

No. 1325.

Manifestațiunile cutanate ale pelagrei și tratamentul lor.



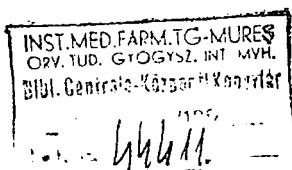
DOCTORAT IN MEDICINĂ ȘI CHIRURGIE

PREZENTATĂ ȘI SUSȚINUTĂ ÎN ZIUA DE 27 OCT. 1938.

DE

BERENKEY CORNEL

Fost extern titular al Clinicilor Universitare din Cluj



24 MAY 2005

C L U J

TIPOGRAFIA „STUDIO” STR. I. G. DUCA No. 8.
1938.

UNIVERSITATEA REGELE F. I. DIN CLUJ

FACULTATEA DE MEDICINĂ

Decan: Dl. Prof. Dr. M. STURZA.

Profesori:

Clinica stomatologică	Dl. Prof. Dr. <i>Aleman I.</i>
Microbiologie	" " " <i>Baroni V.</i>
Fiziologia umană	" " " <i>Benetato G.</i>
Istoria medicinei	" " " <i>Bologa V.</i>
Patologia generală și experimentală	" " " <i>Botez A. M.</i>
Clinica oto-rino-laringologică	" " " <i>Buzoianu G.</i>
Istologia și embriologia umană	" " " <i>Drăgoiu I.</i>
Semiologie medicală	" " " <i>Goia I.</i>
Clinica ginecologică și obstetricală	" " " <i>Grigoriu Cr.</i>
Clinica medicală	" " " <i>Hațieganu I.</i>
Medicina legală	" " " <i>Kernbach M.</i>
Chimia biologică	" " " <i>Manta I.</i>
Clinica oftalmologică	" " " <i>Michail D.</i>
" " " neurologică	" " " <i>Minea I.</i>
Igienă și igienă socială	" " " <i>Moldovan I.</i>
Radiologia medicală	" " " <i>Agr. M. Zolog</i>
Anatomia descriptivă și topografică	" " " <i>Negru D.</i>
Clinica chirurgicală	" " " <i>Papilian V.</i>
Medicina operatoare	" " " <i>Pop A.</i>
Clinica infantilă	" " " <i>Popoviciu Gh.</i>
Farmacologia și farmacognozia (Supl.)	" " " <i>Popoviciu Gh.</i>
Biologia generală	" " " <i>Racoviță E.</i>
Clinica medicală	" " " <i>Secăreanu Șt.</i>
Balneologie	" " " <i>Sturza M.</i>
Clinica dermato-venerică	" " " <i>Tătaru C.</i>
" " " urologică	" " " <i>Țeposu E.</i>
Clinica psihiatrică	" " " <i>Urechia C.</i>
Anatomia patologică	" " " <i>Vasiliiu T.</i>
Fizica medicală	" " " <i>Conf. Bărbulescu N.</i>

JURIUL DE PROMOTIE:

Președinte: Dl. Prof. Dr. *C. Tătaru*
 Dl. Prof. Dr. *I. Hațieganu*
 Membrii: { " " " *A. Pop*
 " " " *Gh. Popoviciu*
 " " " *M. Sturza*
 Supleant: Dl. Doc. Dr. *I. Gavrilă*

Manifestațiunile cutanate ale pelagrei și tratamentul lor.

Istoric.

Către mijlocul secolului al XVIII-lea ne întâlnim în literatura medicală cu descrierile multiple al unei manifestațiuni morbide, care cu toată variabilitatea detaliilor corespunde prin caracterele ei principale unui cadru clinic bine definit. Multiplele sinonime ca: Mal del mizera, Mal del sole (Albera), Mal del roza, Rizopola lombardo, Scorbutus alpini (Odoardi), Psychoneurosis maidica, (Tuczek) Raphania maisidica (Guernischi), corespund la aceeași entitate clinică. Casal Gaspard, medicul lui Filip al V-lea, descrie probabil ca primul afecțiunea în provincia Asturia; iar francezul Thiery publică observațiile lui în Franța. Aproape contemporan Părintele Fejoo studiază boala în Galiția sub numele de „Flema salade”. Pujati, Jacopo și Odoardi descrie în Italia aceeași afecțiune sub numele de „Pellagra di Lombardia”. În anul 1810 Marzari, din Veneția, creiază teoria zeismului, care a jucat o influență covârșitoare, în istoria pelagrei până în ultimii ani. Un studiu clinic foarte detaliat a fost făcut mai târziu de Frapolli, Odoardi, Gherardini, Albero și în fine de Strambio, care a cercetat cazurile din Lombardia. În 1871 Lombroso și Hebra demonstrează printr'o serie de experiențe că ciuperca de putregaiu (*Aspergillus glaucus*) produce în boabe de porumb niste toxine analoage alcaloizilor cadaverici, numită zeina, care prin ingestie ar produce la animale accidente nervoase și digestive analoage pelagrei umane. În Franța medicul J. Hameau dă o descripție magistrală a pelagrei, studiată în provincia Landes. Multiplele constatări făcute de Guitrac și Landouzy în Pyrenneuri, necadrându-se cu teoria maidică,

s'a inventat noțiunea „Pseudopelagrei” sau a „pelagroidului.” Pelagra adevărată a fost aceea produsă de porumb, pe când pelagroidul a fost conceput ca un fenomen accidental, ivit la alienați, cașectici și alcoolici. În ultimii 50 de ani pelagra se semnalează pe toată suprafața globului: Asia Mică, Palestina, Persia, India, Algeria, Tunis, Egipt, Africa de Sud, Statele Unite, Mexico, Brazilia, Columbia și Argentina. În Europa citim: România, Ungaria, Germania, Franța și Anglia. În Egipt Sandwith studiază cazurile, pe care le consideră ca fiind datorite consumației preponderente de porumb.

În România V. Babeș studiază boala înainte de război; iar în 1880 Marschalkó și Purjesz publică primele cazuri observate în Ardeal. Perroncito și Randoni continuă să apere teoria zeistică în Italia, însă odată cu descoperirea epocală a lui Funk, autorii moderni: Nicolas, Jambon, Massia, Weill și Mouriquand fac din sindromul pelagros o carență alimentară, sau avitaminoză. În ultimii ani americanii Godberger și Tanner au încercat să precizeze acest fapt.

Tabloul clinic.

Prin prisma concepțiunii nouă, noțiunei de pelagră corespunde o boală necontagioasă, sporadică, endemică, sau chiar epidemică, cu recidive temporare sub forma de puseuri sezoniere, caracterul esențial fiind dat: prin eritemul cu localizarea tipică, prin turburări gastro-intestinale și prin alterațiuni degenerative ale sistemului nervos central. Etiologia ei, obscură în mod particular, a dat naștere discuțiunilor pasionate; iar întinderea ei largă pe aproape toată suprafața pământului îi dă cu drept cuvânt caracterul unei boli sociale.

Perioada prodromală.

Semnele inițiale, grupate adeseori sub numele de „Mal del padrone”, sunt mai ales turburările neuro-mintale. Se remarcă îndeosebi o astenie, cu inapținutudine la lucru, lenevie și torpoare fizică. Bolnavii devin triști, tăcuți, au vertijuri, vâjâituri în urechi (balordone), adeseori halucinații și hiperestezii cutanate. V. Vasiliu a făcut constatarea interesantă, că boala în majoritatea cazurilor nu începe printr'un

singur simptom, ci printr'o serie de semne cari se combină în mod caleidoscopic. Astfel la cele mai sus amintite adeseori se asociază turburări dispeptice cu inapetență sau bulimie, un ușor grad de stomatită, faringită, diaree precoce, senzația dureroasă la nivelul epigastrului sub formă de arsuri, pyroză, apăsare și balonare epigastrică după alimentație. Se mai notează cefalee, dureri în extremități, șcialalgii, rachialgii, lumbago. Deseori se observă eriteme pe corp, ca primele semne cutanate, dar mai frecvent acestea se manifestă în al doilea rând, semnele nervoase și digestive dominând tabloul clinic.

Acuzele, mai accentuate în cursul iernei, se amendează la începutul primăverii. Boala decurge cu aceste fluctuații mai mulți ani dearândul până când în fine, după o iarnă petrecută în condiții mizere, se instalează primele simptome evidente ale pelagrei.

Perioada de stare.

Se caracterizează prin leziuni cutanate și mucoase, tulburări digestive și tulburări nervoase cu simptome generale.

Manifestațiunile cutanate și mucoase.

