

POSSIBILITĂȚI DE DIAGNOSTIC SEROLOGIC ȘI BIOCHIMIC PRECOCE ÎN SILICOZĂ*

Șt. Szabó, Z. Barbu, E. Módy, Éva Lapohos, C. Adorján

O problemă fundamentală în combaterea silicozei este stabilirea diagnosticului în stadiul preradiologic, înainte de apariția leziunilor morfologice detectabile radiologic. Importanță asemănătoare are și stabilirea factorilor care determină o predispoziție individuală față de silicoză. În prezent singurul criteriu pozitiv în diagnosticul silicozei îl constituie modificările radiologice. Anamneza profesională, probele funcționale cardiorespiratorii și simptomele clinice nu sînt caracteristice, ele nu furnizează decît date auxiliare. Trebuie să subliniem că perfecționarea procedeelelor radiologice, organizarea temeinică și minuțioasă a triajului contribuie mult la depistarea cazurilor recente (16).

În momentul apariției leziunilor radiologice manifeste, maladia se află într-un stadiu relativ avansat (8), ca proces ireversibil și capabil de evoluție chiar după încetarea ambianței nocive. Datorită acestui fapt descoperirea afecțiunii în stadiul reversibil este de o importanță deosebită. Cu ajutorul anumitor metode, potrivite pentru stabilirea predispoziției, s-ar putea face selecția celor amenințați de pericolul silicozei chiar de la angajare. Indrumarea acestora spre alte ramuri de producție i-ar salva de la dezvoltarea pneumoconiozei (17).

* Lucrare prezentată la Consfătuirea de silicoză din 30. XI. 1964 de la Baia Mare.

Importanța deosebită a problemei determină scopul propriu zis al cercetărilor asupra patologiei silicozei prin punerea în evidență a unor modificări patofiziologice, serologice sau biochimice, caracteristice pentru această boală cu ajutorul cărora afecțiunea să fie depistată în stadiul ei preradiologic.

Velican (29), Lupu și colab. (14) atribuie o mare importanță în patogenia silicozei, conținutului în SiO_2 al singelui. Autorii sînt de părere, că la persoanele expuse pulberilor de cuarț se instalează o intoxicație cu SiO_2 înainte de apariția simptomelor radiologice, intoxicație care explică cefaleea, inapetența, febrilitatea, transpirația și excitabilitatea psihică crescută, observate în stadiul preradiologic al maladiei. Astfel, silicoza ar începe de fapt în momentul atingerii unui anumit nivel de SiO_2 în circulație, toxic pentru organism. În cazul unei intense expuneri la pulberi, boala apare cam la 2 ani după începutul expunerii, respectiv cu 5—7 ani înainte de primele semne radiologice. *Lupu și colab.* presupun existența unei silicoze inaparente radiologic, care evoluează sub forma unei intoxicații cronice.

Din constatările lui *Lupu și colab. (14)* urmează că pe baza nivelului de SiO_2 sanguin s-ar putea stabili apariția și prezența silicozei. Această presupunere însă nu coincide cu observațiile altor autori, potrivit cărora nivelul de SiO_2 în singe nu este în raport direct cu gradul silicozei, care variază mai degrabă paralel cu expunerea prezentă la pulberi. Astfel s-a constatat că pulberile de ciment care conțin silicați solubili, dar cu acțiune silicogenă redusă, duc la o creștere mai rapidă a siliciului sanguin și urinar, decît inhalarea pulberilor de cuarț. (27).

Cupcea (6), Razumov (21) și colab. au descris tulburări ale activității nervoase la silicotici, în stadiul preradiologic. Cercetînd funcția centrilor diencefalici a celor expuși pulberilor, *Benetato și colab. (4)* constată o reactivitate tardivă la cei suspecți de silicoză. Aceste constatări ar putea fi valorificate — potrivit părerii autorilor — în determinarea predispoziției la silicoză sau în diagnosticul precoce al maladiei.

Lupu și colab. (14) descriu devieri caracteristice ale hemogramei în stadiul preradiologic al silicozei ca: eozinofilia cu limfocitoză și monocitoză. Aceste modificări hematologice s-au dovedit a fi foarte stabile și precoce, apărînd chiar cu 3—5 ani înainte de simptomele radiologice, așa că le recomandă utilizarea în diagnosticul precoce.

