

858

UNIVERSITATEA DIN CLUJ
FACULTATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE

No. 535.

HEMATOPORFIRINURIA



DOCTORAT ÎN MEDICINĂ ȘI CHIRURGIE
PREZENTATĂ ȘI SUSȚINUTĂ ÎN ZIUA DE 28/VI.1930.

DE
D^{R.} DÉNES IOAN



* 4 4 0 0 0 3 1 9 2 *

Biblioteca UMFST

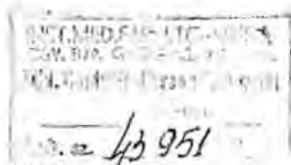
HEMATOPORFIRINURIA



Teză
pentru
DOCTORAT ÎN MEDICINĂ ȘI CHIRURGIE
PREZENTATĂ ȘI SUSȚINUTĂ ÎN ZIUA DE 28/VI 1930.

DE

DR. DÉNES IOAN



23 MAY 2005

**UNIVERSITATEA „REGELE FERDINAND I.” DIN CLUJ
FACULTATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE**

Decan : D-nul Prof. I. DRĂGOIU.

Profesori :

Bacteriologia (agr.)	D-l Dr. Boroni V.
Patologia generală și experimentală	„ „ Botez M.
Istologia și embriologia umană	„ „ Drăgoiu I.
Clinica infantilă	„ „ Gane T.
Semiologie Medicală	„ „ I. Goia
Clinica ginecologică și obstetricală	„ „ Grigoriu C.
Istoria medicinei	„ „ Guțart I.
Clinica Medicală	„ „ Hațieganu I.
Clinica chirurgicală } Medicina operatoare }	„ „ Iacobovici I.
Farmacologia și farmacognozia	„ „ Martinescu Gh.
Clinica oftalmologică	„ „ Mihail D.
Clinica neurologică	„ „ Minea I.
Medicina legală	„ „ Minovici N
Igiena și Igiena socială	„ „ Moldovan I.
Radiologia medicală	„ „ Negru D.
Fiziologia umană	„ „ Nițescu I. I.
Farmacia chimică și galenică	„ „ Pamfil Gh
Anatomia descriptivă și topografică	„ „ Papilian V.
Clinica oto-rino-laringologică } Clinica stomatologică (supl.) }	„ „ Predescu R. I.
Clinica dermato-venerică	„ „ Tătaru C.
Clinica căilor urinare (agr.)	„ „ Țeposu E.
Chimia biologică	„ „ Thomas P.
Clinica psihiatrică	„ „ Urechia C.
Anatomia patologică	„ „ Vasiliu T.

JURIUL DE PROMOȚIUNE :

Președinte:	D-l Profesor	Dr. I. Hațieganu
Membrii	}	„ „ Gh. Martinescu
		„ „ I. Nițescu
		„ „ P. Thomas
		„ „ I. Goia
Supleant:	Dl Dozent	Dr. I. Gavrilă

PREFATĂ.

Inainte de a intra în subiectul propriu zis al tezei, țin să mulțumesc lurilor profesorilor pentru amabilitatea cu care au contribuit la examenele date pentru echivalarea diplomei mele.

Domnului Prof. I. Hațieganu îi exprim recunoștința pentru bunăvoința ce mi-a arătat cu prilejul lucrării tezei mele, precum și pentru îndrumările date.

D-lui asistent Dr. T. Spârchez și prietenului meu Dr. Aurel P. Baldi, mulțumiri pentru sfaturile și sprijinul ce mi-au dat.





HEMATOPORFIRINA

I.

ISTORICUL

Porfirinele sunt substanțe colorante, cari derivă din grupa prostetică a hemoglobinei, sau din clorofilă. Culoarea lor este diversă. În soluțiuni au o fluorescență mai mult sau mai puțin pronunțată. Au caractere bazice și dau cu metalele săruri complexe. Multe porfirine au caracter acid.

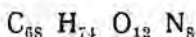
Hematoporfirina a fost produsă mai întâi de Mulder în anul 1844, care a descris-o ca o hematină fără fier.

Numirea de „Porfirină” i-a dat-o Hoppe-Seyler.

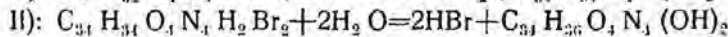
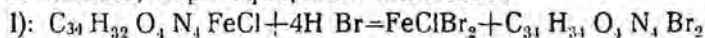
În 1871, acestui autor i-a reușit, să obțină hematoporfirina prin influența acidului sulfuric concentrat asupra hematinei. Cercetările ulterioare au demonstrat însă că această hematoporfirină n'a fost un produs uniform.

Pe lângă alte impurități, ea conținea și hematolina, substanță insolubilă în alcalii și acizi diluați. Separarea acestor produse n'a reușit din cauza proprietăților lor asemănătoare.

Hoppe-Seyler a dat pentru hematoporfirina sa următoarea formulă chimică :



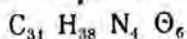
Nencki a produs în 1888 hematoporfirina din hemină cu ajutorul acidului acetic glacial, saturat la temperatura de 10° cu acid bromhidric, după ecuațiunile următoare :



După o încălzire îndelungată la 100° a hematoporfirinei produse de Nencki, aceasta se transformă în hematoporfirina lui Hoppe, pe care Nencki a considerat-o din această cauză, ca o anhidridă a hematoporfirinei sale.

Hematoporfirinele, produse pe căi diferite, nu sunt perfect identice.