Acestea stau în primul plan, fiind considerate din punct de vedere istologic ca eriteme exudative. Ocupând diferite teritorii ale pielei și ale mucoaselor, ele apar de obicei în mod simultan și reprezintă un stadiu mai avansat al afecțiunei. De obicei debutează prin pete eritematoase fugitive, dispuse în mod simetric pe fețele dorsale ale mânilor, cari după o scurtă existență dispar fără urme. La aceste eriteme așa numite preludice, se asociază repede exanteme mai închise, de culoare roșie-lividă, netede, ușor proeminente din planul pielei, ale căror focare confluențe se delimitează net de vecinătatea intactă, condiționând prin formele lor de transformare specificitatea eritemului pelagros progresiv.

Deja în primele zile, timp ce persistă roșeața eritematoasă, începe o ușoară descuamație, care începe printr'o îngroșare mereu crescândă al stratului cornos și acompaniază

tabloul cutanat în fazele următoare. Dela această duritate constantă a „pelle agre-i” (piele rugoasă) și-a primit procesul numele. Cu avansarea procesului descuamativ și hiperkeratotic, colorația eritematoasă cade în al doilea plan, totuși trebuie considerată ca modificarea istologică inițială. Procesul cutanat, care prin natura ei se apropie eritemelor toxice, se distinge net de acestea, prin localizarea lui tipică, care ne ajută la evaluarea reală ale multiplelor aspecte clinice.

Ca o localizare predilectă amintim în primul rând eritemul de pe *fețele dorsale ale mânilor*, deoarece afectarea acestei regiuni cutanate e considerată de mulți autori ca patognomonică și diagnosticul afecțiunii este pus în funcție de aceasta.

Se observă aici pete eritematoase rotunde, de mărime variabilă, ajungând până la diametrul pieselor de 2 Lei. Sunt solitare sau confluențe, ocupând toată suprafața dorsală a mâinei, net delimitate către părțile sănătoase învecinate. De obicei se întind distal până la nivelul falangei a doua, rareori până la falanga unghială (Meschtscherski amintește de un caz unde procesul a ajuns să distrugă patul unghiei) și se urcă pe antebraț pe o înălțime variabilă, oprindu-se la început la nivelul liniei articulare radio-carpene pe care o înconjoară sub forma unei brățări. Roșeața inițială, mai mult sau mai puțin vie, devine rapid închisă și chiar lividă, procesul putând avansa chiar până la extravazarea sângelui, dând leziunii un aspect echimotic. Limitele eritemului sunt nete, conturile pot fi puțin neregulate. Pe suprafața leziunilor se desvoltă destul de repede vezicule, hule și fisuri transversale. În curs de câteva zile aspectul se schimbă puțin: lisereul periferic se accentuează, în diferite puncte se formează crepături cu margini madidante; apar ridicături hiperkeratotice precum și mici teleangiectazii vizibile prin transparența pielii. Placardul devine roșu întunecat, puțin arămiu, scuamos, fisurat, adeseori crustos și neregulat (abrusolimento al autorilor italieni). În fine după 2—4 săptămâni survine o descuamație cu lambouri mari, uscate sau umede. În urma lor pielea devine seacă, pergamentată și pierzându-și elasticitatea se atrofiază și se hiperpigmentează. Tendoanele

se desemnează sub piele, țesutul celulo-adipos fiind în mare parte dispărut. Prin urmare după mai multe puseuri pielea rămâne atrofică și pigmentată pe o întindere mai mult sau mai puțin mare. La nivelul acestor leziuni fenomenele subiective sunt foarte variabile. Adeseori bolnavii acuză mâncărimi, senzația de arsură vie, furnicături, crieștezii etc. Jena și durerea adeseori le împiedică la lucru; uneori leziunile sunt complet indolare. În timpul iernii leziunea dispare, apoi primăvara următoare eritemul survine mai accentuat, ca după câțiva ani eritemul să persiste împreună cu celelalte semne, dacă un tratament adecvat nu întrevine să înlăture afecțiunea.

Varietăți clinice.

Ceeiace e tipică la localizarea aceasta: este simetricitatea și dispoziția ei pe fața extensorică a mâinei, depășind de obicei cu câteva laturi de deget linia articulară radio-carpiană, ceeiace dă aspectul unei mâni îmbrăcate în mănuși, (Panzerhandschuhdermatitis al germanilor). În deosebi trebuie accentuat, că marginile eritemului pelagros nu confluează cu limitele zonei arsă de soare depe fața dorsală a mâinei și al antebrățului celora cari lucrează în aer liber cu mâneca trăsă în sus. Ca o varietate rară se citează erupțiile eritematoase, cari ajung proximal până la cot. Aceasta s'a semnalat numai în cazurile unde procesul și a alins maximul de intensitate. Rareori limita proximală poate să se deplaseze până la regiunea deltoidiană, acoperind brațul în mod transversal ca o bandă întinsecă. Stadii eritematoase se pot observa rareori și pe palme precum și pe fața palmară a degetelor, totuși după procesul depe fața dorsală se stinge, se instalează și aici o descuamație furfuracee.

Cu o extindere analoagă se prezintă și modificările depe fețele dorsale ale piciorului. Proximal se limitează printr'o linie care se întinde transversal peste interlinia bimaleolară, acoperind plica articulației tibio-tarsiene. Maleolele de obicei sunt cuprinse în zona afectată, călcâiul rămână însă liber. Zona eritematoasă limitată lateral prin două linii dealungul marginilor piciorului, se termină înainte la nivelul articulației

metatarsó-falangiene ale ultimilor 4 degete, avansând până la unghia degetului mare. Limita proximală e adeseori supusă variațiunilor, la care extinderea simetrică până la genunchi chiar și coapse pot varia aspectul morfologic. Planta uneori se afectează și ea. Erupțiile de pe fața dorsală a piciorului nu se instalează niciodată singur în mod autohton.

Focarul de pe față se prezintă sub aspectul unei suprafețe cu pete solitare sau difuze. Pe lângă tipul cu pete mici de pe rădăcina nasului, în regiunea frontală pe obraji, bărbie, buze, rareori pe pleoape și pe pavilioane — se întâlnesc și forme eritematoase ghirlandiforme, serpiginoase exuberante cu limite neregulate. Alterațiunea difuză, care e separată de marginea păroasă prin pielea sănătoasă, încadrează fața ca o mască care se întinde până la marginea inferioară a mandibulei. Erupția facială evidențiază în zone diferite grade de intensitate, putând fi urmată și de modificări secundare atenuate. Uneori se asociază la eriteme noduli foliculari cornuși, debutând pe teritoriul caracteristic pentru localizarea acneei rozacee, reprezentând tabloul cunoscut sub numele de „*pelagra seboreică*”, la care pielea câștigă o duritate comparabilă cu a piliturei de fier.

Nici erupțiile faciale nu debutează autonom, ci se întovărășesc cu celelalte exanteme specifice.

Gâtul, ceafa și suprafața anterioară a toracelui sunt la fel atinse de un eritem marcat, roșu viu cu suprafața încrețită, cu margini netede. Deseori neregulat ca formă, acest eritem se prezintă sub aspectul a două semicercuri, care înconjoară baza gâtului sub forma unui lanț. Această bandă, începând pe ceafă se termină cu o prelungire pe fața sternală a toracelui, a primit numele de „Colierul lui Casal”, după autorul care l'a descris prima oară. Prolungirea numită „*appendix fasciolae*” nu-i totdeauna prezentă. Ea începe la nivelul liniei sternoclaviculare și se întinde mai mult sau mai puțin îngustată, cu un vârf ascuțit sau bont până la nivelul mamelonului. Colierul tipic se găsește atât la copii cât și la adulți de ambele sexe. El nu ține seamă de limitele pigmentate ale gâtului ars de soare, la bărbați.

Pe lângă localizările obișnuite există și altele, atipice, cari într-o frecvență variabilă pot complecta tabloul clinic.

Aşa se pot întâlni focare net delimitate, de obicei cu modificări secundare: în *fosele axilare* uni-şi bilateral, *pe scrot, umăr, spate, fese*.

Evoluția

În decursul evoluției diferite manifestatii parțial accentuate pot contribui la polimorfismul bolii. Pe lângă îngroșarea stratului cornos se pot forma și despicături veziculoase, raghade, pustule precum și o descuamație simplă seacă. Formarea edemului în corion și epiderm conduce la bule și vezicule asemănătoare aceloră din eritemul exudativ multi-form. Bulele pemfigoide cu un conținut seros, clar sau ușor tulbure, cu reacție alcalină, fără micro-organisme, pot complica tabloul clinic. Infecția secundară produce o tumefacție edematoasă, dureroasă cu adenopatie regională. Formele acestea pot fi însoțite de limfangită cu temperatură ridicată. Prin ruperea veziculelor și pustulelor se formează cruste și ulterior cicatrice. Uneori observăm vezicule solitare pe zonele eritematoase ale piciorului și pe ceafă. Varietatea aceasta este desemnată sub numele de *Pemphigus pelagros*. Veziculele de obicei se combină cu fisuri superficiale, cari uneori ajung până la corion.

