

TRATAMENTUL DESENSIBILIZANT CU HISTAMINA IN DERMATOLOGIE



PENTRU DOCTORAT
IN MEDICINĂ ȘI CHIRURGIE PREZENTATĂ ȘI SUSȚINUTĂ
IN ZIUA DE 13 VI. 1940.

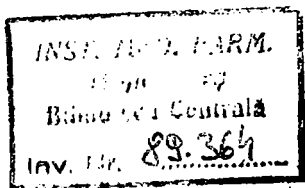
DE
JACK ZUZOWSKI

TRATAMENTUL DESENSIBILIZANT CU HISTAMINA IN DERMATOLOGIE



PENTRU DOCTORAT
IN MEDICINĂ ȘI CHIRURGIE PREZENTATĂ ȘI SUSȚINUTĂ
IN ZIUA DE 13 VI. 1940.

DE
JACK ZUZOWSKI



24 MAY 2005

UNIVERSITATEA DIN CLUJ

FACULTATEA DE MEDICINĂ

Decan : Domnul Prof. Dr. DRĂGOIU I.

Profesorii :

Clinica stomatologică	Prof. Dr.	ALEMAN I.
Bacteriologie	" "	BARONI V.
Fiziologia umană	" "	BENETATO GR.
Istoria medicinei	" "	BOLOGA V.
Patologia generală și experimentală	" "	BOTEZ A. M.
Clinica oto-rino-laringologică	" "	BUZOIANU GH.
Istologia și embriologia umană	" "	DRĂGOIU I.
Clinică medicală II. (semiologie)	" "	GOIA I.
Clinica ginecologică și obstetricală	" "	GRIGORIU CR.
Clinica medicală I.	" "	HATIEGANU I.
Medicina legală	" "	KERNBACH M.
Chimia biologică	" "	MANTA I.
Clinica oftalmologică	" "	MICHAIL D.
Clinica neurologică	" "	MINEA I.
Igiena și igiena socială	" "	MOLDOVAN I.
Radiologia medicală	" "	NEGRU D.
Anatomia descriptivă și topografică	" "	PAPILIAN V.
Clinica chirurgicală	" "	POP A.
Medicina operatorie	" "	POPOVICIU GH.
Clinica infantilă	" "	BARONI V.
Farmacologia și farmacognozia	Supl. "	SECĂREANU ȘT.
Chimia	Prof. "	STURZA M.
Balneologia	" "	TĂTARU C.
Clinica dermato-venerică	" "	ȚEPOSU E.
Clinica urologică	" "	URECHIA C.
Clinica psihiatrică	" "	VASILIU T.
Anatomia patologică	" "	RACOVITĂ E.
Biologia generală	" "	FRANZESCU C.
Fizica medicală	Coop.	

JURIUL DE PROMOTIE :

PREȘEDINTE : Dl. Prof. Dr. V. BOLOGA

MEMBRII :	}	" " Dr. GH. POPOVICIU
		" " Dr. KERNBACH M.
		" " Dr. STURZA M.
		" " Dr. GH. BENETATO

SUPLEANT : Dl. Doc. Dr. T. POPOVICIU

Cuvânt înainte.

Cu ocazia prezentării acestei lucrări inaugurale, țin să mulțumesc Domnului Profesor BOLOGA pentru cinstea deosebită ce-mi face, prezidându-mi juriul de promoție și pentru bunăvoința arătată cu ocazia primelor începuturi ale acestei lucrări.

Mulțumesc Domnului Șef de Clinică Pop, pentru inspirarea subiectului de față și pentru îndrumările practice date tot timpul.

Aduc mulțumirile mele D-lui Asistent Dr. Lengyel pentru ajutorul dat, prin acordarea a două observațiuni din clientela Domniei Sale particulară.

Deasemeni mulțumesc Domnului Dr. Modran pentru bunăvoința cu care mi-a pus la dispoziție biblioteca clinice.





Introducere.

Țelul final al studiilor medicale, este obținerea unei metode eficiente de vindecare a afecțiunilor și aceasta atât din punct de vedere umanitar, din dorința de a ușura suferințele bolnavului, cât și din punct de vedere științific, pentru satisfacția ce o reprezintă rezolvarea unei probleme patologice.

