

UNELE ASPECTE ETIOPATOGENETICE ALE BOLILOR REUMATISMALE ȘI DE COLAGEN

Eva Horváth

Clasificarea afecțiunilor incluse în categoria bolilor de colagen, este deocamdată o problemă controversată în literatură. Împărțirea bazată pe criteriul morfologic (ponderarea coafectării substanței de bază, a elementelor celulare, respectiv a fibrilelor) este unilaterală, greoaie și puțin accesibilă pentru clinician. Este mai utilă individualizarea din categoria imprecis delimitată a „colagenozelor“ a acelor denumite colagenoze majore: lupusul eritematos diseminat (L.E.D.), poliarterita nodosă, sclerodermia, dermatomiozita, iar după unii tot aici se înglobează și boala reumatismală, atât forma de poliartrită reumatică acută cât și cea cronică evolutivă (36).

Etiopatogenia bolilor reumatismale și ale colagenului constituie o problemă viu discutată. Bazate pe numeroase cercetări și fapte clinice se conturează îndeosebi două concepții: 1. concepția mecanismului imun și 2. cea metabolic-enzimatică (1, 6, 20, 23, 24, 25, 32, 36, 41).

Prezența anticorpilor în serul bolnavilor a fundamentat concepția patogenică autoagresivă (33, 34, 35, 37, 39, 40) — dar problema fundamentală, care se pune astăzi o ridică cauza formării acestor anticorpi și rolul care le revine în declanșarea procesului autoimun.

Prin însușirile lor fizico-chimice și imunologice anticorpii nu se deosebesc de globulinele normale. În lumina teoriei clonal-genetice (1, 16, 36), formarea autoanticorpilor este consecința unei devieri genetice determinate a sintezei de anticorpi. În sprijinul acesteia se invocă, printre altele, stigmatele serologice ale celor suferinzi de colagenoze majore și ale familiilor lor (4, 50). Dar auto-antigenitatea se mai explică și printr-o alterare a substanței autologe (propriei) survenită

În urma unei infecții cronice sau alergii medicamentoase (23, 24). Țesutul propriu, care a cîștigat proprietăți antigenice, declanșează formarea anticorpilor, nu numai față de „modelul” inițial, ci prin reacție încrucișată și față de alte țesuturi (35). În lumina acestor date ni se înfățișează patogenia imunologică a reumatismului poliarticular acut (26). Cercetările au arătat, că există o înrudire imunologică între constituenții care se găsesc pe suprafața streptococului hemolitic și glicoproteinele unor structuri proprii ale organismului. Din cercetările lui Kaplan și Halpern (26) rezultă, că anticorpii antistreptococi se precipită cu o glicoproteină extrasă din valvule cardiace, cartilaj articular, aortă, piele. De aici ipoteza, după care determinanții antigenici comuni sînt hexozaminele prezente atît în poliozidele streptococului, cît și în componenta glucidică a glicoproteinelor proprii. Reumatismul poliarticular este, în această accepție, un proces imunologic declanșat de streptococ, anticorpii antistreptococi atacînd țesuturile proprii care au determinanți antigenici comuni cu streptococul.

Mai nou, fiziopatologia colagenozelor este studiată în lumina unor procese metabolice, rolul preponderent atribuindu-se aparatului lisosomal (31, 36). Aceste organe cu o mărime de 0.2—0.5 microni sînt limitate de o membrană și au o infrastructură granulară, în care este depozitat un întreg echipament enzimatic cu acțiune hidro- și proteolitică. Lisosomii conțin enzimele necesare degradării diferitelor componente ale substanței vii, constituind aparatul digestiv intracelular, responsabil pentru o serie de procese metabolice, catabolice. Sub acțiunea unor factori exogeni și endogeni (radiații ultraviolete, toxine, infecții virotice, anoxie, ischemie, reacții antigen-anticorp) membrana lisosomală devine permeabilă, iar enzimele care se eliberează astfel, produc necroze celulare și tisulare. Alterările survenite în țesutul conjunctiv se datoresc după unii, acțiunii nocive directe, cauzate de revărsarea enzimelor lisosomiale. Alții însă, consideră, că activitatea lisosomală este cauza primordială a auto-antigenității; cataboliții care rezultă în urma acțiunii lor, cîștigă — prin denaturarea substanței proprii-proprietăți antigenice, provocînd formarea de anticorpi. Unele observații clinice vin în sprijinul acestei concepții: s-a constatat, că în poliartrita cronică evolutivă (P.C.E.) celulele lichidului sinovial posedă un aparat lisosomal în hiperactivitate. Se remarcă de asemenea, că toate medicamentele utilizate în terapia bolilor reumatismale (salicilații, antimalaricele de sinteză și hormonii steroizi) au o acțiune de stabilizare asupra membranei lisosomiale, împiedicînd astfel revărsarea enzimelor digestive intracelulare.