La un decurs neturburat prin infecții secundare, stratul cornos se detașază sub formă de grăunțe riziforme dând centrului placardului o înfățișare mai deschisă. Clarifierea centrală se propagă excentric, ca în curs de 10—14 zile să ajungă până la marginea placardului. Scuamele aderente și-au pierdut suculența și se detașează fără leziune corială. Corespunzător desemnului cutanat normal scuamele prezintă forme variabile, poligonale. Coloarea roșie inițială se schimbă în galben-brun, care în decursul bolii devine tot mai întunecată. Cu dispariția prefazei exudative încetează și componenta roșie și nota principală a bolii e dată de masele cornoase, cari se detașază în lambouri dând aspectul pielei de gâscă („cutis anserina“). Placardele sunt înconjurate de scuame și scuame crustoase de culoare brună-cenușie, verde-gri-plumburie. Chiar și stratul cornos neoformat este la început ușor brun. În sfârșit cu excepția feței dorsale a

mânei se reinstalează culoarea normală pe toate teritoriile de localizare obișnuită. După erupții repetate se instalează pe fețele extensorice ale mânilor, îndeosebi pe marginea cubitală, atrofia. Aceste teritorii atrofici cu rezidii ale pemfigusului pelagros, cu raghade, sunt vestigii tipice ale eritemului specific. Diagnosticul retrospectiv se încurcă uneori prin niște formațiuni pigmentare, hematogene, asemănătoare aceloră cari acompaniază formele eritemelor inflamatorii și cari cad în cadrul așa numitei *pelagra hemoragică*. La această varietate pe lângă descuamație mai avem și pete lenticulare hemoragice, cari lasă pigmentări banale după sine.

Deși reacțiunea eritematoasă a tegumentelor trebuie considerată ca un caracter esențial al bolii, totuși ea poate fi rudimentară sau abia desemnabilă. Numeroase constatări făcute în Africa întăresc opinia, că boala poate să evolueze și fără alterațiuni cutanate. Existența unei „*pelagre sine pelagra*” trebuie deci admisă fără rezerve. Acceptarea acesteia însă este numai atunci justificată, dacă după observații anuale nu se atașează celorlalte semne principale leziuni cutanate. De obicei însă se pomeneste de varianta fără exantem, când simptomul precoce, eritemul fugitiv, a fost trecut cu vederea. Fenomenele cutanate de obicei se instalează după primul an, ca după o durată variabilă să dispară și să recidiveze din nou. Erupții primitive s'au observat deja la sugaci și copii mici. În analogie cu turburările generale, simptomele cutanate se prezintă între 30—50 ani cu o frecvență descrescândă către 70 de ani. În privința recidivelor observații în serie au arătat, că chiar după pauze de 10—14 ani se pot instala nouă erupții cutanate, cari domină tabloul clinic. Nu se știe dacă aici e vorbă de reactivarea focarilor vechi după o perioadă de latență îndelungată, sau de formarea focarilor noi.

Patogenia

acestor eriteme a fost discutată. Mulți autori le consideră ca arsuri solare (Strambio, Gherardini, Charcot, Bouchard, V. Babeș), Ultimii au arătat că îndeosebi razele

chimice sunt acelea cari acționează, ele fiind mult mai bogate primăvara decât vara. Se pare însă că expunerea la soare în sine însăși nu poate să producă eritemul pelagros. Calderini l'a semnalat chiar la muncitori, cari lucrau în umbră. Pe de altă parte s'a putut reproduce în mod experimental eritemul pe părțile corpului acoperite în mod normal, lăsând să treacă razele solare prin găurile practicate în cămașa muncitorilor (Leloir). Tot contra patogeniei solare pledează și observația, că pelagra debutează cel mai frecvent iarna și primăvara, rareori vara. (A. Babeș). Pentru Brault influența soarelui asupra eritemului e dubioasă. Aspectul clinic specific al eritemului nu-i pare să fie identic cu o simplă combustie solară. În lumina concepției actuale trebuie admis rolul razelor solare, însă la acești bolnavi trebuie să existe o vulnerabilitate particulară a tegumentelor, specifică pentru afecțiune, datorită unei cauze generale, cum ar fi de pildă la Hidroa vacciniformă a lui Bazin. Se pare că cauzele de iritație prelungită pot provoca acest eritem și dintre acestea razele solare ar juca un rol însemnat. Cu alte cuvinte bolnavii sunt pelagrosi deja înainte să prezintă aceste eriteme, deci în stadiul prodromal. Observația celor ce se petrece la nivelul mucoaselor confirmă acest punct de vedere.

Leziunile bucale.

Aspectul acestor leziuni este atât de specifică încât se desemnează cu numele de *stomatită pelagroasă*. Debutul coincide adeseori cu apariția eritemului. Se pare că există concomitent o slăbiciune a organismului, sub influența agenților nocivi, cari cauzează afecțiunea. Se constată în primul rând pe buza inferioară, un șanț transversal, negricios, mergând dela o comisură bucală la alta, format din epiderm îngroșat și foarte bine descris de Bouchard. Mucoasa bucală ea însăși e sediul unei roșețe vii cu un teint cărămiziu și de aspect lăcuit. *Limba*, de obicei saburală, se tumefiază, păstrând ampreintele dentare. Se observă formarea veziculelor mici pe mucoasă, înlocuite repede de produse pseudomembranoase. *Gingia* devine spongioasă, roșie, ușor sângerândă ca la scorbut. De abia acum avem un

proces caracteristic. Pete albe, lenticulare se dezvoltă pe mucoasa bucală și ajung adeseori la confluență. Pseudo-membranele aderente, sângerează ușor la încercări de detașare, dând impresia falșelor membrane difteroidice. Ele se localizează cu preferință pe fața inferioară a limbii. Ansamblul leziunilor e dureros, dând senzația unui corp străin, cu arsuri, cu sete penibilă, gust sărat în gură (mal salso), halenă fetidă, hipersalivație și disfagie. În cazurile puțin marcate stomatita poate să rămâie în stadiul eritemului simplu. Rareori lipsește. Limba în această perioadă îmbracă caracterul scarlatiniform (limba de smeură), devine apoi leucoplazică cu șanțuri adânci cu aspectul limbii scrotale (Schachbrettzunge, al germanilor). Stomatitele diferite: ulcero-membranoase, mercurice, bismutice nu pot fi comparate cu ele.

Vulvita și perivulvita pelagrosă.

Aastă localizare nu pare să fie semnalată de autori cu frecvență cu care de fapt ea apare. Brault a descris-o la mai mulți bolnavi. Apare sub forma unui eritem foarte viu, puțin dureros dând senzația de arsură. Ocupă toată regiunea vulvară, perianală, plica fesieră și interfesieră precum și fețele interne ale coapsei. Fețele interne și externe ale labiilor mari sunt roșii. Leziunile sunt madidante, acoperite de pseudomembrane. Pe buzele mici eritemul e puțin marcat și dispare la nivelul vestibulului vaginal; de asemenea lipsește la nivelul anusului. Regiunile invadate sunt infiltrate și repede se dezvoltă macerația țesuturilor. Mersul acestor eriteme e în mod esențial cronic ca și a boalei însăși. Leziunile apar în acelaș timp cu manifestațiunile cutanate și bucale și nu se prezintă în absența acestora. Pe de altă parte ele pot lipsi completamente.

Conjunctivita și blefarita

S'a observat la fel, dând naștere la fotofobii, lăcrimare, uneori chiar la keratite ulcerante.

Turburările digestive

Sunt de cele mai multe ori destul de marcate. Avem leziuni bucale, datorite în parte stomatitei, disfagii, dureri, uscăciunea gurei, adeseori hipersalivație. Aceste manifestări sunt mai ales accentuate după puseurile de primăvară. Turburările gastro-intestinale sunt mult mai constante. Se observă o anorexie sau din contră o bulemie accentuată. De obicei pofta de mâncare dispare. Mai târziu se instalează diareele, cari debutează progresiv și devin constante, putând merge în cazurile vechi până la *tifusul pelagros* cu sfârșitul fatal. Aceste semne gastro-intestinale sunt insidioase: la început prostrație, anorexie, dispepsie; apoi survin durerile epigastrice cu senzația de constricție la nivelul faringelui, cu deglutiții frecvente și supărătoare, compresia gastrică (senzația hainelor strânse). Menționăm vărsăturile matinale, evocând pituita alcoolică, uneori în cauză primitivă. Mai târziu aceste simptome se accentuează: anorexia devine absolută cu desgust față de alimente, diareea devine mai marcată, cu scaune mucoase și sanguinolente (forma disenterică a lui Sepet). Această diaree este patognomonică. Apărând unori precoce, deseori este tardivă, există însă aproape totdeauna în perioada terminală. Exagerarea ei cu meteorisme, garguimente, starea generală alterată cu febră ridicată, uneori pete rozeolice pe abdomen, constituie *tifusul pelagros*. În general anorexia, sitiofobia, dispepsia și diareele sunt cele mai importante.