Zaleski în anul 1902 a stabilit formula lor chimică :



Ca derivate de reducțiune a hematoporfirinei Le Nobel descrie :

1) hemotoporfiroidina, deosebită de hematoporfirină numai prin raportul solubilității sale,

2) iso-hematoporfirina, identică cu urohematina lui Mac Munn,

3) urobilinoidina.

Bilirubina ($C_{31} H_{36} N_4 O_5$) ar fi isomeră cu hematoporfirina.

Harris deosebește următoarele grade de reducție : hematină hematoporfirina, myo-dioxihematoporfirina, urohematoporfirina și urobilina patologică.

Reducția hematoporfirinei i-a dat lui Willstätter un produs cristalizat izomer cu mezoporfirina $C_{33} H_{38} N_4 O_4$, pe care Nencki și Zaleski l-au obținut prin eliminarea fierului din hematină, sub acțiunea acizilor tari.

După o reducție mai avansată H. Fischer a produs porfirinogenă :



Hoppe-Seyler, ocupându-se cu studiul clorofiliei, a descoperit phylloporfirina : $C_{34} H_{38} O_4 N_4$ analogă cu hematoporfirina și mai ales cu 2 derivate ale acesteia : desoxihematoporfirina : $C_{34} H_{38} N_4 O_5$ și mesoporfirina. De altfel hemoglobina și clorofila au ca suport comun 4 nucleie cu aceeaș structură, derivată din pyrol ; elementul metalic însă la prima este fierul, la cea de a doua, magneziu.

În afară de hematoporfirina obținută pe cale chimică, Fischer a reușit să o pună în evidență și în produsele de eliminare ale organismului uman.

Observând un bolnav sensibil la acțiunea luminei, a pus în evidență în urină și materiile fecale, uroporfirina $C_{40} H_{36} N_4 O_{16}$ și coproporfirina.

Kammerer a găsit prin metoda spectroscopică a treia varietate de porfirină, care se formează în intestin după înghițirea de sânge și „in vitro” prin acțiunea bacteriilor putride asupra sângelui. După Fischer însă această porfirină nu trece în urină.

Din analiza acestor produse a rezultat, că uroporfirina are 7 carboxile, iar coproporfirina 3 grupe carboxile.

H. Fischer crede, că coproporfirina ar fi produsul prim și se transformă prin carboxilație în uroporfirină.

În afară de coproporfirină, în cazurile de porfirinurie patologică, se găsește și globină provenind tot din myohemoglobină. Ea rezultă din miohemoglobină, aceasta transformându-se în bilirubină fără a trece prin coproporfirină.

H. Fischer susține că în toate cazurile de porfirinurie se găsește coproporfirină în fecalele bolnavilor, care scapă însă ușor din vedere, la examinările, superficiale.

Fecalele proaspete nu prezintă nici o modificare. Se colorează în roșu-negru numai după o expunere îndelungată la aer liber. Tratănd fecalele cu alcool saturat cu acid clorhidric, apare imediat o culoare intensă roșie, cu spectrul caracteristic bine vizibil.



II.

Proprietățile fizice și chimice.

Hematoporfirina este o pulbere amorfă, brună, cu strălucire violetă, prezentând un strat subțire, prin transparență o nuanță verzuie.

Este insolubilă în apă, puțin solubile în disolvanții organici, ca eter, alcool-amylic și cloroform; ușor solubilă în alcool etilic.

Solubilitatea variază însă după modul de producere și după gradul de puritate al substanței.

Acizii minerali disolvă hematoporfirina dând soluțiuni fluorescente purpurii, cu reflexe albastre, iar alcaliile dând colorație galben-roșcată.

Acizii organici nu o disolvă decât în stare concentrată.

Soluțiunile alcoolice prezintă o fluorescență roșie foarte pronunțată, observată întâi de Hoppe-Seyler în 1880. Această nuanță trece spre orange prin alcalinizare și spre violet prin acidulare.

Hematoporfirina, având atomi de azot liberi, prin dispariția fierului, se combină cu acizi minerali dând săruri cristalizabile. Clorhidratul cristalizează în formă de ace longitudinale brune-roșietice.

Disolvată la cald în alcalii, ea precipită prin răcire, în stare de săruri rezultate prin saturarea carboxililor liberi.

Prin calcinare, hematoporfirina degaje vapori de pyrol. Încălzitul încet cu NO_2 , H fumant, trece succesiv la colorația verde-albastră și apoi galbenă.

Oxidată cu acid cromic dă acizi hematici.

Prin reducția hematoporfirinei sau hematinei se obține mesoporfirina. Acest pigment are o compoziție intermediară între hematoporfirina și piloporfirina lui Marchlewski.

Când descompunerea e mai avansată se obține hemopyrolul.

Caracteristic este pentru hematoporfirină tabloul său spectroscopic.

În soluțiunea apoasă alcalină, sau alcolică neutră, dă patru benzi caracteristice, dintre cari prima e îngustă și e așezată între C și D, a doua în jurul lui D, întinzându-se spre E, cea de a treia între D și E mai aproape de E. Banda a patra, cea mai largă și mai închisă, este așezată între B și F.

Soluțiunea apoasă acidă a hematoporfirinei, prezintă numai două benzi de absorpție. Prima este îngustă, nu prea închisă și e așezată în orange între C și D mai aproape de D; banda a doua mai lată și mai închisă e situată între D și E.

După Willstätter și M. Fischer tabloul spectroscopic al hematoporfirinei în soluțiunile eterice prezintă afară de o bandă slabă îngustă în orange patru benzi de absorpție: una foarte îngustă și închisă în orange spre roșu, una îngustă și mai puțin închisă la începutul verdelui, alte două benzi în verde și la trecerea dela verde în albastru. Cea din urmă este cea mai închisă și cea mai lată.