Strîns legat de problemele de etiopatogenie, se situează și studiile citologice și imunologice făcute în P.C.E. (4, 8, 9, 16, 49). Astfel Holländer și colaboratorii (29, 43) descriu în leucocitele neutrofile ale lichidului sinovial, incluziuni citoplasmice, care conțin factorul reumatoid (F. R.). Leucocitele, care conțin astfel de incluziuni sînt denumite „celule reumatoide”, iar prin distrucția lor se eliberează F. R. Sub aspect imunologic, prezența F. R. a fost pusă în evidență în lichidul sinovial, chiar și atunci cînd lipsea din ser. Însușirea biologică fundamentală a F.R. este, că se leagă „in vivo” de gamaglobulina proprie (autologă) cu care formează complexe imune. Datele experimentale susțin, că incluziunile citoplasmice iau naștere în urma fagocitozei complexelor imune. Se presupune, că sursa F.R. o constituie elementele celulare ale țesutului sinovial. În urma reacției antigen-anticorp, respectiv gamaglobulina autologă cu F.R., se formează complexe imune, care acționînd ca niște corpi străine, atrag un mare număr de leucocite. Complexele imune sînt fagocitate de leucocite, producînd degenerarea acestora cu eliberare de enzime lisosomiale, și alterarea consecutivă a articulației și a țesuturilor.

Cercetările ulterioare au demonstrat, că celulele reumatoide se găsesc în lichidul sinovial nu numai în P.C.E. ci și în toate poliartritele inflamatoare, dar niciodată în atropatiile mecanice sau degenerative (8). Pentru acest motiv se folosește termenul mai larg al celei cu incluziuni, respectiv ragocit. O condiție esențială pentru activarea sistemului lisosomal este fagocitoza complexelor imune — proces analog cu cel petrecut în atropatia gutoasă sau în condrocalcinoză, cu dife-

rența că, în aceste cazuri este vorba de fagocitoză și înglobarea unor microcristale. În această concepție, aspectul clinic și evoluția unei poliartrite sînt determinate de natura și modul de a produce complexe imune, iar conflictul imunologic tisular este factorul indispensabil al inflamației articulare. Prezența celulelor cu incluziuni în lichidul sinovial al artritelor, exclusiv P.C.E. ridică problema mecanismului imunologic comun al tuturor artritelor inflamatoare, constatare ce ne îndreptățește să considerăm poliartrita acută, ca un sindrom și nu ca o boală autonomă.

Deoarece în etiopatogenia bolilor reumatismale, concepția unitară începe să fie predominantă, aceasta se reflectă în clinică prin cercetarea formelor de evoluție, care fac trecerea între diferitele entități nosologice (15, 17, 18, 19).

În mijlocul atenției se situează P.C.E.-ul, care prin natura ei are numeroase conexiuni cu boala reumatismală și colagenozele majore. P.C.E. este considerată ca o boală a întregului organism (12, 45, 51) În cazurile autopsiate s-au evidențiat: granuloame reumatice pe valvulele cardiace și în fascicolul lui His, leziuni de aortită și arterită pulmonară nespecifică, necroză fibrinoidă în vasele renale și mesenterice, pericardite, tromboflebite, uveite, episclerite etc. Amiloidoza este o complicație fatală, care duce la deces în decurs de 5 ani de la stabilirea diagnosticului (acesta putînd fi stabilit prin biopsie rectală).

