

Spitalul de copii Galați (director: V. Anghelescu)

CONTRIBUȚII ANATOMO-CLINICE ȘI BIOCHIMICE LA STUDIUL HIPERKERATOZELOR IHTIOZIFORME CONGENITALE, ÎN LEGĂTURĂ CU UN CAZ DE KERATOM MALIGN TRANSFORMAT ÎN ERITRODERMIE IHTIOZIFORMĂ CONGENITALĂ BULOASĂ*

G. Tirnovanu, Margareta Tirnovanu, R. Cighir, G. Mitescu, I. Slădescu, D. Coșer

Studiul anatomo-clinic și biochimic al unui caz de genodermatoză a pus în evidență o serie de modificări metabolice și imunologice care ar putea duce la o înțelegere mai clară a mecanismelor patogenice și la instituirea unei terapii mai adecvate.

Redăm pe scurt observația anatomo-clinică și rezultatele examenelor biochimice. Parturienta I. N., de 25 ani, naște la termen un copil de sex feminin de 2550 g și 47 cm, care prezenta toate caracterele anatomo-clinice ale unui keratom malign (fig. nr. 1 și 2). Aplicarea tehnicilor moderne de îngrijire (oxigeno-terapie intensă, dezinfecție riguroasă, alimentație prin gavaj), administrarea de vitamine (A, B, C, B₁₂) și antibiotice au contribuit ca micul bolnav să supraviețuiască. Leziunile cutanate au evoluat spre o eritrodermie ihtioziformă buloasă. Sub influența tratamentului local și general (corticoterapie, vitamina A, B₂, B₆, B₁₂) leziunile cutanate s-au ameliorat mult, bulele dispărind la 3 luni de la apariție. Revăzut la vârsta de 1 an și jumătate (fig. nr. 3), copilul prezenta tegumentele de culoare normală, uscate, cu o descuamație furfuracee, mai accentuată pe pielea capului. În acest interval copilul a primit un tratament de întreținere cu vitamina A, 300.000 U săptămânal și vitamina B₁₂ —1000 gama de 2 ori pe săptămână, fiind cunoscută acțiunea favorabilă a acestor vitamine asupra sistemului neuro-endocrin, metabolismului proteic, lipidic, glucidic, mineral și enzimatic (1, 2, 3, 4, 6, 12, 13, 14, 15, 17, 20, 21, 22).

Examenle hematologice la diferite intervale pun în evidență anemii grave de tip hipocrom, pe care le atribuim infecțiilor intercurrente. Mielograma arată o reacție mieloidă intensă, cu o creștere marcată a mielocitelor eozinofile (2,5 în loc de 0,2%).

Studiul metabolismului proteic pune în evidență modificări importante în cele 4 proteinograme: scăderea albuminei și creșterea globulinelor, în special în dauna fracțiunilor beta și gamma.

Mucoproteinuria (testul Donaggio) este crescută (200—250 mg/ml urină, față de 85—100 cât este normal), arătând o dezvoltare a procesului de depolimerizare a acidului hialuronic din organismul copilului, inclusiv de la nivelul pielii. *Studiul metabolismului hidrocarbonatelor* nu pune în evidență abateri importante față de normal. *Metabolismul grăsimilor:* hipolipemie cu hipocolesterolemie. *Studiul metabolismului mineral* indică o hipocalcemie, atât în singele cordonului ombilical, cât și în cele 3 probe recoltate la diferite intervale, hipofosfatemie, care se traduce clinic prin rahitism, și o hipercloremie care ar explica, până la un punct, infiltrația tegumentelor. *Metabolismul enzimatic:* fosfataza alcalină este crescută atât în singele cordonului ombilical (68 U.B.) cât și la vârsta de 9 luni (10 U.B.); colinesteraza scăzută ar indica o tulburare nervoasă. *Examenle radiologice:*

* Comunicare în ședința secției de pediatrie, filiala Galați, la 20 martie 1964

nu arată anomalii osoase, nici tulburări de osificare sau modificări de tip pagodoid ale metafizelor oaselor lungi, modificări descrise în intoxicația cu vitamina A. *Examenul histologic* (V. Anghelescu), făcut la 6 $\frac{1}{2}$ luni (fig. nr. 4) pune în evidență un proces de papilomatoză; celulele malpighiene sînt dissociate de un edem care formează, pe alocuri, mici vezicule și chiar bule; concomitent se observă un proces de degenerescență cavitară a protoplasmei, precum și degenerescența nucleilor; stratul granulos se vede numai la nivelul tecii externe a firului de păr; proces de hiperkeratoză. La nivelul dermului și mai ales la nivelul papilelor, se observă edem și o proliferare histiocitară care formează, uneori, adevărate plaje. Acestea sînt alcătuite din histiocyte, limfomonocite, uneori celule de tip epiteloid și foarte rare eozinofile tisulare. Anexele pielii, glandele sudoripare și firele de păr sînt normale. *Studiul cromatinei Barr*, pe frotiuri de sînge, indică prezența ei în 58%, din polinucleare. Acest procent ne arată că fetița nu are disgenезii sexuale.