În special în Dermatologie, terapia prezintă o capitală importanță din pricina structurii acestui organ atât de bogat inervat, care este pielea și care reacționează la diferiți agenți printr-o simptomatologie, uneori atât de exasperantă, mai ales din punct de vedere subiectiv.

Produse medicamentoase sunt nenumerate, prea puține au însă o influență beneficătoare și mai ales durabilă. Printre principii medicamentoși cu acțiune terapeutică net verificată, vine să se sîtueze în ultimul timp și Histamina.

Histamina a început să suscite interesul dermatologilor abia în ultimii ani, odată cu importanța tot mai mare ce și-a câștigat această substanță, în urma numeroaselor lucrări publicate asupra acțiunii sale fiziologice și mai ales terapeutice.

Utilizarea ei în dermatologie pe o scară din ce în ce mai mare e motivată de bivalența acțiunii sale :

1. asupra sistemului nervos periferic, producând analgezie, rezultat atât de important în afecțiunile pielii,—

2. asupra fenomenelor alergice, constituind prin aceasta un vast câmp de aplicare în dermatologie, ramură a medicinei în care aceste fenomene survin atât de frecvent.

Modesta lucrare prezentă, are tendința de a prezenta în mod cât mai complet ceia ce s'a realizat prin aplicarea în dermatologie a histaminei, insistând asupra evoluției și concepției, despre alergii și desensibilizare, concepție în care și histamina ocupă loc în ultimul timp.



Istoric.

Introducerea tratamentului cu histamină în dermatologie este foarte recentă și este datorită numeroaselor lucrări publicate în cursul ultimilor ani, lucrări ce au contribuit la evoluția cunoștințelor asupra acțiunii ei fiziologice.

Cea mai abundentă documentare o întâlnim în literatura medicală franceză, autorii francezi având de altminteri și meritul de a fi introdus histamina în terapia dermatologică.

Inspirându-se din noțiunea că proteino-terapia modifică tonusul neuro-vegetativ, *Lenormand* în 1935 s'a gândit că ar fi poate mai operant să injecteze pentru aceasta acizi aminați, produse de desintegrare ale albuminelor, în loc să utilizeze soluția clasică de peptonă. În plus *Lenormand* constată că acțiunea substanțelor susceptibile de a acționa asupra turburărilor cari dovedesc acest dezechilibru nervos vegetativ, este mai intensă dacă acestea sunt injectate în derm. Bogăția dermului în elemente simpatice și comunitatea sa de origine embriologică cu sistemul nervos, sunt elemente de orientare cari pot servi ca argumentare rezultatelor terapeutice interesante publicate de *Lenormand*.

În urma cercetărilor lui *Deutch* și *Paolo Jackia* acțiunea antialgică a histaminei a fost utilizată sub formă de ionizare.

Coste și *Fauvel* utilizează o soluție diluată, în injecții profunde periarticulare.

Touraine, *Soulinac*, *Piquart*, *Joltrain* și *Jausion* utilizează cu succes histamina în durerile din zona zoster.

Ravina și *Cain* o utilizează cu succes în pruritul anal rebel, atât idiopatic, cât și secundar hemoroizilor.

Tzank, *Sidi* și D-șoara *Dobkiewitch* au pus în evidență acțiunea activantă a histaminei în afecțiunile pruriginoase.

Gougerot, *Boudin* și *Varay* au obținut dispariția durerilor într'un caz de șancru moale cu tendință fagedenică.

Fiessinger și *Gajdos* au obținut vindecări în serie în cazuri de urticarie.

La belgieni *Craps* și *Alechinsky* au adoptat histamina în tratamentul peladei și în cel al pelagrei.

În literatura americană, *Ernstene*, *Calton* și *Banks*, *Benjamin*, au utilizat-o în mod eficace în tratamentul pruritului vulvar.

În literatura japoneză, *Nishimura*, *Ikuo* și *Mineo Tamura*,

au recoltat succese tratând cu histamină numeroase dermatoze printre cari: *eczeme, urticarii, eritem nodos*, etc.