Patogenia și examenul de laborator.

Johnson, Cecconi Nils și A. Babeș au arătat frecvența lipsei acidului clorhidric liber în secreția gastrică. Această diminuare, ei o atribuie a doi factori: 1. motilității exagerate a stomacului și 2. diminuării secreției gastrice, cu scăderea puterii peptolitice. Aciditatea găsită nu-i datorită acidului clorhidric liber și combinat, ci acizilor organici de fermentație (acid lactic etc.). De fapt coeficientul de fermentație s'a găsit totdeauna mărit. Anaclorhidria se datorește unei gastrite speciale, favorizând exaltarea virulenței microbilor din intestin și în consecință declanșează diareea. Rezultatele

bune obținute prin apa minerală delă Slănicul Moldovei, cu acțiune stimulantă asupra secreției gastrice, pledează pentru această concepție. În sedimentul sucului gastric celulelele epiteliale, leucocitele și globulele roșii sunt sporite, dintre microbi în deosebi bacilul coli și stafilococul aureus. Stomacul la însoflare de obicei s'a găsit ptozat cu câteva degete situate sub ombilic. Cu progresarea atrofiei mucoasei gastrice se instalează anaciditatea totală. Bilanțul proteic devine negativ, toleranța față de hidrații de carbon scade. Diferitele examinări serologice n'au putut să dovedească prevalența unor microbi specifici. Turburări grave se evidențiază și în metabolismul substanțelor minerale. În urină scade eliminarea azotului, a ureei, a Fosforului, a Magneziului, a Calciului și a Potasiului. Reducerea interesează îndeosebi fosfații de Calciu și de Magneziu. Cu semnele acidozei se instalează simultan și creșterea creatininei. Indicanul din urină crește proporțional cu gradul de putrefacție intestinală. La începutul bolii tensiunea arterială suferă o scădere neînsemnată, care se augmentează odată cu hipotonicitatea vaselor, putând să scadă în procesele evolute până la 9—7 mm Hg. (Vacquez-Laubry). Tabloul sanguin arată în stadiul acut o predominență a limfocitelor, cu leucopenie neutrofilă, monocitoză relativă și euzinofilie. Hemoglobina e diminuată cu indexul cromatic sub 1. Această legătură a tabloului sanguin cu achilia gastrică ne face să ne gândim la o formă a anemiei hipocrome. Însă anemia această reacționează bine la fier, fără să se amelioreze celelalte fenomene. În sânge se constată o hipocalcemie, rezerva alcalină redusă, nivelul fosforului sanguin redus. Prin metoda lui R. Goiffon și Spay s'a stabilit că indexul tirozinic al polipeptidemieii e ridicat mult peste valoarea normală. Toleranța față de injecțiile de adrenalina e urcată.

Turburările nervoase.

Aceste semne sunt la fel precoe și constante. Ceea ce domină la început la pelagroși este astenia fizică, lenevia, moleșeala, pierderea forțelor, adeseori tremurături în extremități cu crampe în pulpe. Astenia se repercutează și asupra

facultăților intelectuale. Bolnavii suferă de amnezie, abulie, dispariția afectivității, melancolie, catatonie, confuzie mintală și demență, cari se succedază în ordine cronologică. Ceea ce frapază mai mult în aspectul pelagrosului este depresivitatea morală cu indiferența totală pentru sine însuși, pentru afecțiunea lui cât și pentru anturaj. Într'un grad extrem apar pareze în membre, cari de regulă nu sunt sistematizate, adeseori sunt spastice și incoordonate. Vertijurile, asupra cărora a insistat mult Roussel, au caracterul vertijurilor de inanție sau acelor dispeptice. Ele sunt uneori accentuate, bolnavul are mers titubant, cu tendință la cădere (balordone). Semnalăm de asemenea nevralgiile diverse (faciale, trigeminale, acustice, sciatică și lombare), halucinațiile frecvente, senzație de arsură în picior și mână. În domeniul optic avem turburări, ca ambliopie, anizocorie etc. Cîtăm de asemenea hidromania, care solicită pe bolnavi să se scalde frecvent și îi duce adeseori la suicid prin imersiune. Italienii insistă mult asupra acestui fapt, observată în deosebi în țara lor bogată în fluvii. Alteori din contra constatăm o hidrofobie care conturbă pe acești nenorociți. În fine amintim delirurile variabile, ale căror cronicitate a făcut să se descrie o *demență pelagroasă sau pseudoparalizia generală pelagroasă*. Dintre psihozele manifeste s'au studiat formele maniacale, paranoide, psihoza periodică etc. Americanii au descris o formă numită „Central Neuritis”, care afectează femeile în perioada climacterică și se caracterizează prin reflexe rotuliene exagerate, prin clonus al piciorului, prin contracții musculare, delir, stupoare și puseuri febrile. La autopsie s'au găsit alterații degenerative în celulele lui Betz ale scoarței motrice.

Tabloul evolutiv al bolii.

Diferitele simptome nu se prezintă în mod simultan și complet. La început bolnavul prezintă turburări digestive diverse, cu anorexie, cu astenie, cu tristețe mai mult sau mai puțin însemnată. (Faza neurasteniformă). Mai târziu apar semnele cutanate, aproape totdeauna primăvara, cu disfașii, stomatită și numai în momentul acesta vin bolnavii

să consulte medicul. Dacă nu intervine în perioada aceasta un tratament, toate aceste semne se accentuează. În fiecare primăvară survine o recrudescență a afecțiunii; în intervalul de latență vindecarea pare posibilă. Apoi în cursul a doi sau trei ani semnele devin mai grave. Astenia și tuburările neuro-mintale devin mai serioase dominând tabloul clinic. Tuburărilor cutanate se atașează pete echimotice, mai ales pe mână, antebraț și față. Tegumentele devin teroase, seci, rugoase, invadate de exfoliații furfuracee. Culoarea pielii devine pestriță, bronzată, care a pretat la confuzia cu boala lui Addison. Diareea seroasă continuă, emacierea devine considerabilă din cauza anorexiei totale, iar slăbirea avansată a facultăților cerebrale cu crizele epileptiforme, tetanice semnalează sfârșitul tragic al perioadei terminale. Diareea epuizează bolnavii cașectizați și duce în scurt timp la letalitate.

Complicații ce pot surveni sunt: scorbutul, stomatita ulceroasă gravă, conjunctivita, tuberculoza, etc.

Formele clinice:

a) *Forme acute*, maligne duc deja după câteva săptămâni sau luni la exitus. Acestea pot debuta cu atacuri primitive, cu temperatură înaltă, stomatită, faringită dureroasă, greață, vărsături și exantem eritematos tipic. În faza ultimă se acompaniază de convulsii, tetanos, delir, și incontinența sfincterelor.

b) *Forme ușoare subacute* se observă la indivizi sănătoși, cu eriteme localizate, cu simptome intestinale atenuate, terminând cu vindecare după 1—2 ani.

c) *Forme grave subcronice* sunt varietăți grave cașectizante, cu limbă pelagroasă, eroziuni ale mucoasei bucale și faringiene, gingivite hemoragice, nausee, greață, vărsături, gastralgii, diareei seroase, rebele, cu scăderea greutateii și mai târziu simptome cerebrale: slăbiciune psihică și emaciere scheletică.

d) *Forme cronice* pot ține și 20 de ani. La început bolnavii prezintă numai manifestări cutanate anual recidivante. La acestea se asociază simptome cerebro-spinale

(mers nesigur, vertij, tremurături, accese tetanice). În perioada ultimă tabloul clinic e dominat de cașexie, slăbiciune psihică, uneori paralizii și diaree seroase, peteșii, amiotrofii și incontinență sfincteriană.

e) Notăm încă *tifusul pelagros*, unde simptomele generale sunt cele mai accentuate, cu febră înaltă 39—40°, meteorisme, diareei, limbă fuliginoasă, rozeole, delir și sfârșit fatal.

Primele accese precum și recidivele se prezintă în Italia în luna Martie, în România în Martie și Aprilie, (A. Babeș) în America de Nord de obicei la începutul lui Februarie, toată vara până în toamnă. Bărbații, cari de obicei sunt mai pigmentați, se îmbolnăvesc mai rar ca femeile. S'a emis astfel ipoteza protecției prin pigmenți. Pe de altă parte se poate, că aceștia devin imuni față de turburări alimentare, cu timpul.

Pseudo-pelagra și eritemul pelagroid.