Tablourile acestea nu sunt însă constante. În schimbarea lor intervine modul de producere a hematoporfirinei, temperatura la care s'a preparat, durata acțiunii acidului sulfuric, felul și ponderea moleculară a disolvantului etc.

După Garrod, alcoolul deplasează benzile unei soluțiuni de hematoporfirină spre roșu sau albastru după cum soluțiunea e acidă sau alcalină.

La ridicarea concentrațiunei acide, benzile se deplasează spre roșu, iar la ridicarea concentrațiunei alcaline, spre violet. Prin adăogarea unei soluțiuni alcaline de clorură de zinc, două benzi dispar, rămânând două benzi închise una în jurul lui D, a doua între D și E.

Hupert a putut provoca tabloul spectroscopic alcalin sau acid, adăogând alcalii sau acizi la urina spectroscopic inactivă. Glinter a constatat revenirea spectrului prin fierbere, în urina eliberată de hematoporfirină.

Lewin, Miethe și Stenger descriu o bandă violetă a spectrului hematoporfirinic, care ar fi legată de substanța colorată a sângelui. Această bandă e pusă în evidență și în soluțiunile foarte diluate a hematoporfirinei pure, la care benzile principale nu se observă.

Tabloul spectroscopic al mesoporfirinei se deosebește de cel al hematoporfirinei numai printr'o deplasare a bezielor spre violet.

III.

Etiologia și patogenia

Studiul hematorporfirinuriei s'a făcut pe o scară relativ mare. Prin examene de laborator s'a căutat în mod minuțios diferitele stări patologice în cari s'a putut pune în evidență.

Urme de hematorporfirină a fost evidențiată de Garrod, în urina și fecalele oamenilor sănătoși.

Cantități apreciabile s'au găsit în stări patologice foarte variate. Munn o semnalează în pojar, peritonită, meningită, febră tifoidă, pericardită, endocardită, boala lui Hodgkin și boala lui Addison.

Garrod o citează în pneumonie, tuberculoza pulmonară, ciroza hepatică, pleurezii, reumatism, gută... etc.

Această multiplicitate a cazurilor a determinat pe cercetători să reia examinările pentru a verifica datele emise.

Le Nobel o recunoaște în pneumonie, ciroza hepatică, hemoragii gastrice Keyzer: pneumonii, tuberculoza pulmonară, ciroza hepatică.

Schmidt: în tuberculoza pulmonară.

Neusser: în tuberculoza pulmonară și pleurita exudativă.

Nakarai: în tuberculoza intestinală.

Nebelthau: în febra tifoidă, anemie.

Soberheim: în febra tifoidă.

Calvert: în ulcerul stomacal.

Stokvis în hemoragiile intestinale.

Taylor și Brook în anemia pernicioasă.

Procentuația cea mai evidentă s'a observat însă în intoxicațiuni cronice cu sulfenol, trional, tetronal, veronal, plumb și după narcoză cu cloroform.

Müller a găsit-o după injecțiunile intrauterine cu glicerină (100 gr.), Iaksch în intoxicațiunile cu clorură de zinc.

În toate aceste cazuri urina bolnavului are o culoare roșie-

purpurie sau în stări de hematorporfirinurie avansată-chiar aceea a vinurilor de Bourgonia. O parte a pigmentului poate precipita odată cu sedimentul urinar, sau se poate găsi în stare de pigment cromogen pe care lumina îl transformă în hematorporfirină.

Soluțiunile acestei substanțe au proprietatea de a sensibiliza globulele roșii sub influința luminei fie „in vitro” fie în „vivo”.

În vitro, globulele nealterate la întuneric, suferă o hemoliză imediat ce sunt expuse la lumină, în prezența unei soluții de pigment.

În vivo se constată că, șoarecii albi cărora li s'a injectat sub piele hematorporfirină, la întuneric nu reacționează. La lumină însă se ivesc imediat tulburările datorite alterațiunei hematiilor impregnate de hematorporfirină.

Formarea hematorporfirinei în organism a dat naștere la multe discuții și demonstrațiuni științifice.

Majoritatea autorilor sunt de acord, că acest produs se formează în ficat, în cantitate extrem de mică însă, chiar și în stările fiziologice.

Fiind un produs intermediar al hemoglobinei, se descompune mai departe și se elimină prin ficat și rinichi, în urme.

Dupe Zeynek, această descompunere se întâmplă analog rezultatelor obținute în vitro sub influența anumitor fermenți, sau sub acțiunea diferiților acizi.

Linzer a evidențiat-o în cantitate considerabilă în vitro, prin acțiunea razelor X asupra sângelui.

Harris presupune o insuficiență hepatică, ficatul ne fiind în stare să transforme derivatele hemoglobinei în bilirubină.

Multiplicitatea afecțiunilor patologice la care s'a pus în evidență hematorporfirina, ne derutează în mod aparent numai. Faptul că s'a găsit asociată cu urobilinuria vine în sprijinul originei hepatice.

Ori, în afecțiunile citate mai sus, funcțiunea hepatică poate fi alterată.

Coincidența de alterațiuni inflamatorii ale rinichiului cu hematorporfirinurie acută toxică, a dus pe unii autori la concluzia unei teorii renale, după care nefritele ar juca rolul important în patogenia acestei afecțiuni.

IV.

Formele clinice

Hematoporfirinuria este un sindrom, care se întâlnește destul de rar în practica medicală. Chiar și în clinicile de specialitate, procentuația afecțiunii este extrem de mică.