Substratul histopatologic caracteristic al P.C.E. este arterita. Ea este prezentă mai ales în formele clinice care evoluează ca leziuni cutanate, episclerite, nodozități subcutanate, pericardite și cu F.R. prezent în ser. Boala vasculară poate avea urmări fatale prin gangrene, infarctizări, aneurisme, perforații (7). Observațiile făcute în ultimii 15 ani, arată că boala vasculară este mai frecventă în cazurile în care s-a abuzat de cortizon, mai las dacă s-a întrerupt brusc tratamentul.

Din punct de vedere clinic, P.C.E. recunoaște următoarele criterii majore de diagnostic: simptomatologia articulară bine cunoscută, prezența nodulilor subcutanați și a F.R. în ser. respectiv în lichidul sinovial. Din partea celorlalte organe se descriu: microinfarcte subunghiale și pe pulpa degetelor, adesea neobservate de clinicieni; noduli reumatice cu localizare pulmonară, sindromul lui Kaplan, descris inițial la minerii (P.C.E. + plămîn reumatoid)

P.C.E. are adesea un debut acut, prin afectarea articulațiilor mari, similar poliartritei reumatice acute. Din punct de vedere serologic se cunosc de asemenea forme de trecere (37); astfel *Tichy* distinge următoarele posibilități: 1. F.R. prezent în ser. 2. Titrul ASLO crescut și F.R. absent. 3. Forme mixte, care evoluează cu titrul ASLO crescut și în același timp F.R. prezent în ser. *Zwajfler* afirmă de asemenea, că datele anatomopatologice pledează pentru existența unor forme de trecere între P.C.E. și reumatismul Bouillaud-Sokolski.

O altă entitate clinică, care prezintă adesea probleme de diagnostic diferențial, este spondilita anchilozantă, care diferă de P.C.E., în afara localizării sale vertebrale cu sacro-ileita precoce și caracteristică și al criteriului sex (este mult mai frecventă la bărbați), și prin lipsa nodozităților subcutanate, și a factorilor serici, se remarcă frecvența crescută a aortitei nespecifice și a uveitei. Totuși unii consideră spondilita anchilozantă drept forma vertebrală a P.C.E.-lui, argumentînd în primul rînd cu formele care evoluează cu coafectarea articulațiilor periferice. De asemenea anumite forme clinice fac trecerea între P.C.E. și spondilita anchilozantă: Sindromul Reiter, artropatia din cadrul colitei ulceroase și artropatia psoriazică. Aceste îmbolnăviri, deși diferite ca aspect clinic, au totuși un punct comun: coafectarea articulației sacroiliace caracteristică spondilitei anchilozante.

Legătura între P.C.E. și celelalte colagenoze majore, în special lupusul eritematos diseminat (L.E.D.), este de asemenea imprecis conturată. Se știe, că L.E.D. evoluează cu sindrom articular, care îmbracă cînd aspectul reumatismului fluxionar, cînd aspectul poliartritei reumatoidale. Din punct de vedere serologic L.E.D. poate fi considerat ca un adevărat „model” de boală autoimună, în serul bolnavilor găsindu-se o întreagă gamă de anticorpi. Dintre aceștia patognomonici se consideră factorii antinucleari (determinanți pentru apariția celulelor lupice). Fac-

torii antinucleari au fost cercetați și în P.C.E. rezultatele arătând că ei variază în limite mari (3—70%) atât în ser cit și în lichidul sinovial (2, 6, 14, 17, 21, 27). Pe de altă parte în L.E.D. nu se întâlnește niciodată distrucția osoasă, ca în P.C.E. Unde se termină P.C.E. și unde începe L.E.D.? Pozitivitatea fenomenului L.E.D. în P.C.E. ar fi mai ades constatată în formele cu coafectări viscerale, care ar reprezenta chiar forme de trecere între cele două entități clinice. Totuși diferențierea lor trebuie să fie riguroasă din punct de vedere clinic. Prezența celulelor lupice în P.C.E. nu schimbă evoluția și complicațiile bolii. L.E.D. necesită în faza de activitate doze mari de cortizon, pe cînd în P.C.E. această medicație trebuie să fie mult mai prudentă (46 a).