Se observă deasemeni o tendință din ce în ce mai accentuată de a se atribui histaminei o influență importantă în desensibilizare.


Israel, Jacob și Meyer au reușit să vindece bolnavi sensibilizați față de anumite elemente sau substanțe medicamentoase prin injecții de histamină.

Lehaer și Rajka în mod experimental, au adus dovada irefutabilă a influenței desensibilizante a histaminei, injectând intra-dermic un amestec de ser sanguin, cu o cantitate mică de histamină și desensibilizând apoi prin injecții intradermice de histamină.

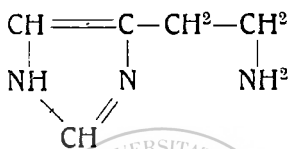


Farmacologia histaminei.

Proprietăți fizice și chimice.

Histamina este o  imidazol-etilamină ce derivă prin decarboxilare din histidină, care la rândul ei provine din seara cornută.

E o pudră albă, sub formă de cristale, solubilă în apă și alcool și insolubilă în eter. Formula ei este următoarea :



Unde se găsește.

Histamina este un constituant normal al țesuturilor, unde se găsește în asociere mai mult sau mai puțin labilă cu alte substanțe, pentru a forma un tot, complex ce o împiedică de a se disocia prea ușor și de a fi astfel liberată în mod prea rapid. Sub această formă ea nu poate reacționa și de aceea este greu de a o extrage din țesuturi și de a o caracteriza după proprietățile sale chimice.

Histamina a putut fi izolată în ficatul de bou, în mucoasa gastrică și intestinală, în plămâni unde se găsește în cantitate mai mare decât în mușchi, în extrasul hipofizar, în sânge, în special în hematii (Koskowski) și în piele (Lewis).

Unghar, Parrot și Pocoule¹⁾ au determinat cu ajutorul unei metode de dosaj biologic, taux-ul normal al histaminei în sângele uman. Autorii insistă asupra remarcabilei constante a acestui „taux“=0,045 mgr. la litru și asupra interesului unui dosaj separat al histaminei, care nu reprezintă decât o fracțiune infimă din derivații imidazolici.

¹⁾ G. Unghar, J. L. Parrot et A. Pocoulé = Sur la présence de l'histamine dans le sang humain normal. Presse Médicale 28. Avril 1937. p. 648.

Formarea histaminei.

Decarboxilarea histidinei pentru a da histamina se poate produce în diferite feluri.

Best, Dale, Dudley și Thorpe au stabilit că histamina se formează ca produs intermediar al metabolismului normal, în țesuturile animalelor superioare, probabil prin decarboxilare bacteriană.

Profesorul *Loeper* insistă asupra originii exogene alimentare a acestei substanțe.

La nivelul pielii, histamina ia naștere sub efectul influențelor exterioare cele mai diverse: iritații mecanice prelungite ale suprafețelor întinse ale pielii (*Louis și Harmer, Kalk, Alechiski*), iritații termice (*Jankowski, Saylor și Wright*) expunerea la razele solare, la razele X. (*Holzer*).

*Aimes și Cayla*¹⁾ atribuie eritemul fotochimic liberării în piele a diverse substanțe. Histamina pare să joace un rol, însă eritemul datorit histaminei nu este identic cu eritemul fotochimic. Autorii dovedesc, bazați pe numeroase experiențe, diferența între aceste două eriteme. E probabil că formația simultană a produselor de hidroliză a proteidelor cutanate, determină persistența eritemului solar. Substanța responsabilă de durata sa lungă e posibil să fie un produs de desintegrare mai avansat al proteinelor dermice.

După teoria lui *Lewis, Ebbecke, Trendelenburg*, iritația cutanată ar determina printr'un proces chimic, decarboxilarea histidinei, prezentă în toate celulele organismului.

Cauzele acestea de formare a histaminei în teritoriile cutanate sau la nivelul țesuturilor, prin traumatism, sunt atât de abundente, încât se poate considera histamina ca un adevărat hormon tisular (*Ungar*), care joacă rolul de agent mijlocitor în transmisiunea neuro-humorală.