Această apariție rară, în cabinetele de consultație poate deruta pe specialiști cu oarecare experiență clinică.

Tabloul clinic este în funcție de etiologia acestei afecțiuni.

Günther în 1911, după un studiu sistematizat, deosebește 4 forme clinice.

- I. Hematoporfirinuria acută comună,
- II. " " toxică,
- III. " " cronică,
- IV. " " congenitală.

Această împărțire făcută de școala germană este adoptată de toți autorii și citată și în tratatele clasice franceze.

Medicul practician procedând în mod sistematic la o analiză și la o clasare rațională a simptomelor clinice, va face diagnosticul cu o facilitate destul de mare.

I. Hematoporfirinuria acută comună.

În toată literatura care mi-a stat la dispoziție, am găsit abia 15 cazuri publicate. Cazul observat în clinica medicală din Cluj mi-a dat posibilitatea, să pot studia tabloul clinic pe care îl îmbracă această formă.

În general în toate cazurile este caracteristică triada simptomatică: dureri abdominale, vărsături și constipație, survenind în accese fără nici o cauză aparentă, asociate uneori de temperatură.

Durerea în abdomen formează fenomenul cel mai alarmant. Bolnavii se plâng de dureri grozave, generalizate sau localizate în abdomen cu sau fără iradiere în regiunea lombară, sau extremitățile inferioare. Uneori ei iau cele mai bizare atitudini. Du-

rata crizei e variabilă de la câteva ore până la 2-3 zile, sau și mai mult. Medicul chemat în grabă trebuie să facă diagnosticul diferențial cu diferite boale după cum durerea e localizată în regiuni caracteristice abdominale sau e difusă. La examen obiectiv se constată la presiune sensibilitate, defensă musculară ca și în cazul nostru.

Imită toate suferințele abdominale. Prin spasmi exercitate asupra pilorului, duodenului sau intestinului subțire, realizează simptomatologia unei dilatațiuni a stomacului, sau intestinului subțire. Poate simula o apendicită, ocluzie intestinală, o criză hepatică sau nefritică.

Adeseori acești pacienți se prezintă la consultații după ce au fost apendectomizați, sau li s'a făcut altă intervenție operatorie. Și bolnavului observat de noi i-s'a recomandat cu ocazia fiecărei crize scoaterea apendicelui. Nu a făcut această operație din cauze materiale, de altă parte se familiarizase cu apariția crizelor cari nu se prelungeau peste 2 zile. Crizele se repetă la intervale variate, în general. În cazul nostru la 3 săptămâni.

Intensitatea lor e așa de pronunțată încât suntem siliți să administrăm calmante. Injecțiunile de morfină repetate pot face pe bolnav morfinoman.

Tot așa de cunoscute sunt și formele cari imită ocluzia intestinală, mai ales, că bolnavii se plâng de vărsături și constipație, fenomene cari sunt cunoscute în ileus.

E bine că în fața acestui tablou, medicul să nu se lase influențat de predominarea unui simptom.

Constipația survine în cele mai multe cazuri concomitent cu crizele dureroase. E renitentă la tratamentul cu laxative lejere.

Durata constipației variază până la 6-7 zile. Scaunele sunt în formă de globulele dure.

De obicei se instituie un tratament mult mai energic. În cazul nostru am obținut rezultate cu infuzia de foi de sena.

După faza de constipație urmează perioade de diaree sau scaune regulate, în care timp bolnavii sunt liniștiți.

Vărsăturile sunt spontane alimentare sau bilioase.

Simpțomul cel mai important este punerea în evidență a hematorporfirinei în urină. Colorația roșietică, sau asemănătoare vinului de malaga a urinei, ne atrage atențiunea asupra diagnosticului.

Există un paralelism între gravitatea tabloului clinic și cantitatea hematorfirinei eliminate. În perioadele de acalmie urina își recapătă aproape culoarea normală, cum a fost în cazul nostru.

Densitatea urinei variază între 1012—1030, iar cantitatea e scăzută sau normală.

În cazul nostru cantitatea urinei era între 800 și 2000 c. c.

Prin reacțiile de laborator am pus în evidență albumină și urobilogen, iar în sediment leucocite, cilindrii granuloși și oxalați de calciu, ceea ce denotă o afectare și a parenchimului renal.

Intr'un sfert al cazurilor publicate s'au constatat și leziuni renale, examinările sanguine nu sunt bine cunoscute în hematorfirinurie.

În cazul observat de noi, am constatat leucocite 18,000 ceea ce denotă o reacție a sistemului hematopoietic față de o infecție oarecare.

În taloul sanguin se constată o ușoară polinucleoză 85⁰/₁₀₀ limfocite 6⁰/₁₀₀ monocite 4⁰/₁₀₀ - Eosinofile 1⁰/₁₀₀.

Azot rezidual: 36 mgr.

Rezistența globulară 52—44

Rezerva alcalină 86⁰/₁₀₀

Bilirubinemia metoda directă 0,

indirectă 3.

Hematii 4,300,000

Hemoglobin 68 (Sohli)

Tensiunea arterială am găsit-o ridicată, mai ales în perioada crizelor dureroase 17-8 1/2 (V-L)

Hipertensiunea arterială e cunoscută în dureri. În crizele tabetice se poate urca în mod simțitor, tot așa în colică de plumb. Vaquez explică tensiunea mărită în saturism pe bază reflexă, printr'un spasm vascular. Acest mecanism patogenetic ar corespunde și în cazurile de hematorfirinurie.