Concepția unitară prevalează și în boala lupică, înrudirea lupusului discoid cronic cu cel diseminat sau sistemic este acceptată de majoritatea autorilor (29). Se cunoaște astăzi sindromul lupic declanșat de medicamente ca: Hidralazina, Penicilina, Procainamida, Isoniacidul, Difenilhidantoina etc. (13, 33, 34). Sindromul lupic medicamentos se deosebește de cel spontan prin faptul, că afectează deopotrivă ambele sexe, nu este asociat de luponefrită, iar sisterea medicamentului duce la vindecarea clinică. Trebuie accentuată importanța terenului și al predispoziției; se remarcă, că înaintea administrării medicamentelor, persoanele afectate prezentau artralгии, leucopenie, VSH crescut și R.W. fals pozitivă. Existența sindromului lupic indus prin medicamente, demonstrează imbinarea factorilor ereditari și ai celor exogeni în declanșarea bolilor autoagresive.

Sosit la redacție: 16 septembrie 1968.

Bibliografie

1. ANTONESCU ȘT.: Consfătuirea de dermatologie cu tema: Patologia țesutului conjunctiv, Brașov, 1967, 73; 2. APOSTOLOFF E., APOSTOLOFF G., SÖNISCHEM N., NEBE H.: Dtsch. Gesundh. (1967), 22, 23, 1060; ref.: Rheumatol. Balneol. Ref. Szle. (1967), 4, 4, 502; 3. BALL J., GREENBURY C. L.: Brit. Med. J. (1960), II, 1446; 4. BĂLINT G.: Rheumatologia-Balneologia-Allergologia (1967), 8, 4, 198; 5. BENCZE GY.: Rheumatologia-Balneologia-Allergologia (1964), 5, 76; 6. BENCZE GY., LAKATOS L.: Rheumatologia-Balneologia-Allergologia (1963), 4, 3, 142; 7. BIENENSTOCK H., MINCEL C. R., ROGOFF B.: Arch. int. med. (1967) 119, 4, 359; ref.: Rheumatol. Balneol. Ref. Szle. (1967), 4, 4, 45; 8. BLOCH MICHEL H., BENOIST M., RIGAULT J.: Presse Méd (1967), 75, 13, 645; 9. BODEL PH., T. HOLLINGSWORTH I. W.: J. Clin. Invest. (1966), 45, 4, 580; ref.: Rheumatol. Balneol. Ref. Szle. (1967), 4, 4, 40; 10. BURCH P. R. J.: Lancet (1963), I, 7293, 1253; 11. DIMITRIU C. GH.: Bolile colagenului, Ed. Med., București, 1968; 12. DUDLEY HART F.: Brit. Med. J. (1966), 2, 151; 13. * * * Magyar Bel. Arch. (1966), 19, 3, 113; 14. ELLING P.: Acta rheum. scand. (1967), 13, 2, 101; ref.: Rheumatol. Balneol. Ref. Szle. (1967), 4, 4, 48; 15. ENGELMANN E. P., SHECARN M. A.: Ann. int. med. (1967), 66, 199; ref. Rheumatol. Balneol. Ref. Szle. (1967), 4, 4, 7; 16. FRENGER W., SCHEIFFARTH F., GIRZ A.: Z. Rheumaforsch. (1965), 24, 11/12, 385; ref.: Rheumatol. Balneol. Ref. Szle. (1966), 3, 1, 38; 17. GAUDLITZ G.: Artz. Prax. (1966), 88, 2995; ref.: Rheumatol. Balneol. Ref. Szle. (1967), 4, 4, 24; 18. GAUDLITZ G.: Artz. Prax. (1967), 1, 5; ref.: Rheumatol. Balneol. Ref. Szle. (1967), 4, 4, 29; 19. GAUDLITZ G.: Artz. Prax. (1967), 3, 61; ref.: Rheumatol. Balneol. Ref. Szle. (1967), 4, 4, 33; 20. GÁSPÁRDI G., MEGYERI ÁGNES: Rheumatologia-Balneologia-Allergologia (1961), 4, 37; 21. GÁSPÁRDI G.: Rheumatologia-Balneologia-Allergologia (1963), 4, 3, 134; 22. GLYNN L. E., HOBORROW E. J.: Ann. Rheum. Dis. (1960), 19, 197; 23. GRABAR P.: Immunopathologie in Klinik und Forschung, Thieme, Stuttgart, 1961; 24. GRABAR P., MIESCHER A. P.: Immunopathology III-d International Symposium, Ed. Benno Schwabe, Basel-Stuttgart, 1963; 25. GRAY D. F.: Immunologie, Ed. Med., București, 1966; 26. HALPERN B., GOLDSTEIN I., ROBERT L.: Presse Méd. (1967), 75, 5, 209; 27. HANNESTADT K.: Acta rheum. scand.