S'au observat numeroși bolnavi cu eritemul pelagros tipic, cu câteva semne digestive și nervoase, cari însă n'au consumat niciodată porumb. Partizanii teoriei zeice au considerat aceste forme ca false pelagre. Lucrările lui Bouchard și Charcôt făceau din aceste eriteme, numite „pelagroide”, niște erupții de natură solară, „Pseudo-pelegra” nefiind deci decât un simplu accident, survenit la alienați, paralitici generali, cașectici, tuberculoși, brighitici, dizenterici și alcoolici (Roussel și Janselmé). Pe de altă parte Jadasshon menționează sub numele de „pelagroid” acele cazuri abortive, unde numai leziunile cutanate sunt prezente, cel mult avem ușoare diareei, însă celelalte simptome grave gastro-intestinale și neuro-mintale sunt absente. Astfel de cazuri el a observat în Elveția între acoolici, iar Oppenheim în Austria. Actualmente noțiunea de pseudo-pelagă e din ce în ce mai puțin acceptată de autori, nefiind o diferențiere clinică netă între ea și pelagra veritabilă. Autorii moderni: Landouzy, Pérrin, Nicolas, Jambon, Massia, Dupasquier, Gougerot, etc. afirmă că e vorbă tot de o pelagră, simptomatologia fiind asemănătoare cu a celei adevărate. Autorii aceștia propun

admiterea existenței unui sindrom pelagros, corespunzând atât pelagrei adevărate cât și pseudo-pelagrei, sau eritemului pelagroid. Nicolas și Jambon raportează în lucrarea lor observația făcută asupra unui bolnav, care văzut prima oară cu un eritem pe dosul mâinei, a revenit după un an cu o pelagră adevărată de origine zeică. Mai recent Gougerot, Meyer și Uhry demonstrează într'un articol bine documentat prin observații de transformare a pelagrei în pseudo-pelagră, la același bolnav dela un an la altul, — că pelagroidul este o pelagră incompletă și atenuată. Probabil că sindromul clinicește unitar, are o etiologie variabilă.

Diagnosticul diferențial.

Caracteristicile arătate fac cu puțință să evaluăm în mod real procesul cutanat. Ele trebuiesc luate în considerație în ansamblul lor când vrem să facem un diagnostic bun și numai urmărind atent decursul bolii ne duc pe o cale bună. Localizarea tipică și simetrică, zone marginale descuamative în fazele de retrocedare, ne ajută la reconstituirea tabloului clinic. Pe de altă parte trebuie să recunoaștem că manifestările reziduale de pe fața dorsală a mâinei nu ajung niciodată să ne descopere natura procesului decurs, după cum nici tabloul complet evoluat nu poate fi judecat decât în comun cu celelalte turburări din domeniul tubului digestiv și al sistemului nervos. La diagnosticul diferențial trebuie luat în considerație în primul rând *eritemul solar*, eritemul pelagros fiind multă vreme atribuit acțiunii razelor solare, care ar declanșa eritemul pe o piele vulnerabilă. Eritemul solar însă se menține strict pe locurile expuse razelor și lasă liber părțile adăpostite de haină. La pelagroși eritemul apare uneori și pe părțile acoperite, imitând aspectul celorla cu localizare tipică și o apărare față de aceste localizări atipice este imposibilă chiar și atunci când pacientul din experiențe anuale știe că după eritemele de pe mână îl amenință bunăoară colierul lui Casal. Eritemele solare recente sunt de culoare roșie-scarlatinoasă și se compun din mici pete foliculare. Leziunea pelagroasă oferă de obicei imediat coloritul albastru-gris întunecat și se aranjează sub formă de placarde difuze. Durata eritemului

solar este mai scurtă și rareori atinge intensitatea celui pelagros, cu formarea de raghade și vezicule. Descuamația în eritemul solar este furfuracee, sau lameloasă, de durată scurtă, pe când la eritemul pelagros ea începe central, clarificând placardul. În fine, turburările digestive și nervoase la eritemele solare aproape totdeauna sunt absente.

Anumite varietăți de *vítligo* depe fețele dorsale a mânilor la copii și adulți, cari se pigmentează marginal cu ocazia primăverii, — pot prezenta multe analogii cu reacția pelagroasă, mai ales când au o localizare simetrică cu o ușoară iritație eritematoasă a areolei nepigmentate. Observația mai apropiată ne scutește de erori, suprafața acestor placarde fiind netedă, liberă de orice descuamație, iar la desbrăcarea bolnavilor vom descoperi prezența celorlalte părți vitiliginose.

Anumite tipuri de *eczemă*, localizate exclusiv pe dosul mânei, pot imita prin aspectul lor tabloul dermatitei pelagroase. Decursul ciclic, limitat la câteva săptămâni, descuamația precipitată, culoarea întunecată a placardului pelagros, limitele accentuate, pruritul mai puțin intens, dispariția spontană, — sunt criterii suficiente care o disting de variațiile de *eczemă*.

În ceea ce privește *eritemele exudative multiforme*, mai ales formele accentuate se pretează la confuzie. De obicei însă lipsește limitarea colțuroasă depe marginea mânei, descuamația dreptunghiulară și coloritul violet cu nuanță gri.

Ergotinismul poate fi confundat cu leziunile pelagroase; aici leziunile snt gangrenoase cu simptome generale mai marcate.

În *acrodinie* eritemul interesează în acelaș timp fața dorsală și palmară a extremităților și se acompaniază de conjunctivite și plăci anestezice.

În *nevritele periferice*, cari determină adeseori eriteme, leziunile nu sunt limitate pe regiunile desvelite.

Dintre dermatozele numeroase cari se manifestă intrucâtva identic cu eritemul pelagros, trebuesc amintite: *exantemele buloase* de origină medicamentoasă ale fețelor dorsale a

mânilor, *exantemele favice trichophytice, plăcile psoriazice* și altele.

Anatomie patologică.

Alterațiunile anatomice în pelagră n'au fost încă suficient studiate. *Studiul istologic al pielii* a evidențiat leziuni inflamatorii mai mult sau mai puțin accentuate. Epiderma este groasă, scuamoasă, derma adeseori scleroasă, în deosebi în formele mai avansate. Eritemele mai pronunțate suntacompaniate de edeme intercelulare cu o ușoară intumescență a elementelor din rețeaua lui Malpighi. Edemul ajungând la stratul bazal dă naștere la mici vezicule neregulate, cari se găsesc pe diferite înălțimi ale epidermicii. La procesul de relaxare și de infiltrație seroasă iau parte și papilele, în stroma cărora se găsește un exudat fibrinos. Aici întâlnim și modificările inițiale, sub forma unei vasodilatații cu proliferație endotelială, fiind urmate de infiltrări cu celule rotunde și de alterări degenerative ale țesutului collagen. Raymond descrie o hiperkeratoză marcată, cu atrofia corpiilor mucoși, timp ce filetele nervoase rămân nealterate. Malpighi, Déjérine au constatat leziuni multiple de nevrită parenchimatoasă la nivelul tegumentelor mâinei. Griffine a găsit o scleroză a vaselor papilare din derm, o atrofie a stratului cornos și o activitate reproducătoare redusă în rețeaua lui Malpighi. De multe ori se observă hemoragii microcapilare, incluziuni pigmentare în epidermă, dermă și în țesuturi profunde, cu reacția siderofilă. Ingroșarea și duritatea stratului hiperkeratotic alternează în mod bizar cu infiltrații cornoase. Aceste modificări pot să se amendeze chiar după puseuri repetate. După mai multe puseuri caracterul istologic se distinge prin distrugerea țesutului elastic, prin netezirea corpiilor papilari, atrofia straturilor superficiale, producându-se o rarefiere cu dispariția parțială a țesutului vascular superficial.

Leziunile anatomice ale *tubului digestiv* debutează cu o congestie, evoluând în urmă până la atrofii grave cu ulceratii profunde, îndeosebi pe intestinul gros. Mucoasa gastrică prezintă pierderi de substanță cu exudație fibrino-

-celulară, cu fungozităţi, cari se întind pe suprafaţa mucoaselor. Glandele sunt dilatate, conţinând polinucleare şi celule umflate. În fundul glandelor se observă dilataţii chistice cu atrofia şi dispariţia epiteliului glandular (A. Babeş). Intestinul prezintă leziuni însemnate mai ales în formele cu enterită. De obicei vedem leziuni hiperemice cu ulceratii. Tunica muculară e subţiată pe alocurea în mod particular.