Iritarea tunicii interne a vaselor, prin injecție de diverse substanțe, liberează deasemeni histamina.

Se mai formează și când se provoacă experimental o embolie cerebrală sau pulmonară. Deasemeni, în infarctele experimentale ale intestinului prin embolie.

Liberarea de histamină nu este numai sub dependența acțiunii generale a traumatismelor, ci depinde și de excitația nervoasă periferică. Așa de pildă, vaso-dilatația cutanată histaminică nu are loc decât dacă anumite elemente nervoase sunt intacte. Fenomenele vaso-dilatatorii sunt în raport direct cu formarea de histamină.

Histamina se formează și în reflexele de axon. Excitarea capătului periferic al nervilor sensitivi, ca și aceia a sciaticu-

¹⁾ *Aimes et Cayla* = Erythème photochimique et histamine. Presse Médicale 2 Avril 1938.

lui sau a ramurei sensitive a nervului crural, liberează o substanță care activează secreția gastrică, deci o acțiune asemănătoare celei produsă de histamină, constatare ce ne face să admitem existența nervilor „*histaminergici*“.

*Tinel și Ungar*¹⁾ au constatat studiind diversele condiții de eliberare locală de histamină în țesuturi, că aceasta se produce prin intermediul elementelor nervoase cari degenerază când se secționează nervul. Punerea în libertate a acestei substanțe se exagerează prin secțiunea simplă a acestor nervi.

Fenomenele de șoc traumatic și anafilactic par să se întovărășească de liberare de histamină. Aceasta ne face să gândim că agenții din terapeutică prin „șoc“, își datoresc efectele lor liberării de histamină ce o provoacă în organism. De altminteri *Tinel, Ungar și Zerling*²⁾ au constatat că injecția intravenoasă dintr-o suspensie de metale coloidale, libera histamină. Tot dâșii au arătat că injecția de ser de cal la un câine sensibilizat față de acest ser, provoca formarea de substanțe cu acțiune histaminică. Aceasta ar fi dovada că șocul anafilactic este liberator de histamină.

Mai este și altă asemănare între șocul histaminic și cel anafilactic, după cum au observat *Doerr*, și anume că animalele sensibilizate față de histamină, sunt deasemeni și față de șocul anafilactic.

La rândul său *Joltrain*³⁾, bazat pe faptul că histamina introdusă prin piele, determină „institui“ o placă urticariană și produce la un histaminic șocul anafilactic și șocul hemoclastic, atribuie un rol liberării de corpuri histaminice, în producerea unei serii de afecțiuni de ordin anafilactic, cum sunt: *astmul urticaria, edemul lui Quincke*.

Totuși există anumite diferențe între șocul anafilactic și cel histaminic. Astfel moartea în cele 2 cazuri nu prezintă același mecanism iar injecția de glucoză protejează organismul împotriva șocului anafilactic, neavând însă nici un efect în cazul șocului histaminic.

Se mai produce eliberare de histamină în reacția la tuberculină și în reacția *Schick*.

Căile de eliminare ale histaminei.

*Ungar și Procoulé*⁴⁾ au constatat absența histaminei din urinele normale și prezența sa în suclic gastric și în bilă. Totul

1) J. Tinel et G. Ungar — Vasodilatation et liberation locale de substances histaminiques. Presse Medicale 30 Mars 1935. pag. 511.

2) Tinel Presse Medicale 30 Mars 1935 pag. 511.

3) E. Joltrain — Etats anaphylactiques et histamine. Presse Medicale 4 Aout 1938. pag. 1138.

4) Ungar et Pocoulé — Voies d'élimination de l'histamine et son absence des urines normales. Presse Medicale 28 Avril 1937. p. 648.

indică că histamina se distruge la nivelul rinichiului și se elimină în urină sub o formă atoxică.

În stare fiziologică, histamina e reglementată de un mecanism destructiv „*histaminaza*”, care-și are sediul în organul ce prezidează hematoza: plămânul la adult și placenta în viața embrionară. Histaminaza are deci rolul important de a împiedica astfel o augmentare anormală a histaminei.