Repetarea în mod succesiv a crizelor slăbesc foarte mult pe bolnavi.

Intr'o fază avansată apar tulburările sistemului nervos caracterizate prin insomnii, senzații de frică, tulburări vaso-motrice, nevralgii, hiperestezii, delirii, convulsii epileptice, come și semne de polinevrită cum a prezentat și cazul observat din clinică.

În cazuri mai grave s'a constatat simptome de paralizie ascendentă tip Landry cu sfârșit letal.

Courchoux, Lhermitte și Boulanger-Pillet relatează observația unui asemenea caz. Bolnavii acuză o stare generală gravă, oboseală și greutate în extremități, pe umăr apar simptome de paraplegie cu abolirea reflexelor tendinoase, și osoase. Paralizia se extinde și la membrele superioare, la musculatura abdomenului și toracelui. Apar tulburări sfincteriene, retenții de urină și materii fecale. Mai târziu se instalează tulburări cardio-respiratorii, cari indică interesarea și a bulbului. Pulsul e tachicardic, respirația neregulată, tiraj, cornaj din cauza paraliziei diafragmului. Sfârșitul e letal.

Coexistența hematoporfirinuriei cu paralizia ascendentă acută a fost studiată de Eppinger, Arusteu, Bostroem, Abderhalden și Crund. Multă vreme s'a discutat dacă coexistența acestor două simptome are o legătură din punct de vedere patogenetic, dacă hematoporfirinuria poate determina o paralizie progresivă, sau că această substanță ar avea rolul de a sensibiliza organismul față de anumite otrăvuri.

După autorii francezi citați, hematoporfirina favorizează „agresiunea” alor substanțe toxice asupra sistemului nervos central sau periferic, în urma acțiunii radiațiilor luminoase asupra țesăturilor.

Bostroem, face o comparație cu intoxicația produsă la pelagrosi. Substanța toxică agresivă ar fi produsă de disfuncția ficatului (Harbitz).

Această aserțiune vine în sprijinul teoriei hepatice a hematoporfirinuriei.

Anatomia patologică: La examenul macroscopic și microscopic al organelor nu s'a pus în evidență leziuni caracteristice.

În ficat și uneori în splină se găsesc pigmenți feruginoși și hematoporfirină. Oasele se colorează tot din cauza acestei substanțe în brun acajou.

Rinichiul poate prezenta degenerescență grăsoasă cu granulații pigmentare, albuminuria pusă în evidență într'o majoritate a cazurilor pledează pentru alterațiuni inflamatorii a rinichiului.

Mucoasa tubului digestiv în afară de hiperemie nu prezintă nici o leziune evidentă.

Măduva osoasă e roșiatică, cu o funcție exagerată, compensând destrucția globulară excesivă.

Majoritatea autorilor nu au găsit modificări anatomice și histologie importante ale sistemului nervos.

Bostroem și Courcoux, Lhermitte și Boulanger-Pillet constată alterațiuni medulare difuze, cu caracter degenerativ. Celulele radiculare anterioare suferă modificări evidente, sunt mai umflăte, au protoplasma în soluție cromatică, iar nucleul e excentric și adesea în desintegrare. Dendritele sunt asemenea tumefiate, reacția nevroglică e discretă, în apropierea celulelor desintegrante, formând cuiburi celulare, sau noduli asemănători celor descriși de Gehuchten și Melis în turbare.

II. Hematoporfirinuria acută toxică.

Boala aceasta se observă numai în urma intoxicațiilor cronice cu sulfonal trional, tetronal. Intoxicațiile acute cu substanțele enumerate nu dau hematoporfirinurii.

Experiențele și încercările de sinucidere cu cantități mari de sulfonal, trional și tetronal nu au realizat sindromul hematoporfirinuriei.

Neisser citează un caz de intoxicație cu 100 gr., Hoppe-Seyler 50 gr., Knaggs 31 gr., Hirsch 25 gr.

În general utilizarea prelungită a acestor produși chimici, cari se acumulează în organism, produc simptomatologia bine precizată a hematoporfirinuriei.

Saturmismul este de asemenea o cauză frecventă a acestei afecțiuni.

Se mai citează intoxicațiile cu borbital, pheno-borbital, acetaniline, nitrobenzine, chloroform. Tabloul clinic este caracterizat prin simptome cari debutează acut, cu temperatură și dureri abdominale localizate, sau difuze, survenind în formă de criză.

Și în aceste cazuri pot fi forme cari imită o criză apediculară sau un ileus.

Constipația a fost observată în 42,8%, a cazurilor.

Vărsăturile completează triada simptomatică proprie hematoporfirinuriei.

Urina are o culoare roșietică închisă din cauza hematoporfirinei pusă în evidență pe calea chimică.

Reacția e acidă, are un miros asemănător țelenei. Conține albumină, iar la examenul microscopic prezintă cilindrii hialini, exalați de calciu și fosfați (Bampton). În intoxicațiile cu sulfonal și trional urina conține multă uroporfirină.

Uneori apar pigmenții punctiforme, localizate cu predi-

lecție pe frunte, față și mucoasa bucală. Erupțiunile hemoragice sunt rare.

În cazurile grave se ivesc și fenomene din partea sistemului nervos.

Tulburările de sensibilitate au fost de multeori constatate. Sunt caracterizate prin dureri mari în extremitățile inferioare, parestesii și anestezii intense.

Sunt citate paralizii ascendente tip Landry, cu tulburări vesicale și rectale.

Reinfuss descrie convulsii musculare.

U r i n a.