În fazele avansate autopsia evidenţiază leziuni multiple şi variate în *sistemul nervos central* şi pe *meninge*. Pe primul plan stau procesele degenerative. Celulele ganglionare mari din scoartă, coarne medulare posterioare, ganglioni spinali, uneori şi din coloanele lui Clark, se degenerază. Se produce o cromatoliză cu degenerescenţă difuză a substanţei albe şi o proliferaţie gliomatoasă. Se observă afectarea simetrică, degenerativă a cordoanelor posterioare, a fascicolului piramidal, ale cordoanelor laterale şi în deosebi ale rădăcinilor posterioare. Se observă plasmoliza în celulele ganglionilor simpatici, de vreme ce fibrilele nervoase aparţinătoare se atrofiază, dând afecţiunii o mare asemănare cu tabloul necropsic din boala lui Addison. Hemoragii microscopice în centrii nervoşi, hemoragii mai intense în măduva cervicală şi dorsală, focare izolate de degenerescenţă parenchimatoasă în nervul sciatic, completează constatările anatomo-patologice.

Plămânii sunt sediul edemelor cu hiperemii de diferite grade.

Deseori se constată pleurezia. Câteodată leziuni tuberculoase.

Inima prezintă atrofia brună, altădată degenerescenţa grăsoasă a miocardului.

Rinichii s'au găsit grăsoşi, atrofici sau chistici.

Splina de obicei atrofică. *Ficatul* cu reacţii de degenerescenţă parenchimatoasă. Dintre glandele endocrine *capsulele suprarenale* prezintă de multe ori leziuni degenerative în medulară (Schelly chiar atribue un rol etiologic hipofuncţiunii glandei). *Insulele lui Langerhans* s'au găsit atroifice. *Tiroida* prezintă focare necrotice.

Etiologia și patogeneza.

Etiologia pelagrei, care se confundă cu istoricul ei, a dat naștere numeroaselor studii și discuțiuni, cari încă și azi rămân deschise. Etiologia fixată este un postulat primordial, care al înlesni și tratamentul acestei boli cu drept clasată între plăgile sociale. Pelagra este o boală a mizeriei, frapând indivizii rău nutriți, cu igienă defectuoasă, cari au suportat privațiuni de totfelul și timp îndelungat.

Factorii predispozanți.

Etilismul a fost semnalat de multe ori ca o cauză acuzabilă în pelagră. A fost pusă în evidență în deosebi de școala franceză prin Hardy, Hilairet, Gaucher și Perrin. Nu este totdeauna evident și trebuie căutat cu grijă în antecedentele bolnavului. Pe de altă parte e cert, că nu trebuie să facem din pelagră o simplă manifestare a alcoolismului, acesta din urmă survenind de obicei ca o simplă cauză predispozantă, ca un factor de depresiune generală al organismului.

Depresiunea psihică a fost pusă în cauză. Mai de grabă s'ar putea concepe apatia melancolică ca un simptom premonitor, decât ca o cauză determinantă. Pe de altă parte se constată atât de frecvent la acești bolnavi că i se poate acorda un rol preponderant. În ceea ce privește chestiunea alienaților pelagroși din azile, bine studiată de Bouchard și Brillod, se pare că alimentația insuficientă și de proastă calitate a jucat aici rolul principal. Din cauza controlului sever aplicat asupra alimentației bolnavilor internați, aceste epidemii devin din ce în ce mai rare. E verosimil că folia nu acționează în etiologia sindromului decât sub forma cauzelor comune arătate mai sus. Asupra *eredității* pelagrei există cercetări, cari caută să accentueze anumite dispoziții familiare și insistă cu deosebire asupra instalării familiare ale anumitor complexe simptomatice (psihice, intestinale și cutanate). În familia bolnavilor s'au găsit adeseori turburări gastro-intestinale însemnate. S'a constatat în ordinea ereditologică un contingent mult mai mare la europeni ca la Negri, aceștia din urmă părând să prezintă mai frecvent turburări

gastro-intestinale și afecțiuni ale sistemului nervos central (Davenport — Muncey). Se pare că ereditar este numai terenul și nu și germenul, deoarece numărul sugărilor pelagroși este foarte redus. A. Babeș, V. Sion și Proca au făcut relativ la această chestiune un studiu în comuna Burienești, o regiune eminentemente pelagroasă. Ei au găsit că părinții pelagroșilor de multe ori au fost alcoolici, sifilitici și paludici, dând naștere copiilor, cari deveneau cu timpul pelagroși.

Mizeria. Majoritatea pelagroșilor sunt țărani cari trăiesc în condiții proaste. Ancheta sanitară, întreprinsă de V. Babeș și Sion în comuna Burienești, a găsit casele pelagroșilor mult mai puțin spațioase și igienice. Într-o casă cu o singură odaie locuia o familie compusă din 7—10 membri. Într'un pat dormeau 2—3 persoane.

Alimentația cât se poate de săracă, era compusă din porumb, rareori ceapă cu pâine sau din legume puțin nutritive. Starea economică a acestor țărani era cât se poate de proastă: ei n'au posedat nici animale domestice, nici altă avere. Alexa și Nițescu au studiat alimentația țăranilor din regiunile pelagroase ale Moldovei. Au găsit proteina suficient reprezentată cantitativ (100 gr pe zi) însă cu o compoziție incorectă, cele de origine animală abia reprezentând 3—4%. Grăsimea era relativ redusă față de hidrații de carbon: Calciul s'a găsit sub normal, Phosphorul suficient. Ferul era în deficit. Din cauza deficienței în legume verzi, grăsimi, lapte și unt, regimul era sărac în vitamina A și B. Hrana era bogată în vitamina B¹, însă insuficientă în vitamina B₂.

Cauza reală a pelagrei a fost concepută deja dela începutul cunoașterii acestei afecțiuni. Primii autori au fost repede convinși că trebuie să fie vorba de o boală de origine alimentară. La început s'a crezut că ingestia porumbului în cantități considerabile e suficientă să reproducă sindromul pelagros. Această ipoteză născută în Italia, unde porumbul (polenta) era alimentația frecventă, chiar aproape exclusivă, se bazează pe insuficiența alimentară, cu defect în valoarea nutritivă al substanțelor ingerate. Mai târziu sub influența ideilor lui Lombroso, Roussel, Costallet, teoria zeică sau maidică capătă o extindere considerabilă.

Lombroso lansează teoria toxică, reducând cauza pelagrei la o intoxicație cu produși toxici, rezultate din transformarea chimică suferită de boabele de porumb sub acțiunea unor microorganisme în sine inofensive. E adevărat că nu s'a reușit până acuma să se izoleze din aceste boabe mici, zbârcite, întunecate și mirositoare, — o substanță bine definibilă din punct de vedere chimic, în stare să producă în mod experimental pelagra la om sau la animale. Lombroso însă afirmă cu toate acestea, că ar fi reușit să prepare din „Mais gnasto” (ținută la temperatură de 25–30° într'un mediu umed până la degajarea gazelor de putrefacție,) — niște extracte cu apă, alcool și ulei, cari la om și animale erau capabile să declanșeze fenomene toxice, ba chiar și simptome asemănătoare pelagrei. De asemenea pretinde că ar fi câștigat un alcaloid, care ar reproduce stări spastice cunoscute în pelagră. Pe de altă parte a arătat, că toate microorganismele cari se găsesc în porumbul stricat, inclusiv bacilul maidis sunt inofensive. Lombroso bănuiește prezența a două principii diferite în porumbul stricat, cari prin efectul lor combinat (asemănător acidului sphacelinic și cornutinei din ergotism) ar produce simptomele complexe pelagroase: 1. un alcaloid, foarte asemănător, în ce privește acțiunea, cu strichnina, conținut în extractul alcoolic și oleic (pelagrozeina), 2. o substanță narcotică, înrudită cu nicotina și conținută în extractul apos. Teoria lui Lombroso a dat naștere la o serie de discuțiuni.

Din tabăra antagonistă Ciotto și Lusana au administrat extracte din porumbul stricat la broaște și găini, fără să reușească să obțină tabloul clinic descris de Lombroso. O altă teorie în legătură cu porumbul e a lui Cuboni, care consideră boala ca o mycoză intestinală, infecția producându-se prin ciupercile desvoltate pe boabele de porumb. S'au acuzat o serie de ciuperci: *Aspergillus fumigatus*, *A. varians*, *Penicillium*, precum și bacilul maidis, cari s'ar fi găsit în fecalele bolnavilor. Majocchi afirma că ar fi cultivat un bacil în sângele bolnavilor. Aceste afirmări nu s'au verificat, bacilul maidis neavând calități patogenice specifice. Relativ la aceste experiențe trebuie menționat, că analogia între pelagra spontană și experimentală e departe să ne îndrep-

tătească asupra identității. Numai puțin adevărat e că teoria zeică a avut un succes formidabil. Guvernul italian, bazându-se pe aceasta, a luat măsuri profilactice. În multe provincii s'au înființat cuptoare rurale (Forni rurali), cari pregăteau populației o pâine proaspătă din făină de grâu. Pe când zeiștii au considerat evoluția pelagrei în raport strâns cu progresul cultivării porumbului, Sambon a desmințit acest argument, enunțând că distribuția geografică a pelagrei nu coincide cu aceea a cultivării și a consumației porumbului. Pelagra nu se manifestă decât într'un procent infinitesimal la populația hrănită cu porumb, ea se întâlnește și la acei cari nu mănâncă niciodată porumbul. După Giaxa mucoasa intestinală inflamată prin produsele de fermentație rezultate din porumbul ingerat, numai poate să apere organismul contra resorbției produșilor toxici. V. Neusser a încercat să mijlocească între tabăra zeiștilor și antizeiștilor, susținând că nu numai porumbul stricat ci și rachiul preparat din porumb alterat e capabil să producă pelagra. Pelagra s'ar produce printr'un principiu cu acțiune toxică, care s'ar găsi într'o etapă atoxică în porumbul stricat. Aceste forme netoxice s'ar naște probabil numai sub acțiunea bacteriului maidis și ar aparține grupului glucozizilor. La cei cu intestinul susceptibil (candidați pentru pelagră) s'ar descompune într'un nucleu toxic producând o autointoxicație intestinală.