*Marcou*¹⁾ interpretează faptul că substanțele vaso dilatatorii dispar din sângele femeilor la facere, ca o reacție de apărare a organismului contra hemorației post-partum. Creșterea coagulabilității sângelui în timpul facerii e pusă deasemeni în relație cu histaminoliza. Puterea histaminolitică, exagerată în sângele parturientelor trebuie să fie cauza rezistenței lor mărite la șocul anafilactic.



¹⁾ Marcou J. — Sur le rôle physiologique de l'histamine, Presse Médicale 9 Mars 1938 p. 371.

Acțiunea Farmaco-Dinamică a Histaminei.

Acțiunea aceasta se caracterizează prin :

- Dilatarea micilor vase sangvine
- Contractia muschilor netezi.
- Stimularea activității glandulare.
- Mărirea glicemiei.
- Modificarea rezervei alcaline.
- Hipercolesterolemia.
- Acțiunea antialgică.

Fissinger, Gajdos, și Panayotopoulos ¹⁾ studiind reacțiile humorale ale șocului histaminic la câini, observă pe lângă augmentarea colesterolemiei și a glicemiei, o ușoară diminuare a clorului globular și a clorului plasmatic, fără schimbarea raportului cloraf, o scădere considerabilă a serului, care în urma ridicării pasagere a globulinei, anrenează o importantă scădere a coeficientului albuminos.

Această răsturnare protidică poate lipsi în afara marelui șoc; la animalul adormit nu se observă cu toată scăderea presiunii arteriale (Merklen). Răsturnarea aceasta protidică este în raport cu perturbările aduse circulației generale.

Histamina stimulează muschii netezi (uterus, intestin, bronchiole), le mărește tonusul și mișcările automate.

Excită secreția gastrică, mărand mai mult aciditatea, decât activitatea peptică.

Excită deasemeni secreția salivară, biliară și pancreatică.

Produce o vazo-dilatate generală a tuturor capilarelor și le mărește permeabilitatea. Urmarea e căderea tensiunii, însoțită de o modificare profundă în compoziția sângelui.

După concepția lui *Best și Mac Henry*, organismul prezintă un proces de apărare împotriva producerii excesive de histamină, proces în care întră:

1. Secreția adrenalinei, care prezintă antifagonistul histaminei.
2. Fermeții elaborați de țesuturi și cari deasemeni pot anichila activitatea hitaminei.

Scăderea tensiunii provocată de histamină, are ca efect de a excită activitatea glandelor suprarenale, iar aerenalina intro-

¹⁾ N. Fiessinger, A. Gajdos et B. Panayotopoulos — L. Equilibre prothidique du sérum au cours du choc histaminique. *Medicale* 12 Dec. 1936 p. 2018.

dusă în circulație, tinde să ridice presiunea, producând reacții opuse celor datorite histaminei.

Bovet și Dșoara Staub ¹⁾ au constatat că o serie întreagă de derivați aminați aparținând la seria eterilor fenolici, permit să protejeze cobaiul contra dozelor toxice de histamină și prezintă un antagonism față de efectele acestui hormon asupra muschilor netezi ai intestinului și ai bronchilor. Această acțiune histaminolitică există la diferitele-derivate studiate, independent de proprietățile lor simpatolitice produsul cel mai efectiv fiind „thymoxyethyldiethylamina”.

Introdusă pe cale orală, histamina este absorbită lent și sunt necesare doze puternice pentru a obține reacții tipice.

Injecțiile subcutanate dela 1—9 mgr. produc roșeața feței și a gâtului, grețuri, vărsături, o hipersecreție salivară și gastrică, un spasm al bronchilor, căderea bruscă a tensiunii arteriale, — In doză forte, se poate observa aritmia inimii și colaps.

Pe cale *intra-venoasă*, histamina produce o stare de șoc asemănător celui produs prin anafilaxie, de care totuși diferă prin absența modificărilor în coagulabilitatea sângelui și a ridicării temperaturii. Deasemeni histamina produce un colaps asemănător celui observat în cursul infecțiilor anaerobe, a marilor traumatisme tisulare, a arsurilor întinse și a ocluziei intestinale.

