. Or, în ipoteza atît de răspîndită a etiopatogeniei infecto-alegice în R.B.S., producerea anticorpilor este veriga cea mai importantă.

Dacă eradicarea streptococului o dată pătruns se obține numai cu bactericid în doză suficientă și administrată timp suficient, prevenirea pătrunderii streptococului în organism (faringe) se obține mult mai ușor cu doze foarte mici de antibiotice sau chimio-terapice. Aci intră în considerație și sulfamidele inclusiv sulfatazolu și chiar sulfanilamida în doze de 1 tabl. zi la copii sub 20 kgr 2 tabl/zi la copii mai mari și la adulți. Există riscul toxicității pentru sulfamide mai ales în leucogeneză, dar acest risc este excepțional.

Penicilina de depozit are o serie de avantaje, dar și riscul sensibilizării precoce sau tardive care s-ar ridica după unii la 3—5% din cazuri. Penicilina V per os în doză de 1—2 tabl/zi ni se pare foarte recomandabilă, întrucît pe lingă eficiență și lipsită de toxicitate, prezintă un risc de sensibilizare mult mai mic decît în cazul penicilinei de depozit.

Tetracilinele în doză de 1—2 tablete pe zi prezentînd riscul unei toxicități reduse au avantajul unei acțiuni trofice asupra celulei hepatice și nervoase (*Jimenez-Diaz, Riessa*) ceea ce le desemnează pentru profilaxia recidivelor la reumaticii purtători ai unei afecțiuni hepatice.

Eritromicina prezintă după *Stahlman* idealul unui medicament eficace, lipsit de toxicitate și care nu sensibilizează, dar al cărui preț ridicat îl face greu accesibil, mai ales cînd este vorba de o administrare neîntreruptă de zi cu zi, timp de 5 ani de la atac, sau pînă la pubertate.

Intrucît de regulă această profilaxie foarte importantă nu conferă o garanție totală, este necesar ca bolnavii să fie lămuriți și asupra necesității tratamentului de eradicare, de stîrpire, a streptococilor pătrunși în organism, ori de cîte ori se ivește o infecție intercurrentă posibil streptococică la un bolnav de R.B.S. Sînt 2 verigi distincte care se completează reciproc și care nu trebuie confundate.

Terapia salicilică a cărei eficiență în R.B.S. pare să fi fost cunoscută de mult ocupă un loc important și în profilaxia R.B.S. dacă este folosită corect, adică în

doză eficientă din momentul apariției anginei timp de cel puțin o lună după aceea. Pentru aceasta pledează experiența clinică importantă a lui *Coburn, Sheldon* și mai ales *Morena*, care după relatarea lui *Lenoch*, administrând aspirină în doză mare un an după atacul de R.B.S. și apoi 1 lună de zile cu ocazia infecțiilor intercurrente, n-ar fi avut nici o recidivă la bolnavii urmăriți timp de 30 de ani.

Cercetările de laborator ale lui *Coburn* (1942), ale lui *Smith* și *Humphrey* (1949), care dovedesc capacitatea acidului salicilic de a împiedica fixarea unor anticorpi pe antigenul respectiv, aruncă o lumină nouă asupra acțiunii acestei substanțe în boala infecto-alergică care este R.B.S. Această acțiune ni se pare mai importantă decât aceea mai recent descoperită asupra axului hipofiză — suprarenală, care după *Mährlein* ș. a. ar intra în discuție numai la doze toxice și care în orice caz nu epuizează acțiunea salicilicelor.

Meritul mare al salicilicelor în R.B.S. este umbrat de faptul cunoscut că aceste medicamente prezintă o margine mică între doza eficientă și cea toxică. De la *Coburn* se cunoaște legea salicilemiei eficiente, după care preparatele salicilice nu acționează ca antireumatice decât de la depășirea punctului nodal de 30—55 mg ac. salicilic/100 ml ser. La noi în țară *Danielopolu, Lupu, Dimitriu, Hațieganu, Goia, Nicolau, Rusescu* ș.a. au militat pentru folosirea dozelor mari de salicilat în reumatism.

Se știe că saliciliemia de 35 mg la 100 ml se obține cu salicilat de Na 0,20 g/kilocorp/zi când se adaugă bicarbonat de Na ana parte,, 0,15 g/kilocorp/zi, când doza de bicarbonat este jumătate cât cea de salicilat și de 0,10—0,12 g/kilocorp/zi salicilat de sodiu sau aspirină fără bicarbonat de Na.

Doze mai mari ca acestea nu sînt justificate, putînd fi toxice, iar dozele mai mici nu sînt eficiente, cel puțin atîta timp cît procesul reumatic este încă activ. Considerăm că în caz de intoleranță la preparate salicilice este preferabil să se recurgă la alt antireumatic, de ex.: piramidon, decît să se folosească doze prea mici.

După ipoteza similitudinii ni se pare că n-ar fi nevoie de prelungirea saliciloterapiei intense timp de un an de la atac, ci că 3—4 luni ar fi suficiente în majoritatea cazurilor. După experiența noastră, indicăm drept criteriu obiectiv normalizarea titrului ASLO.

Rîscul oricărei medicații profilactice, al penicilinei, al sulfamidelor sau al preparatelor salicilice, trebuie luat în considerare și obligă la evitarea și combaterea „hiperdiagnosticului”, deci a aplicării acestor medicamente în cazuri nejustificate.

Amintim că și noi ca și alții socotim corticoterapia obligatorie în tratamentul atacului R.B.S. dar nejustificată la suspecți sau în profilaxie. Considerînd că acțiunea corticosteroizilor este exercitată mai ales pe ultima verigă-patogenică ca anti-inflamator, este absolut necesar să se acționeze simultan și asupra streptococilor prin penicilină și asupra fixării anticorpilor pe antigenul tisular, prin salicilice.

Este obligatorie asanarea focarelor de infecție sub penicilină și piramidon.

Nu sîntem pentru exagerarea perioadei de repaus și considerăm că pe cît posibil trebuie promovată școlarizarea acestor copii, orientîndu-i cu predilecție spre profesii intelectuale, acestea necesitînd un efort fizic mai redus.

Balneoterapia — după un an de la acces și nu la cei decompensați — este desigur utilă, dar așa cum arată *Nicolau* și colab. poate fi periculoasă dacă nu este bine condusă.

Concluzii

R.B.S. este o afecțiune infecto-alergică declanșată de regulă de infecția streptococică, acționînd pe un anumit teren.

Este posibil ca să intervină o reacție încrucișată între anticorpii antigenelor streptococice și o fracțiune „similară” din collagenul chimic aberant al bolnavului. Această deviere a mozaicului proteic schițată constituțional ar deveni mai pronun-

țată în condiții defavorabile de mediu cunoscute ca reumatogene. Pentru suprimarea atacului R.B.S. și pentru prevenirea recidivelor este necesar, — să se acționeze asupra streptococilor pătrunși în organism printr-o medicație bactericidă intensă — cura de eradicare.

Curativ și profilactic dozele eficiente de preparat salicilic acționează mai ales împiedicând fixarea anticorpilor pe antigenii receptivi. Ele trebuie folosite în doză mare.

Corticosteroizii acționând ca antiinflamatori trebuie folosiți precoce în asocieră cu medicamente antistreptococice și cu preparate salicilice.

Sosit la redacție: 18 iulie 1962.