În fața acestui complex simptomatologic vom chestiona bolnavul și vom pune în evidență în antecedentele lui intoxicația cronică cu substanțele chimice amintite.

Prognosticul este în general grav. 54^o/_o din cazuri a avut sfârșit letal.

La anatomia patologică s'a observat alterațiuni degenerative sau inflamatorii din partea rinichiilor, glomerulite, sau necroze întinse în tubii contorți, în ramurile ascendente a lui Henle.

Hotchis descrie degenerescenta grăsoasă a splinei, iar Stern, miodegenerescenta inimii.

Hoppe-Seyler a constatat congestii pulmonare, hiperemia ficatului, splinei și rinichiilor, echimoze și necroze superficiale în stomac și intestin. Ficatul, splina, rinichiu și glandele limfatice conțin pigmenți feruginoși.

III. Hematoporfirinuria cronică.

Survine mult mai rar. Se manifestă prin fenomene cutanate caracterizate la început prin o perioadă prodromală cu prurit, urmat de leziuni eritematoase, vesiculare sau pigmentațiuni, hydroa estivale.

Toate aceste alterațiuni sunt localizate pe tegumentele descoperite.

Există și forme vaccinoforme. Excoriațiunile pot ajunge chiar la sclerodermie. Ceia ce caracterizează această formă, este apariția ei numai vara, după expunere la razele solare.

Simptome din partea aparatului digestiv sau a sistemului nervos sunt extrem de rare.

În urină se elimină în mod cronic hematoporfirina, dându-i culoarea caracteristică roșietică brună.

Întreg cortegiul de simptome descrise se explică prin proprietatea de fluorescență pe care o are hematoporfirina.

Globulele roșii puse în contact cu o soluție din această substanță colorantă, hemolizează la lumină.

Aceiaș experiență făcută la întuneric, nu dă modificare pentru globulele roșii.

S'a făcut experiențe doveditoare și pe animale de laborator. S'au injectat soluțiuni de hematoporfirină la șoareci albi, S'a observat un complex de simptome: evitarea luminei, prurit, eriteme cutanate, edeme, agitație extremă și un sfârșit letal. Întrerupând experiența, supunând animalele la întuneric, tulburările dispar.

Șoarecii cenușii sunt mai puțin sensibili.

Prin expunerea intermitentă a șoarecilor la lumină diminuând progresiv timpul de expunere, realizăm o îmbolnavire cronică a animalului, ca simptome mai importante, vom observa pierderea părului, tromboza venelor auriculare și necroza uscată a urechilor.

Diferiți autori printre cari și Fischer, au semnalat tulburări de sensibilitate numai la o parte a indivizilor, ce suferă de porfirinurie.

Faptul s'ar explica prin diversitatea porfirinilor.

Hematoporfirina are o acțiune sensibilizantă; la mesoporfirină nu s'a demonstrat această proprietate.

Schaum a semnalat cazuri de porfirinurie în care nu se elimină substanța maternă incoloră, care se oxidează numai după un timp anumit.

Lichtnitz relatează cazul unui bolnav intoxicat cu sulfonal, în urină, căruia a pus în evidență o porfirină cu o acțiune foto-dinamică energetică față de globulele roșii și față de șoareci.

IV. Hematoporfirinuria congenitală.

Cazurile de hematoporfirinurie congenitală în literatura medicală sunt destul de reduse.

Un număr important de observațiuni au rămas nediate diagnosticate sau etichetate ca manifestări ale altor boli.

Schulz citează un caz clasic, fiind considerat de pemfigus lepros, Gagey ca xeroderma pigmentară cu hemoglobinurie.

Mc. Call, Anderson, Linser și Gross ca hydroa aestivale.

Vollmer, fiind impresionat de leziunile cutanate asociate de hematoportirinurie la un nou-născut, face diagnosticul de sifilis hereditar.

Caracterul esențial al acestei forme este apariția simptomelor imediat după naștere.

Poate surveni la 2, sau mai mulți membri a unei familii.

Nu e ereditară. Anchetele făcute la cazurile publicate în literatură dovedesc, că nu se transmite dela părinți la copii.

Cazurile răslețe cunoscute până în prezent nu ne permit să tragem concluzii sigure asupra transmiterii boalei.

Tabloul clinic este identic cu al hematoportirinuriei cronice.

Akiro Sato publică o formă nouă de hematoportirinurie congenitală care se manifestă prin: sensibilitatea cutanată la lumină, apariția simptomelor dela naștere, splenomegalie, anemie tip clorotic, factor familiar prezent și sfârșit letal.

Pigmentarea purpurică a dinților de lapte este un semn puțin constant.

Autorul explică complexul simptomatologic, că fiind datorit tulburărilor endogene ale metabolismului bazal.

După Schum pentru hematoportirinuria congenitală ar fi caracteristic conținutul mărit al uroporfirinei în urină, al coproporfirinei în fecale și prezența unei cantități în serul sanguin.

V.

Tratamentul.

Nu se poate vorbi de tratament etiologic al hematorporfirinuriei. Terapia este mai mult simptomatică.

În toate cazurile recomandăm repaos. E bine ca bolnavul să trăiască în condițiuni igienice. Nu trebuie neglijată hidrotterapia.

Contra durerilor administrăm antispasmodice, calmante: no-votropina, papaverina, pantopan, sau în cazuri extreme morfină.

Se combate constipația prin preparate cu uleiuri și laxative.

Se favorizează eliminarea substanțelor anormale prin diuretice.

Se recomandă de unii autori prescrierea de bicarbonat de Na, zilnic 5-6 gr. după care dispare colorația urinei.