Discuții. Cercetările histochimice ale lui G. S. Nicolau și L. Băluș (10) au demonstrat că în cazul eritrodermiei ihtioziforme buloase, procesul de keralinizare începe în profunzimea stratului malpighian, intra- și extracelular, în special pe seama tonofibrilelor. Procesul de acantoliză, întîlnit în E.I.B., s-ar datoră ruperii lanțurilor hidrogenate ale proteinelor, care intră în structura tonofibrilelor. În hiperkeratozele congenitale metabolismul proteinelor este profund tulburat, așa cum rezultă și din datele noastre. Studiile electroforetice, precum și prezența la nivelul dermului a unor proliferări histiocitare, leziuni semnalate și de alți autori (8, 18, 19), ridică problema intervenției unui mecanism autoimunoalergic, auto-„întreținut”, în hiperkeratozele congenitale. Într-adevăr în aceste boli există alterații structurale ale epidermului (10) prin vicii congenitale în metabolismul proteic și probabil în celelalte metabolisme. Substanțele proteice modificate, ca rezultat al viciilor metabolice, devin antigenice, ducînd la apariția de anticorpi citotoxici, ce întrețin procesul morbid. Această interpretare o susținem pe baza creșterii constante a gama-globulinelor (suportul anticorpilor) în toate cele 4 electroforeze a proliferărilor histiocitare din derm, precum și a unor cercetări experimentale (16). Întreprinse în problema hemogrefelor cutanate, care au demonstrat că în eliminarea acestora intervine un proces autoimunoalergic. Supraviețuirea hemogrefei în caz de agamaglobulinemie tinde să arate că anticorpii, care apar în organismul purtătorului de greafă, sînt globuline. În producerea leziunilor dermice, de natură autoimunoalergică, ar interveni și factorul vascular, așa cum au demonstrat cercetările experimentale ale lui Nicolau și Bădănoiu (11). Intervenția factorului neuro-endocrin în hiperkeratozele congenitale este demonstrată de unele date anatomo-clinice și de laborator (15). În cazul nostru scăderea colimesterazei ar indica și ea o tulburare în funcțiunea sistemului neurovegetativ. Alterările glandelor endocrine au fost incriminate și ele de o serie de autori (4, 5, 9) în patogenia hiperkeratozelor congenitale. În cazul nostru e de semnalat creșterea eliminării urinare a 17-cetosteroidilor la mamă, precum și hipocalcemiile constante, cu creșterea progresivă a fosfatemiei, care ar putea fi puse pe seama unei tulburări în secreția paratiroidelor. Datele prezentate aduc o modestă contribuție la studiul biochimic al hiperkeratozelor congenitale, care va trebui adîncit pentru a descoperi tulburările enzimaticе și genetice, ce stau la baza anomaliilor metabolice din această grupă de boli. *Concluzia preliminară, care rezultă din cercetările noastre, este că anomaliile metabolice și în special ale metabolismului proteic, declanșează un mecanism autoimunoalergic ce întreține sindromul morbid.* În lumina datelor noastre și a altor autori, clasificarea lui Tourain (citată de 7) în keratoze fără modificări dermice, în care introduce și keratozele ihtioziforme congenitale, și keratoze cu modificări dermice, nu corespunde datelor anatomo-clinice privite în dialectica lor evolutivă. Dacă inițial keratoza ihtioziformă congenitală este o boală care prezintă modificări primare ale epidermului, ulterior, în evoluția intervenind procesul autoimunoalergic, apar modificările dermice descrise.

Sosit la redacție: 25 noiembrie 1964.



Fig. nr. 2.: Nou născut; ectropion, eclabion și rețracția pavilionului urechii.



Fig. nr. 4.: Biopsic, colorație hematoxilina-erizina, hiperkeratoză, acantoză și microvillare în stratul malpighian; papilomatoză, col.m și proliferare histiocitară în derm.



Fig. nr. 1.: Nou născut, carapace cornoasă la nivelul spatelui.



Fig. nr. 3.: Aspectul tegumentelor la vârsta de 1,5 an.

Bibliografie

1. ANGHELESCU M., LEIBOVICI W.: Derm. Vener. (1957), 3, 247;
2. BEEK P.: Hautarzt (1962), 1, 42;
3. CHIOSA L., NEUMANN M.: Vitamine și antivitamine, Edit. Med. București (1955);
4. GRACIANSKY DE P., BOULLE S.: Atlas de Dermatologie, Edit. Maloine, Paris;
5. ILCA S., STOICOVICI S.: Comunicare Conf. Națională de Dermatologie, București, septembrie 1963;
6. LODIM A., GENTELE H., LAGERHAHM B.: Acta Derm. Vener. Stockm. (1958), 3;
7. LONGHIN S., ENE-POPESCU CONSTANȚA, HUSAR ANA: Derm. Vener. (1960), 5;
8. MIHALCA EUGENIA și colab.: Derm. Vener. (1963), 4, 353;
9. MILCU M., DUMITRIU R.: Comunicare Conf. Națională de Dermatologie, București, septembrie 1963;
10. NICOLAU G. S., BALUȘ L.: Derm. Vener. (1959), 4, 307;
11. NICOLAU G. S., BĂDĂNOIU A.: Derm. Vener. (1960), 1, 1;
12. RADEMACHER A., MONTAGUA W.: J. Investigativae Derm. (1956), 26, 1;
13. RAPAPORT H., HERMAN H., LEHMAN A.: J. Pediat. (1942), 21, 733;
14. RAPAPORT H., HERMAN H., LEHMAN A.: Pediat (1943), 22, 120;
15. ROSS B. E.: Zbl. Haut. u. Geschl. Kr. (1957), 2, 132;
16. SPERANȚA G.: Derm. Vener. (1958), 2, 175;
17. STUTTGEN G.: Dermatologica, Basel (1962), 2, 68;
18. TEODORESCU S. și colab.: Derm. Vener. (1959), 1;
19. ȚIRLEA P., ANGHELESCU M., PAQUÉ E.: Derm. Vener. (1959), 1, 74;
20. ȚIRLEA P. și colab.: Derm. Vener. (1960), 5, 433;
21. VEINEROV B. I. și colab.: Vestn. Derm. Vener. (1960), 8, 11;
22. VERESS F. și colab.: Derm. Vener. (1958), 4.