Probabil că turburările din intoxicațiile intestinale să fie datorite histaminei, deoarece, aceasta a putut fi izolată în cursul putrefacțiilor intestinale. — Unele surse de bacterium coli ar fi capabile de a transforma prin pierdere de CO² histidina în histamină.

¹⁾ D. Bovet et Mlle Staub — Action protectrice des éthers phénoliques au cours de l'intoxication histaminique. Presse Medicale 20 Février 1937 p. 279.

Reacția cutanată locală la histamină.

Reacția cutanată locală a histaminei a fost studiată până acum mai cu seamă din punct de vedere fiziologic de *Eppinger* și *Gutmann* 1913, *Sollmann* și *Pilcher* 1916, *Ebbecke* 1917, *Spoor* 1920, *Schenck* 1921, *Lewis* și *Grant* 1924, *Heubner* 1925, *Krogh* 1928, *Roussy* și *Mosinger* 1933.

Tehnica și modalitățile reacționale.

După injecția intradermică de 1/10 cc. de histamină 1:1000 (*Roussy* și *Mosinger*) sau după depunerea acestei soluții pe pielea scarificată prin vaccinostil, sau deasemeni prin înțepătura epidermei prin grosimea unei picături de histamină, se observă fenomenele descrise sub numele *reacția triplă a lui Lewis*:

1. Roșeață locală în chiar punctul injecției.
2. Areola roșie, reacție eritematoasă zisă reflexă.
3. Formarea unei bule de edem.

Roussy și *Mosinger* descriu în plus în apropierea areolei roșii, existența a numeroase pete anemice „anemie reflexă”, cari apar mai ales în unele condiții patologice: mielite, radiculite. Petele acestea palide nu par să fie datorite unei „balansări” a circulației locale, căci intensitatea acestei palidități reflexe nu este proporțională cu aceia a areolei roșii. Pe de altă parte, injecția de histamină în centrul unei pete anemice, lasă să persiste această pată, în timp ce eritemul reflex apare la periferia sa; fenomenul acesta este comparabil aceluia pe care autorii l’au obținut injectând histamina în centrul unei pete albe adrenalinice.

Laroche, *Saidman* și *Hadjipavlos*¹⁾ susțin că triada reacțională a lui *Lewis* nu reprezintă decât o parte din fenomenele provocate de introducerea histaminei în derm. Modificările termice merite deasemeni să rețină atenția și permit de a clasa reacțiile histaminice pe baze precise. Modificările acestea consistă într’o hipertermie locală, oscilând între 1°. și 2°.5, precedată uneori de o scădere trecătoare de temperatură.

¹⁾ Guy Laroche, Jean Saidman, et B. Hadjipavlos: L’importance de l’élément thermique dans les réactions cutanées à l’histamine. Presse Médicale, 26 Mars 1938. p. 474.

Variații fiziologice și patologice ale reacției histaminice.

La bătrâni reacția e mai leneșă ca la tineri.

La blonzi e mai pronunțată ca la brunii.

La nivelul trunchiului, eritemul ia o formă alungită, transversal.

La membre, este alungit în sensul axului membrului, sau e rotunjit.

Reacția este influențată de poziția membrului. Pe membrul superior menținut în poziție ridicată, e puțin marcată și este adesea întovărășită de o reacție anemică peri-eritematoasă, care nu se produce pe brațul menținut orizontal. Reacția e mai netă pe membrul coborât.

Aceste modificări sunt datorite probabil variațiilor tensiunii arteriale și venoase.

Pe o cicatrice, roșeața locală persistă, chiar este exagerată, în timp ce eritemul lipsește.

La nivelul teritoriilor cutanate în stare de reacție inflamatorie acută, roșeața locală și eritemul zis reflex persistă, în timp ce edemul lipsește.

Modificările reacției sunt în mod particular nete la hemiplegici și la paraplegici (faze post-apoplectice și faze tardive), în tabes, turburări nervoase periferice (secțiuni nervoase, compresii nervoase), zona. În cazurile de secțiuni nervoase, eritemul reflex lipsește în zonele anestezice, în timp ce dimpotrivă, roșeața locală și edemul sunt pronunțate.