Regimul va fi controlat cu cea mai mare severitate. Dăm bolnavilor ceaiuri, supe, extracte de fructe, compoturi. Dintre vegetale puree de cartofi.

Dintre făinoase se permit cu predilecție macaroane, orez, gris, etc.

E bine să tonizăm bolnavul prin roborante.

În hematorporfirinuria toxică, insistăm asupra profilaxiei. Tratamentul se adresează în aceste cazuri eliminării substanțelor toxice.

În formele congenitale și cronice, pe leziunile de pe tegumente se aplică pansamente cari absorb razele ultraviolete iritante.

Perutz recomandă paste cu bisulfat de chinină, care i-a dat rezultate bune și în experiențele făcute pe șoareci, sensibilizații prin hematorporfirină.

VI.

Cazul observat în clinică.

A. Nicolae, în etate de 33 ani, cosătorit, croitor, intră în clinică în 3-X-1929 pentru dureri în epigastru și flancul stâng, constipație rebelă.

Părinții și 4 frați sunt sănătoși. În Iunie 1919 a suferit de nefrită, prezentând edem la extremitățile inferioare și la față.

Boala pentru care consultă clinica, datează de 18 luni. În urma unei mese copioase la 2 ore este apucat brusc de dureri mari, localizate în regiunea epigastrică și flancul stâng. Durerile iradiu în spre colțana vertebrală. Uneori acuzele erau insuportabile, bolnavul fiind silit să ia atitudini bizare.

Perioade dureroase se alternează cu faze de acalmie de 1—2 zile.

Bolnavul observă colorația urinei asemănătoare vinului de malaga. E constipat, are scaune la 6-7 zile în formă de globulele. După o lună simptomele dispar, urina își recapătă culoarea normală, starea generală se ameliorează.

La $\frac{1}{2}$ de an fenomenele repar subformă de criză, având aceleași caractere. Uneori durerile erau insuportabile. Chiamă medicul care îi recomandă intervenție operatorie pentru apendicită. La câteva zile simptomele s'au liniștit, bolnavul putând să-și reia ocupația.

Înainte de a veni la Cluj cu 4 zile intră într'o nouă criză dureroasă.

La examenul obiectiv constatăm un individ de statură mijlocie, bine nutrit sistemul osos și muscular normal dezvoltat. Tegumentele palide, ganglionii nu sunt măriți.

Din partea sistemului nervos nimic deosebit.

Toracele simetric cu fosele supra și subclaviculare excavate. Excursiile diafragmului libere. La percuție obținem sonoritatea, la auscultație respirația e vesiculară.

Aparatul circulator: Socul apexian și aria matității precordiale între limitele normale, șgomotele cardiace sunt clare.

Pulsul egal, ritmic, regulat 98 pe minut.
Tensiunea arterială 15—10 (V.-L.)
Abdomenul e mai excavat și dureros la palpare.
Colonul descendent și transvers sunt contractate și sensibile.

Ficatul nu e mărit.

Splina nu se palpează.

Reacția Wassermann negativă,

Examinări sanguine: Leucocite 18,000.

Globulele roșii 4,300,000.

Hemoglobina 68 (Sahli).

Valoarea globulară 0,86.

Tabloul sanguin: Polinucleare neutrofile 85%.

Monocite 4%

Limfocite 6%

Eosinofile 1%

Urina: puțin tulbure, are o culoare roșie închisă; albumina pozitivă, puroi, zahăr negativ.

Densitatea 1012.

Urobilinogen pozitiv.

În sediment se găseau multe leucocite și cilindri hialini.

În fața acestui tablou clinic puțin obișnuit, diagnosticul diferențial l'am făcut cu sindromele abdominale.

Bazându-ne pe antecedentele bolnavului, cari datau de 1 an și jumătate și pe colorația intensă a urinei asociate de triada simptomatică am pus diagnosticul de hematorporfirinurie.

E v o l u Ț i a.

4/X: Dureri mari în hipocondrul stâng cu iradieri în spre coloana vertebrală. Crizele sunt insuportabile, bolnavul e ținut sub influința injecțiilor de pantopon.

5/X: Constipat de 3 zile. Se administrează laxative fără efect. Nu are scaun nici după clismă.

6/X: Dureri mari în timpul nopții. Primește calmante.

7/X: Din cauza crizelor dureroase subintrante, ia atitudini forțate. Se dă pantopon în doze mari.

8/X: Constipat, se prescrie infuzie foi de sena 10/180.

9/X: Culoarea urinei mai deschisă. Durerile sunt suportabile.

12/X: În cursul nopții are un nou acces dureros, se calmează prin pantopon.

Urina e intens colorată.

Colorația conjunctivelor subicterice.

13/X: Tensiunea arterială 16-5 (V. L.).

Se institue tratament cu insulină, zilnic 20 unități.

15/X: Leucocitele 14,400.

16/X: Leucocitele scad la 11,400.

17/X: O nouă fază de constipație de 4 zile. Infuzia sena se administrează cu efect bun.

18/X: Se face controlul urinii: Densitatea 1014-albumină slab pozitiv.

puroi negativ

zahăr „

Tensiunea arterială 15-10

Leucocitele 16.000.

19/X: De 3 zile simte amorțeli și o slăbire a forței musculare în extremitățile inferioare. Mișcările sunt dureroase.

20/X: Durerile abdominale se mențin din când în când cu exacerbări, urmate de grețuri și vărsături alimentare.

21/X: Astenia progresează.