În silicoza fără complicații, se instalează o disproteinemie corespunzătoare inflamațiilor subacute-cronice, în raport cu ritmul de evoluție al maladiei (3). Fenomenul cel mai caracteristic este înmulțirea gama-globulinelor. Devierile spectrului proteinic apar relativ tîrziu și sînt influențate de majoritatea complicațiilor, din care cauză aplicarea lor în diagnostic impune multă precauție.

Timăr și Ster (28) au constatat că înălțimea undelor polarografice ale serului sanguin este crescută la persoanele expuse inhalării pulberilor de cuarț, chiar dacă simptomele radiologice lipsesc. Ei consideră că polarografia oferă posibilități de elaborare a unor metode, care semnalează leziunile țesutului conjunctiv ca urmare a acțiunii siliciului, în stadiul preradiologic.

În cursul cercetărilor noastre am examinat la bolnavii de silicoză cu evoluție rapidă, pe lângă proteinemie și spectrul electroforetic al glico- și lipoproteinelor (7, 25). La proteinemie am constatat modificări care corespund datelor din literatură. Glicoproteinele prezentau devieri mai mari decît proteinele; astfel scăderea fracțiunii albuminice a glicoproteinelor neutre a fost mai accentuată decît a albuminelor din proteinogramă.

Această constatare este confirmată de rezultatele determinărilor electroforetice făcute de noi la bolnavii de silicoză cu evoluție obișnuită, precum și la minerii expuși pulberilor timp de 2—29 ani, care nu prezentau semne clinice, radiologice sau funcționale ale pneumoconiozelor (15). Cu ocazia acestor cercetări am constatat devieri patologice ale protido-și glucidogramei la un mare număr al cazurilor nesilicotice.

Teoria autoagresivă a patogeniei silicozei atribuie un rol important reactivității imunobiologice în dezvoltarea acestei maladii (32, 33). Variațiile individuale mari în predispoziția la silicoză s-ar putea atribui — cel puțin în parte — deosebirilor de reactivitate alergică, care la om sînt considerabile. Potrivit teoriei autoagresive, procesele de autoimunizare apar chiar de la începutul expunerii organismului la pulberi, atingînd treptat o intensitate, care duce la leziuni tisulare și la formarea de hialină. Punerea în evidență a prezenței și intensității proceselor de autoagresiune, ar demonstra predispoziția pentru silicoză, adică ar semnala prezența lanțului de procese patologice, care duc la apariția maladiei manifeste.

Metodele utilizate pentru cercetarea stării de imunitate sau de sensibilizare se bazează pe punerea în evidență a anticorpilor specifici. De la apariția primelor ipoteze despre rolul patogenetic al autoimunizării (5, 10, 31) s-au făcut multe încercări în acest scop. Unii autori (2, 11, 12) au reușit să demonstreze prezența anticorpilor specifici în singele silicoticilor, sau a animalelor tratate cu compuși de siliciu, în timp ce alții au obținut rezultate negative (9, 13, 18, 19, 20, 23, 24). Antal și Dános (1) au influențat evoluția silicozei experimentale prin desensibilizare cu antigene silicioase.

În afecțiunile autoagresive, pe lângă înmulțirea gamaglobulinelor serice, crește și cantitatea crioaglutininelor. Saita și Arrigoni-Martelli (22) au demonstrat creșterea acestor anticorpi la 28% dintre silicotici. Determinînd crioaglutininele, cu metoda uzuală și cu aplicarea tripsinei, am constatat la cei 42 bolnavi examinați de noi un titru ridicat. Considerăm demn de relevat faptul, că valori care depășesc mult limita normală, au fost obținute la un procent considerabil al nesilicoticilor. Am observat înmulțirea acestor autoanticorpi și la iepurii tratați cu bioxid de siliciu.

Presupunem că devierile spectrului proteinic și creșterea titrului de crioaglutinine — observate de noi la cazurile radiologic negative — reflectă prezența proceselor patologice, în primul rînd a celor imunobiologice, care apar și evoluează sub influența nocivă a pulberilor silicioase inhalate, și care cu timpul vor duce în mod inevitabil la apariția leziunilor morfologice radiologic decelabile. Aceste modificări ar semnala deci predispoziția accentuată față de silicoză și ele ar putea fi utilizate în diagnosticul precoce.

Ca prim pas spre verificarea acestei ipoteze, am urmărit prin examinări radiologice periodice, timp de 5 ani, starea unui lot de 18 cazuri nesilicotice sau în stare de presilicoză, la care determinările serologice și electroforetice au fost executate la începutul acestei perioade. Prin aceste cercetări am urmărit să stabilim dacă există vre-o corelație între rezultatele examinărilor de laborator pe de o parte și apariția semnelor radiologice, respectiv evoluția acestora pe de altă parte.