Mecanismul reacției cutanate la histamină.

Diferitele fenomene reacționale la histamină: roșeața locală, eritemul reflex, edemul, suferă în cursul stărilor patologice, modificări ce nu sunt paralele; este deci logic de a gândi că mecanismul lor nu este identic.

Roșeața locală este datorită, fără îndoială reacției vasculare directe a micilor vase cutanate, în contact cu histamina. Ea se mai produce încă pe piele după acțiunea novocainei și persistă pe teritoriile enervate. Dimpotrivă, în regiunile anestezice, roșeața e mărită. Fenomenul acesta este evident în zona, ceiace dovedește că sistemul nervos exercită o influență continuă asupra micilor vase cutanate.

Eritemul zis Reflex, este datorit factorului nervos. Bruscheța apariției sale și extensiunea ce se face uneori prin puseuri, modificările suferite în leziunile nervoase centrale și periferice, însăfârșit imposibilitatea de a-l produce într'un teritoriu cutanat anesteziat prin novocaină, toate acestea nu pot lăsa nici o îndoială asupra factorului nervos. În schimb natura reacției nervoase care este în cauză, este greu de elucidat.

Doă ipoteze au fost ridicate pentru a o explica:

1. Ipoteza lui *Lewis*, după care roșeața reflexă (reflexul de axon) ar fi datorită excitației fibrelor destinate „sensibilității pruriginoase”.

2. Ipoteza lui *Krogh*, care admite natura sensibilă dureră a fibrelor în joc.

Roussy și *Mosinger*¹⁾ și-au propus să verifice aceste două ipoteze și în acest scop au studiat reacția cu histamina la un oarecare număr de bolnavi ce prezentau turburări obiective sau subiective ale sensibilității. Aceste cercetări i-au condus la concluziile următoare :

1. La bolnavii la cari pruritul lipsea, histamina determina totuși un eritem reflex din cele mai caracteristice. Acest fapt nu pledează în favoarea opiniei, care admite că fibrele sensibilității pruriginoase ar fi vaso-dilatatorii prin acțiune anti-dromică.

2. Este imposibil de a stabili o relație constantă între intensitatea reacției eritematoase la histamină și turburările subiective sau obiective ale sensibilității dureroase.

În mod general, turburările sensibile și modificările eritemului reflex n'ar fi decât niște fenomene concomitente. Autorii ajung la concluzia că există la nivelul pielii o *rețea vegetativă continuă*, a cărei excitație prin histamină determină eritemul reflex. Această rețea vegetativă nu aparține, după cercetările lor, nici simpaticului, nici parasimpaticului. „Epiderma conține histamină și ne putem gândi că vaso dilatarea consecutivă excitației nervilor vaso-dilatatori (histaminergici) este datorită excreției histaminei, de către celulele epidermice, sub influența nervilor considerați”. (*Roussy* și *Mosinger*).

Edemul histaminic pare a fi datorit unei mărimi a permeabilității capilare, căci lichidul edematos conține 70—80% din ulbuminele totale din aceiași cantitate de ser (*Lewis*). Această argumentare a permeabilității capilare este într'o oarecare măsură independentă de gradul vaso dilatării. Într'adevăr, *Roussy* și *Mosinger* au provocat o bulă de edem histaminic pe o piele anemică tratată cu adrenalină. Vazo constricția nu împiedică edemul de a se produce și e logic de a gândi că mărirea permeabilității capilare joacă rolul predominant în edemele inflamatorii în general.

Din datele de mai sus rezultă deci, că fiecare din elementele constitutive a reacției histaminice, recunoaște un mecanism patogenic propriu. Grație ei se poate dovedi puterea reacțională directă a vaselor, starea sistemului vazo-motor periferic și permeabilitatea capilară. Studiul reacției cutanate locale a histaminei permite în concluzie, de a studia funcționarea sistemului vazo-motor periferic.

1) *Roussy et Mosinger* : La réaction cutanée locale a l'histamine. Presse médicale 26 Avril 1933.

Explicarea acțiunii antiialgice a Histaminei.