Se constată fenomene nevritice la membrele inferioare și superioare. La extremitățile inferioare reflexele sunt slăbite, la cele superioare exagerate. Nu are tulburări de sensibilitate obiectivă. Forța musculară activă și pasivă slăbită atât la extensori cât și la flexori.

23/X: Forța musculară la piciorul drept mult diminuată. Se constată simptome de hemipareză dreaptă.

24/X: Crizele dureroase abdominale survin mai rar cu intensitate diminuată.

26/X: Fenomenele de hemipareză se reduc, forța musculară revenită. Mobilizarea extremităților puțin dificilă și dureroasă.

Starea generală ameliorată, cantitatea urinei crește, iar culoarea e mai deschisă.

Leucocitele scad la 9,400.

30/X: Bolnavul poate umbla, se simte bine. Are scaun regulat. De 6 zile nu s'au repetat crizele abdominale.

Părăsește clinica recomandându-i-se tratament igienic, dietetic medicamentuos.

Diagnostic: Hematoporfirinurie acută comună.

UNIVERSITATEA DE MEDICINA, FARMACIE, ȘTIINȚE ȘI TEHNOLOGIE, IARCU
CĂLĂBĂȘTII
CATEDRA DE FARMACOLOGIE
CATEDRA DE FARMACOLOGIE
CATEDRA DE FARMACOLOGIE
CATEDRA DE FARMACOLOGIE
CATEDRA DE FARMACOLOGIE



Concluziuni.

1. Hematoporfirina este un derivat neferuginos ale hemoglobinei.

2. Acest produs se formează în ficat.

Asociația urobilinuriei și a hematoporfirinuriei vine în sprijinul teoriei hepatice.

3. Se elimină prin urina bolnavilor dându-i o culoare roșie-purpurie sau în stări de hematoporfirinuri avansate, chiar aceea a vinurilor de malaga.

Se poate găsi și în fecale sub numirea de coproporfirină.

4. Hematoporfirinuria este un sindrom caracterizat prin tulburări digestive, nervoase și eliminate în cantitate mare de hematoporfirină.

5. Hematoporfirinuria se manifestă prin 4 forme clinice :

a) Hematoporfirinuria acută comună.

b) Hematoporfirinuria acută toxică, care provine în urma intoxicațiilor cronice cu sulfonal, trional, tetronal.

c) Hematoporfirinuria cronică.

d) Hematoporfirinuria congenitală.

Ultimele două forme se manifestă și cu fenomene cutanate datorit proprietăților de fluorescență a hematoporfirinei.

6. Tulburările nervoase sunt datorite acțiunii nocive a substanțelor toxice, favorizată prin insuficiența hepatică produsă în hematoporfirinurie.

7. Nu există un tratament etiologic.

8. Prin terapia simptomatică tindem la calmarea durerilor, combaterea constipației, favorizarea unei diureze și întărirea organismului.

În hematoporfirinuria toxică insistăm asupra profilaxiei.

În formele congenitale și cronice se aplică pansamente cari absorb razele ultraviolete iritante.

Văzută și bună de imprimat.

Președinte :

Prof. I. Hașigeanu (ss)

Decan :

Prof. I. Drăgoiu (ss)



BIBLIOGRAFIE.

- 1) *Brugsch*: Zur Frage der Gallenfarbstoffbildung aus Blut. (Zeitschr. f. ex. Pathol. u. Therapie 1910)
 - 2) *Günther*: Bilirubinprobe (Mediz. Klinik. 1910)
 - 3) *Günther*: Die Hämatorporphyrie. (Deutsch. Arch. f. Klin. Medizin 1912).
 - 4) *Günther*: Hämatorporphyrie. (Schittenhelm: Handbuch der Krankheiten des Blutes u. der blutbildenden Organe B. II. 1925)
 - 5) *Hari*: Az Élet-és Kórvegytan tankönyve 1919.
 - 6) *Klemperer*: A Klinikai Diagnosztika Alapvonalai 1919
 - 7) *Königsdörfer*: Zur Kenntniss der Porphyrrie. (Kongr. zentrbl. für die ges. innere Medizien 1928)
 - 8) *Künster*: Studien auf dem Gebiete der Porphyrine (Abderhalden: Handbuch der biolog. Arbeitsmethoden 1927)
 - 9) *Langenskiöld*: Akute hämatoporphyrie mit ileusartigem Symptom u. ikterus. (Kongr. zentrbl. f. die ges. innere medizien 1928)
 - 10) *Lehmann u. Zinn*: Über einen neuen pathologischen Harnfarbstoff (Berliner Klin. Wochenschrift. 1910)
 - 11) *Leichtwitz*: Klinische Chemie 1918
 - 12) *Morro*: Zur Wirkung des Sulfonals, Trionals u. Tetronals. (Deutsche med. Wochenschrift 1894)
 - 13) *Schumm*: Über Hämatorporphyrine u. Hämatorporphyrie (Kongr. Zentrbl. f. die ges. innere Medizien 1928)
 - 14) *Veress*: Az Élettan tankönyve 1913)
 - 15) *Achard*: Troubles des échanges nutritifs.
 - 16) *Akira Sato*: O nouă formă de hematoporfirinurie congenitală (American Journal of. Disect. of children XXXII Sept. 1926)
 - 17) *Courcoux, Lhermitte, Boulanger-Pillet*: La paralysie extenso-progressive Hematorporphyrique - Presse medicale Nr. 99-1929
 - 18) *Gilbert*: Trait du sang.
 - 19) *Jeanbrau*: Un cas d'hematorporphyrinurie XX-e Congres d'Urologie 1920.
 - 20) *Rotman Phillip*: American Journal of Dis. of Children 1925
-