Rezultatele examinărilor făcute în 1959 și evoluția aspectului radiologic în cursul celor 5 ani le prezentăm în tabelul anexat. Pentru o confruntare mai precisă, am trecut în tabel și mediile valorilor unui grup de 46 martori.

Analizînd rezultatele determinărilor serologice și electroforetice în comparație cu tabloul radiologic constatăm:

La primul dintre nesilicotici, caz fără simptome radiologice de silicoză pînă la sfîrșitul perioadei de 5 ani (cazul nr. 1), proteinograma și titrul de crioaglutinine au fost normale, s-au observat mici devieri ale glucidogramei, dar fracțiunea gamaglobulinică a acestuia a rămas între limite normale. Dintre cele două cazuri devenite ulterior presilicotice, unul prezenta o proteinogramă normală și un titru de crioaglutinine de 1/32, considerat drept limita superioară normală (cazul nr. 2). Al doilea caz avea o disproteinemie marcată (nr. 8). Celelalte cazuri care au făcut ulterior silicoză (nr. 3—7) prezentau o disproteinemie gravă, avînd raportul albumino-globulinic în jurul unității sau cu mult sub aceasta și o hipergamaglobulinemie pronunțată. Glucidograma s-a comportat la fel. Am determinat crioaglutininele numai la 2 cazuri din acest lot, unul avînd valori ridicate.

Din lotul presilicoticilor sub observație, doi au rămas în acest stadiu, cu formă staționară sau cu evoluție lentă, unul având proteinograma normală (nr. 9), iar al doilea cu pronunțate devieri ale proteinogramei și glucidogramei (nr. 15). Titrul de crioaglutinine era la ambii crescut.

Cei 8 presilicotici al căror proces lezional progresa, dînd silicoze de gradul I sau II, prezentau devieri importante ale protido- și glucidogramei, la începutul perioadei de cercetare. La majoritatea bolnavilor crioaglutininele depășeau limitele normale, atîngînd în două cazuri valoarea de 1/256. De remarcat, că la doi bolnavi care la începutul perioadei de observație aveau o adenopatie hilară, creșterea gama-globulinelor era moderată, în schimb aveau titrul de crioaglutinine crescut.

Durata relativ scurtă a perioadei de observație și mai ales numărul mic al cazurilor noastre nu ne îndreptățeste la concluzii definitive asupra corelației dintre devierile biochimice și serologice și apariția, respectiv evoluția maladiei. Totuși se constată că la nesilicoticii expuși pulberilor, cu proteinogramă normală, n-au apărut simptome evidente ale pneumoconiozei, în timp ce cazurile cu disproteinemii marcate au făcut în 1—5 ani presilicoză sau silicoză. Din cauza numărului mic de cazuri examinate, nu putem stabili o corelație cu valorile de crioaglutinine. Putem constata doar că la o parte a muncitorilor expuși la pulberi, titrul autoanticorpilor e ridicat și că aceștia în decurs de cîțiva ani fac presilicoză sau silicoză.

Importanța stabilirii precoce a diagnosticului în lupta pentru combaterea pneumoconiozelor, justifică pe deplin cercetările în interesul elaborării unor metode adecvate. Considerăm că cele mai eficiente procedee vor fi cele fundamentate pe modificările imunobiologice pe care le prezintă organismul silicotic. Serologia modernă dispune de o serie de metode sensibile, potrivite pentru punerea în evidență a antigenelor și anticorpilor, ca: imuno-electroforeza, imunodifuziunea (*Ouchterlony*), hemaglutinarea pasivă (*Boydén, Stavitsky*), reacția de hemaglutinoinhibare, anafilaxia cutanată pasivă (*Ováry*), reacția de fixare cantitativă a complementului etc. Considerăm că lărgirea și aprofundarea cercetărilor experimentale și clinice prin aplicarea acestor procedee vor aduce contribuții fructuoase în diagnosticul precoce.

Sosit la redacție: 30 oct. 1964.

Bibliografie.