Zeismul a fost preluat sub o altă formă, fiind atașată teoriei fotodinamice. Raubitschek, Horbaczewski și Lövi au gândit că porumbul trebuie să conțină o substanță fotosensibilizatoare, capabilă să explice puseurile primăvaretice ale bolii. Pornind din constatarea conținutului bogat în fotosensibilizatori a lipoizilor din hrană, ei au admis posibilitatea că porumbul alterat ar da naștere produșilor toxici în organism, care apoi ar sensibiliza pielea pentru razele solare. Raubitschek chiar a localizat această substanță în fracția alcool-solubilă a porumbului. Funk n'a reușit să reproducă experiențele lui Raubitschek. Hartsock și Frederick fac ipoteza, după care acțiunea diferitelor radiațiuni cosmice, ar produce alterații patologice la indivizi cu stări nutritive schimbate.

S'a căutat să se vadă în pelagră o boală microbiană.

Însă nici inoculările, nici hemoculturile sau reacțiunile umorale n'au favorizat această concepție. Sambon admite un protozoar introdus în sânge prin înțepătură muștei din familia Chironomides. Milenkov comunică un caz de pelagră, ivită în urma obstrucției glandelor sebacee. După el s'ar fi născut o substanță toxică specifică, care producea pelagra. Chittenden și Underhill au putut să reproducă la câini, alimentați săptămâni de-rândul cu făină de orez, țărâță de grâu și oleiu de in, turburări cunoscute sub numele de „black tongue” caracterizată printr'o limbă tipică neagră, cu o stomatită ulcerosoasă, care însă numai cu rezerve poate fi atașată pelagrei. Boala survine spontan în America. Untul, gălbenușul de ou, morcovi și carnea de bou ar avea un efect preventiv.

Din toate acestea reiese un fapt important: pelagra pare să fie de origine alimentară, după cum și Marzari a semnalat-o corect. Porumbului nu-i trebuie acordat un monopol în etiologie, după cum au încercat să facă autorii italieni. E drept că teoria zeică, care a domnit atâta timp și care și azi încă posedă adepți numeroși, conține o bună parte de adevăr. E cert, că porumbul chiar dacă nu intervine ca factor specific, exercită o acțiune importantă la indivizii cari se alimentează exclusiv cu aceasta, sub titlul de aliment insuficient, stricat sau mai degrabă prea monoton. (Mc Collum, Simondis.)

Funk insistă prim oară asupra analogiei clinice și etiologice, care apropie boala beri-beri și scorbutul de pelagră, încriminând decorticarea porumbului în geneza acestui sindrom. Mouriquand și Michel nu admit lipsa vitaminei hipotetic eliminată prin decorticarea boabelor, aceasta după ei ar realiza numai o cauză de subalimentație. Lucrările moderne au arătat insuficiența porumbului din punct de vedere alimentar. Ar fi vorba deci de o carență, care interesează proteinele, sărurile, precum și factorii hidro- și liposolubili. În 1925 numeroase cercetări au fost întreprinse relativ la acest subiect mai ales în America. Goldberger și Tanner au avut ideea să asimileze pelagra umană cu black-tongue-ul câinilor, care s'a dovedit ca o avitaminoză. Substanțele conținând vitamina antipelagroasă împiedecă și chiar vindecă black-tongue-ul și pelagra. Această vitamină anti-

pelagroasă, numită factor PP (Pellagra preventing Factor) n'ar fi conținută în porumb, însă e abundentă în laptele proaspăt, în fibra musculară, în drojdia de bere și în extrasul de levură.

Factorul PP ar fi o vitamină hidrosolubilă, rezistând la oxidație, la căldura umedă până la 120°, la căldura uscată până la 130°. Factorul PP se bănuiește de a fi identic cu vitamina B₂ hidrosolubilă. Bazați pe această constatare ei au încercat să inventeze o hrană complementară, care să previe pelagra. La Negri din sanatoriu Georgia, ei au administrat drojdie de bere pulverizată à 1 gr pe 1 kg greutate (în total vre-o 50 gr pe zi). Dintre 26 cazuri au reușit să previe boala la 14 persoane. Untura, grâul, porumbul și mazărea s'au dovedit sărace în factorul PP, în timp ce carnea proaspătă de bou (200 gr zilnic) a avut un efect preventiv. În concluzie factorul PP e identic cu vitamina B₂ termostabilă, cu un efect antipelagros, antianemic și în plus e factor de creștere; până când vitamina B₁ e termolabilă, factorul antineuritic (beri-beri preventiv). Cu toată puterea convingătoare a acestei teorii, trebuie recunoscut că ea conține o bună parte ipotetică, de vreme ce factorul PP nu s'a izolat în stare pură.

Profesorul Mouriquand stabilește pentru bolile prin carență și în particular pentru pelagră, o concepție nouă: dietotoxică. Ar exista după presupunerea lui, substanțe nepatogene în prezența unui regim bine echilibrat, însă devenind patogene când echilibrul e răsturnat chiar printr'un regim puțin sau deloc nociv prin sine însuși. În pelagra: carența și dezechilibrul alimentar sunt adeseori evidente, însă pentru a le releva trebuie probabil să i se atașeze acțiunea anumitor substanțe, cari nu devin patogene decât în prezența carenței însăși. Totul s'ar petrece ca și cum porumbul ar câștiga în prezența unei alimentații insuficiente o capacitate toxică specifică, antrenând turburări cutanate, digestive și nervoase. Ar putea să existe și alți factori nemai-dici, cum ar fi alcoolul și infecții variate. capabile și ele să exteriorizeze boala mai mult sau mai puțin latentă.

Constatările recente făcute în America își iau punctul de plecare din nou dela alimentația cu porumb, atribuind

un rol mare insuficienței proteice și vitaminice din porumb, lipsit mai ales de factorul complementar preventiv. După aceștia zeina, proteina porumbului, ca factor incomplet în ce privește digestia, dă ocazie la stări de putrefacție avansată. Tot ei au constatat că deși formele ușoare se vindecă repede prin regimul corespunzător, bogat în vitamina B₂, la formele grave regimul dă de multe ori eșec. Pe de altă parte chiar și în împrejurări alimentare foarte grele s'a constatat vindecarea. Această dispoziție contradictorie poate fi explicată prin prezența unui factor endogen, care ar facilita utilizarea vitaminei B₂. În formele ușoare vitamina B₂ ar excita regenerarea factorului endogen, în formele grave aceasta devine cu neputință. În analogie cu împrejurările întâlnite în anemia pernicioasă, autorii presupun prezența factorului endogen în sucul gastric normal. Ei au tratat 6 cazuri de pelagră gravă timp de 10—40 zile cu 200 cmc. suc gastric proaspăt. Rezultatele au fost convingătoare: la 5 cazuri a dispărut dermatita, stomatita, diareea și demența.

Wyjasnowsky, Taschkent, și Charkow admit o altă ipoteză. Ei cred că între pelagră și afecțiuni gastro-intestinale există o legătură strânsă. La autopsia numeroaselor cadavre pelagroase ei au găsit de multe ori afecțiuni organice ale tubului digestiv și ale glandelor anexe (cancer și ulcer gastric, litiază biliară, cholecistită, dizenterie, cancer al colonului, tuberculoză intestinală etc.). Autorii ruși presupun că o substanță necunoscută „X” ar turbura funcția metabolică a anumitor organe endocrine, care în anumite împrejurări ar provoca alterațiuni pe tegumente asemănătoare celor din pelagră.