(1967), 13, 1, 42; ref. *Rheumatol. Balneol. Ref. Szle.* (1967), 4, 4, 48; 28. HOLLÄNDER J.: *A Textbook of Rheumatology*, Ed. Lea Febiger, Philadelphia; 29. HOLLÄNDER J., Mc. CARTY D., ASTORGO G.: *Ann. Int. Med.* (1965), 62, 2.221; ref.: *Rheumatol. Balneol. Ref. Szle.* (1966), 3, 1, 31; 30. LAKATOS L. și colab.: *Rheumatologia-Balneologia-Allergologia* (1965), 6, 85; 31. LAPISK.: *Orv. Hetil.* (1968), 109, 785; 32. LONGHIN S.: *Consfătuirea de dermatologie cu tema: Patologia țesutului conjunctiv*, Brașov, 1963, 5; 33. LÖVEY A., SZEGEDI GY., BOBORY JÚLIA: *Magyar Bel. Arch.* (1966), 19, 145; 34. MORARIU I., DUMITRESCU M. S.: *Studii și cercet. med. int.* (1968), 9, 3, 187; 35. MIKOL C., RENOUX M.: *Presse Méd.* (1967), 75, 1, 21; 36. NICOLAU ȘT., BĂDĂNOIU A.: *Consfătuirea de dermatologie cu tema: Patologia țesutului conjunctiv*, Brașov, 1963, 21; 37. OTT U.: *Arch. phys. Ther.* (1967), 19, 2, 83; ref.: *Rheumatol. Balneol. Ref. Szle.* (1967), 4, 3, 51; 38. PATAK-FALVY A. și colab.: *Magyar Bel. Arch.* (1964), 17, 329; 39. PERLÈS L., VALLERY-RADOT CL.: *Revue du Rhumatisme et des Maladies Ostéo-Articulaires* (1968), 35, 3, 90; 40. PETRÁNYI GY.: *Orv. Hetil.* (1965), 106, 1873; 41. PETRÁNYI GY. jr.: *Orvosképzés* (1968), 43, 2, 99; RAJK Ö.: *Orvosképzés* (1967), 13, 81; 43. RAWSON A., AVELSON N., HOLLÄNDER J.: *Ann. int. méd.* (1965), 62, 2, 281; ref.: *Rheumatol. Balneol. Ref. Szle.* (1966), 3, 1, 34; 44. RESTIFIO R., LUSIER I., RAWSON A., ROCKEY J., HOLLÄNDER J.: *Ann. int. méd.* (1965), 62, 2, 185; ref.: *Rheumatol. Balneol. Ref. Szle.* (1966), 3, 1, 36; 45. ROTÈS-QUÉROL J., ROIG-ESCOFET: *Revue du Rhumatisme et des Maladies Ostéo-Articulaires* (1968), 35, 1—2, 21; 46. RUBENS-DUVAL A., VILLIAUMEY J., KAPLAN G.: *Revue du Rhumatisme et des Maladies Ostéo-Articulaires* (1968), 35, 5, 262; 47. SCHVARTZ NANA: *Acta. Med. Scand.* (1961), 170/2, 255; 48. SCHVARTZ NANA: *Studii și cercet. med. int.* (1964), 5, 234; 49. SOLNICA J., KAHN M. F., DE SÈZE S.: *Revue du Rhumatisme et des Maladies Ostéo-Articulaires* (1968), 35, 6, 312; 50. STAN MARIANA: *Med. Int.* (1963), 13, 851; 51. WAALER E.: *Acta rheum. scand.* (1967), 13, 1, 20; ref.: *Rheumatol. Balneol. Ref. Szle.* (1967), 4, 4, 42.