1. ANTAL E., DÁNOS L.: Orvosi Hetilap (1964), 105, 210; 2. ANTWEILER H., HIRSCH E.: Zschr. Immunforsch. (1957), 114, 378; 3. BRABU Z., MODY E., CHARAP GH.: Rev. Med. (1958), 4, 421; 4. BENETATO GR., ZAMFIRESCU E., FREIBERG B., STOICULESCU P., GARDEV M., DANIELLO L., LUCACI V., GELEPU E., VITEBSCHI V.: Studii Cercet. Fiziologic (1960), 5, 29; 5. CELEN V.: Beitr. Silikoseforsch. (1951), H. 13, 1; 6. CUPCEA S., RAUCHER C., DEREVENCO P.: Studiu Cercet. Șt. Cluj, (1954), 5, 355; 7. DANIELLO L., SZABO I., MODY E., GELEPU E., SZÉKELY J., POPA V., ADORJÁN E., ERDELYI A.: Studii Cercet. Med. Cluj (1960), 11, 321; Rum. Med. Rev. (1962), 5, 129; 8. ELIAȘEV L. I.: Ghighiena truda profes. zabol. (1960), 4/8, 17; 9. FRIEDBERG K. D., LENDLE L.: Beitr. Silikoseforsch. (1956), H. 41, 1; 10. HABEEB I.: J. Indust. Hyg. Toxicol. (1946), 28, 84, 11. ISHINISHI E., MIYAZAKI T.: Reports Mitsui Med. Res. Inst. Indust. Tokyo, 1957, 1; 12. KÁLMÁN É.: Egészségtudomány (1957), 1/1, 43; Med. Lavoro (1963), 54, 438; 13. LICHT W.: Arch. Hyg. Bact. (1957), 141, 310; 14. LUPU N. GH., VELICAN C., RACOVEANU C., GOCIU M.: Sclerozele pulmonare, Editura Acad. R.P.R. București, 1960; 15. MODY E., BORS M., BARBU Z., ADORJÁN C., SZÉKELY I., SZABÓ ȘT.: Ftiziologia (1963), 12, 127; 16. NASTA M., BRILL A., MARINOV M., LUPȘA M., VASILESCU C., BUNGEȚEANU GH., ȘTEFĂNESCU N., ZIBALIS S., VEBER T.: Cercetări de ftiziologie, (1956), 5, 481; 17. PACSERI I.: Iparégszségügy. (1949), 2/4, 5; 18. PALMHERT H., WEBSTER I.: Med. Lavoro (1962), 53, 1; 19. PERNIS B.: Med. Lavoro (1963), 54, 348 și 354; 20. PERNIS B., CLÉRICI K., GHEZZI I.: Med. Lavoro (1959), 50, 405; 21. RAZUMOV N. P., OHNIANSKAIA L. T., OSI-FOVA V. T.: Borba s silikozom (1955), II, 270, Akad. Nauk S.S.S.R., Moscova; 22.

Nr. crt.	Numele	Anul nașterii	Anii în subteran până la 1959	Diagnosticul						Titrul de crioaglutinine	PROTEINE			
				1959	1960	1961	1962	1963	1964		PROTEINE TOTALE	alb.	alfa ₁	alfa ₂
1.	K. I.	1938	3	Nesilicotic					idem	1/16	7,40	57,2	1,5	9,3
2.	B. L.	1923	4	"				Pre-silicoză	idem	1/32	7,65	59,2	2,2	8,2
3.	D. A.	1923	4	"			Silicoză	idem	idem	1/32	7,80	52,4	2,2	6,2
4.	V. B.	1929	5	"					Silicoză	1/128	7,63	40,5	6,7	11,5
5.	Cs. D.	1929	5	"					Silicoză		7,80	51,5	4,9	10,7
6.	K. K.	1930	2	"				Pre-silicoză	Silicoză		8,40	41,5	4,3	12,8
7.	H. B.	1930	4	"			Silicoză I		idem		6,80	42,3	5,8	7,7
8.	V. K.	1932	5	"			Pre-silicoză		idem		8,40	38,5	7,7	7,7
9.	K. E.	1925	6	Pre-silicoză			idem		idem	1/64	7,80	58,0	2,0	9,2
10.	S. N.	1929	6	"			Silicoză I—II.		idem	1/32	8,03	43,8	9,3	8,6
11.	M. I.	1920	8	"	idem			Silicoză I	Silicoză II	1/32	8,06	45,01	8,1	10,4
12.	Sz. I.	1920	9	"			idem		Silicoză	1/64	7,9	40,6	3,5	13,5
13.	M. D.	1926	9	"	Silicoză I	Silicoză II			idem	1/64	8,0	49,1	1,5	14,0
14.	G. S.	1921	6	"	Silico t.b.c.	idem			idem	1/128	7,85	45,5	7,8	12,6
15.	M. A.	1924	4	"			idem		idem	1/128	7,90	50,0	8,0	11,2
16.	B. J.	1933	7	"	Silicoză I			idem	idem	1/256	8,60	51,0	4,7	7,9
17.	K. J.	1927	10	"			idem		Silicoză I	1/256	7,50	51,0	3,0	12,2
18.	B. J.	1933	5	"			Silicoză I—II.		idem		7,30	48,3	4,3	10,6
	Martori: 46 persoane			sine morbo					Valori medii:		7,74±0,1	158,58±0,4	2,7±0,2	8,4±0,15