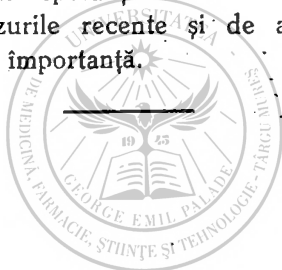
Teoria, că pelagra ar fi cauzată prin turburări gastro-intestinale, a fost adoptată mai nou și de autorii români. (A. Babeș și Prof. Hațieganu).

Turburările din metabolismul mineralelor, frecvent observate la pelagrosi, a dat naștere unui nou punct de privire al problemei. Aulde crede că ar fi o stare de demineralizare a organismului în urma alimentație neadecvate. Alesandrini atribue un rol patogenetic lipsei acidului silicic. Mai amintim teoria lui Sabry și Ibrahim, cari acuză în producerea leziunilor cutanate dioxifenilalanina (Dopa). Când această

toxina ar ataca celulele bazale și le distruge, se naște tabloul leziunilor buloase (pemphigus); sau din contră Dopa după leziuni minimale ale celulelor bazale, se oxidează în pigmentul cutanat dând manifestarea clinică a pelagrei. Deci după concepția autorilor tablourile clinice ale pemphigusului malign și ale pelagrei maligne sunt nu numai din pricina dermatitei, ci în tot aspectul clinic atât de asemănătoare, încât o distincție clinică nu se poate face între ele.

Prognosticul.

Părerile sunt foarte diferite, statistica mortalității fiind foarte variată (de la 1,5 până la 50%). Această depinde bineînțeles și de forma clinică și de genul epidemic. În tot cazul e vorba de o boală destul de serioasă și în fazele avansate este puțină speranță de vindecare. Mai bun e prognosticul în cazurile recente și de aceea diagnosticul precoce e de mare importanță.



TRATAMENTUL.

Din concepțiile multiple asupra condițiilor declanșatoare ale bolii, s'au adaptat o serie de directive la tratament. La profilaxie trebuie să avem în vedere condițiile igienice generale, locuință favorabilă, alimentație cantitativ și calitativ suficientă, viață fără surmenaj sau excese pasionate. Americanii insistă și asupra purgației regulate. Cu drept cuvând s'a spus că rezolvarea problemei pelagroase este în strânsă dependență cu problema socială. În cazurile secundare trebuie tratată afecțiunea primitivă (ulcerul, apendicita, cholecistita etc).

Tratamentul general constă din regim și medicamente. Cel dietetic trebuie astfel formulat ca din punct de vedere calitativ să țină seamă de starea inflamatorie a intestinului și de hipofuncțiunea stomacului; iar din punct de vedere cantitativ de starea subnutrită a bolnavului. Din cauza anaclorhidriei se preferă hidrații de carbon. Un bun regim cuprinde pâine albă, supă de carne cu orez, arpacaș, gris, piureuri de legume, ouă moi (mai ales gălbenușul), smântână, unt, cărnuri de diferite feluri preferind carnea albă (de bou și de vițel), pătlăgele roșii, morcovi, sfeclă, cartofi, mazărea, fasolea proaspătă, spanac și untură de pește și fructe. Un efect bun are și vinul în cantitate redusă. acționând ca un tonic. Presupunerea pelagrei ca o avitaminoză, a adus la recomandarea alimentelor specifice. Valoarea preparatelor de drojdie este mult lăudată și azi de americani (Goldberger administrează 15-30 gr. zilnic). Untura de pește se crede că conține în abundență factorul preventiv. Trebuie regulat și metabolismul coles-terinic, prin care s'ar putea opri procesul degenerativ din sistemul nervos central.

În tratamentul medicamentos se dă o mare importanță terapiei turburărilor gastro-intestinale. Anaclohidria se tratează cu acid clorhidric și pepsină, cu acid muriatic și fer redus (Hațieganu). Pentru diareei se administrează tanalbină, subnitrat de bismut, iar pentru procesele de putrefacție benzonafтолul și alfanafтолul. Rezultate bune s'a obținut și cu apa de Slănic, care restabilind condițiile normale din stomac, influențează spre bine și procesele intestinale. În contra subnutriției se administrează arsenicul. Babeș și colaboratorii săi au recomandat atoxilul sub formă de injecții subcutanate, în pilule și fricțiuni cu alifii. Deculescu întrebuințează cacodilatul de natriu în injecție de 0,05—0,10 ctgr pe zi. Liquor Fowleri se administrează în doze crescând de 10—45 picături pe zi. Pentru a mări pofta de mâncare se dă insulina în 8—16 unități pe zi. Un bun tonic e și strichnina. Ito administrează injecții de oryzanină 10 gr. pe zi timp de 3 săptămâni. Dintre vitamine se administrează preparate de vitamină A, B, C și D. Opoterapia a fost inaugurată mai recent, administrându-se extrase din stomacul proaspăt de bou, diferite extrase de ficat în doze masive, extrase din tiroida, din timus, precum și protonucleina. Un bun efect are și „Nateina Leopis“ (un preparat vitaminic eficient). Sabry a inaugurat thiosulfatul de natriu 10%, administrat intravenos à 10 cmc. zilnic timp de 20—30 zile. Starea nervoasă se tratează prin electrohidroterapie și psihoterapie. La stări de excitație se administrează bromuri, barbiturice, chloral și se fac puncții lombare.

Tratamentul local e pur simptomatic. N'are valoare singur, trebuind să meargă mână în mână cu tratamentul general. În fazele acute, exudative se aplică pudre inerte (talc, zinc, dermatol, etc.), când se prezintă leziunile infectate procedăm ca la ori și ce piodermic. În ulcerăriuni, și raghade se pensulează cu nitrat de argint 5%, balsam peruvian etc. În stomatite se face toaletă bucală riguroasă și se pensulează cu nitrat de argint 1% sau glicerină boricată. Se mai fac injecții cu Emetiline în serii de câte 6 zile. Unterwood recomandă iradiații locale cu raze Röntgen de 6 X 15 E. D. fără filtru. Ei ar fi obținut rezultate deja după o săptămână.

CONCLUZIUNI.

Sub titlul manifestărilor cutanate, am tratat cât se poate de detaliat întreg sindromul pelagros. Arătând starea actuală a acestei probleme, am căutat să dau sindromului un cadru nosologic modern. Din acest punct de vedere concluziunile sunt următoarele:

1. Pelagra privită ca etiologie, este o manifestare pluricarențială, la care factorii alimentari de ordin vitaminic și mineral se combină cu cei endocrini și constituționali. Condițiile economico-financiare o plasează între plăgile sociale.

2. Patogenia e în funcție de etiologie, complexă și neclarificată nici astăzi.

3. Tabloul clinic se caracterizează prin trepidul simptomatic:

a) leziuni cutaneo-mucoase cu predominința eritemului și descuamației.

b) turburări digestive cu gastrită anaclohidrică și enterită dizenteriformă.

c) turburări neuro-mintale foarte variate și complexe.

4. Leziunile anatomo-patologice sunt necaracteristice, imitând polimorfismul tabloului clinic.

5. Trăamentul veritabil e cel profilactic, când boala s'a declarat el se transformă într'un tratament general și local de ordin simptomatic.

Văzută și bună de imprimat!

Președintele Tezei,
ss. Prof. Dr. C. Tătaru.

Decan,
ss. Prof. Dr. M. Sturza.

BIBLIOGRAFIE.

1. *Neisser*: Handbuch der Hautkrankheiten.
2. *Mracěk*: Handbuch der Hautkrankheiten.
3. *Hebra și Kaposi*: Lehrbuch der Hautkrankheiten.
4. *Besnier*: Pathologie und Therapie der Haut.
5. *Unna*: Handbuch der Hautkrankheiten.
6. *Jessner L.*: Lehrbuch der Haut und Geschlechtskrankheiten.
7. *Selley*: A bőr és veneriás betegségek tankönyve.
8. *Brocq L. și L. Jacquée*: Précis élémentaire de dermatologie.
9. *Nicolas G. Massia*: Considerations étiologiques sur la pellagre.
10. Realencyklopedie der gesammten Heilkunde.
11. *Arzt-Ziehler*: Haut und Geschlechtskrankheiten.
12. La patogenie de la pellagre (A. Babeș I. Buia).
13. *Alex Rost*: Hautkrankheiten.
14. *Dr J. Ehrmann*: Atlas der Hautkrankheiten und der Sifilide.
15. *Marschalkó*: A pellagra Erdélyben.
16. *J. Jadasshon*: Dermatologie.
17. *I. Belot, P. Chevallier*: Traité de dermatologie clinique et thérapeutique.
18. Archive für Dermatologie und Siphilis, (Band 1890—1938).
19. Dermatologische Wochenschrift (Bd. 1911—1936).
20. Monatshefte für praktische Dermatologie (Band. 1891—1911).
21. Zentralblatt für Haut und Geschlechtskrankheiten, (Jg. 1921—1937).
22. Berliner klinische Wochenschrift, (Jg. 1920—1936).