			GLICOPROTEINE				LIPOPROTEINE		
eta	gamma	A/G	A	alfa	beta	gamma	LIPO- PROTEINE TOTALE	alfa ₁	beta
13,3	18,7	1,334	19,4	47,6	12,4	10,6	760	33,8	66,2
13,6	16,8	1,450	22,9	39,0	22,5	15,6	605	35,7	64,30
19,2	20,0	1,10	19,3	44,8	17,4	18,5	670	36,8	63,2
17,3	24,0	0,682	14,9	39,4	22,0	23,7	675	33,4	66,6
8,6	24,3	1,060	15,2	44,6	25,2	14,7	760	26,2	73,8
16,0	25,40	0,708	14,1	47,0	26,8	12,1	660	32,6	67,4
14,4	29,80	0,785	11,1	45,5	26,5	16,9	710	34,2	65,8
14,4	31,7	0,625	13,8	48,2	27,3	10,7	685	36,5	63,5
13,0	17,8	1,38	—	—	—	—	710	56,7	63,3
9,3	29,0	0,745	18,0	58,3	12,3	11,4	670	30,0	70,0
12,6	23,8	0,844	7,5	30,9	41,0	20,6	690	27,7	72,3
14,0	28,4	0,685	4,1	64,1	16,6	15,2	610	31,2	68,8
8,1	30,3	0,967	4,5	73,4	12,5	9,1	645	32,5	67,5
12,6	21,5	0,835	4,4	71,0	17,4	7,2	650	40,2	59,8
7,2	23,6	1,000	10,5	35,6	23,3	30,6	700	24,0	76,0
9,4	27,0	1,04	10,6	37,0	21,5	31,0	730	32,0	68,0
12,8	21,0	1,040	14,9	38,1	17,2	29,8	670	26,3	73,7
14,3	22,5	0,934	19,2	44,5	24,2	22,1	680	33,6	66,4
12,9±0,16	17,4±0,3	1,41±0,02	26,8±0,7	37,1±0,5	25,7±0,3	10,4±0,26	683±48	39,9±0,8	60,1±0,8

SAITA G., ARRIGONI-MARTELLI E.: *Med. Lavoro* (1956), 47, 367; 23. SCHLIPKÖTER H. W., DOLGNER R.: *Zschr. Hyg. Bakt.* (1958), 145, 92; 24. SCHLIPKÖTER H. W., THEWS W., DOLGNER R.: *Dtsch. med. Wschr.* (1959), 84, 939; 25. SZABÓ I., DANIELLO L., MÓDY J., NEMES I., SZÉKELY J.: *Rev. Med.* (1959), 5, 68. *Rei.: Zbl. Tbkforsch.* (1959), 83, 116; 26. SZABÓ ST., BARBU Z., LAPOHOS E., GRIDNEVA A., MÓDY E., BORS M., METZ O.: *Fiziologia*, (1964), 13; 27. TIMAR M.: *Munkavédelem* (1955), 1/1-2, 27; 28. TIMAR M., STER L.: *Acta Chim. Hungarica.* (1956), 9, 452; 29. VELICAN C., LATIS GH., POPA M., POPA G.: *Arch. Malad. Profes.* (1958), 19, 270; 30. VELICAN C., LATIS GH., POPA M., POPA G., STEINBACH M.: *Brit. J. Industr. Med.* (1959), 16, 1, 40; 31. VIGLIANI E. C.: *Med. Wiss. Arbeitstagung ü. Silikose, Bochum, 1951*; 32. VIGLIANI E. C., PERNIS B.: *Brit. J. Indust. Med.* (1958), 15, 8; 33. VIGLIANI E. C., PERNIS B.: *J. Occup. Med.* (1959), 1, 319; *Bibl. Tuberc.* (1963), 17, 230.