Acțiunea antiialgică a histaminei a fost minuțios studiată, nenumăratele rezultate publicate în această privință, aducând o confirmare observațiilor lui *Deutsch*, care primul a preconizat utilizarea histaminei în tratamentul mialgiilor și al nevralgiilor.

În ceiace privește mecanismul acestei acțiuni antiialgice, n'a fost încă pe deplin elucidat.

Ceiace e sigur, este că, nu e vorba de o acțiune analgezică asemănătoare celei ce determină injecția unei soluții de cocaină. Într'adevăr după aplicarea locală de histamină, fie sub formă de ionizare, fie în injecții intra-dermice, pielea își păstrează sensibilitatea sa tactilă, devine chiar hipersensibilă la frig.

Majoritatea autorilor admit că acțiunea antiialgică a histaminei este legată de reacția cutanată specială determinată de această substanță. Această acțiune a histaminei se complică prin faptul că multe substanțe injectate pe cale intra-dermică au un efect asemănător, cum sunt de pildă injecțiile de novocaină (*Lemaire*), de apă distilată (*Jarricot*), de histidină (*Lenormand*). Aceasta a făcut pe profesorul *Aron*¹⁾ din Tours, ca într'o recentă comunicare să ajungă la concluzia că: „injecția intra-dermică de orice substanță loco-dolenti, este dotată de o acțiune antiialgică”.

Goldscheider a observat că și în cazul că se aplică pe piele o pensă, după câteva minute se constată o diminuare netă a durerii.

Ori, în toate aceste cazuri pare să existe un punct comun apariția triadei reacționale a lui *Lewis*, ceiace face să se nască ideea de a căuta un raport între această reacție cutanată și acțiunea antiialgică. Și aceasta cu atât mai mult, cu cât s'a demonstrat că în toate aceste cazuri se produce la nivelul pielei liberare de histamină.

Liberarea aceasta de histamină este un fenomen celular; Trebuie pentru a se produce să existe un ușor traumatism al celulelor.

Este ușor de demonstrat că în cursul injecțiilor intradermice de diferite substanțe, triada reacțională și acțiunea antiialgică sunt legate de injecția intradermică însăși, prin trauma-

1) Emile Aron: Etude physio-clinique des injections intra-dermiques. Presse Medicale 14 Juillet 1937 p. 1037.

tismul ce pröduce și nu de substanța injectată. Pentru a judeca acțiunea sa traumatizantă, e suficient de a aminti durerile ce le acuză bolnavul în urma injecțiilor intra-dermice corect făcute.

Pe de altă parte, dacă în cursul introducerii în piele a substanțelor în chestiune, se evită pe cât posibil lezarea elementelor celulare, făcând spre ȳildă ionizarea cu o foarte sĳabă intensitate a curentului, triada reacțională nu se produce. Din-potrivă, dacă utilizăm histamină, aceiași tehnică de ionizare ne permite să obținem reacția cutanată. Acesta e un motiv în plus de a considera triada reacțională a lui *Lewis* ca fiind caracteristică histaminei și a și fost propusă ca test biologic al acestei substanțe.

Cercetările lui *Ungar* au ajuns la aceleași conlucuzii la cari au ajuns *Roussy* și *Mosinger*. Astfel, prin analogie cu sistemele adrenalinerģice (simpatic) și colinerģice (parasimpatic), sistemul histaminergic ar răspunde la orice excitare de natură oarecare, prin producerea de histamină, *excitant specific* al fibrelor neuro-vegetative speciale.

Existența unui *sistem nervos histaminergic* ar explica astfel faptul, în aparență paradoxal, că injecția intradermică de orice substanță este dotată cu o acțiune antialgică, ca de altminteri orice excitație a pielii, determinând triada reacțională a lui *Lewis*. Ar fi vorba în toate aceste cazuri, de producerea de histamină, care determină diminuarea durerii prin efectul său asupra fibrelor speciale nervoase.

În felul acesta, utilizarea histaminei în tratamentul durerilor superficiale, survine în mod logic.

Reacția cutanată cu histamină ca „test” biologic în diferite afecțiuni.

Influența focarelor infecțioase asupra sensibilității reacției periferice.

Ca urmare a problemei relativ la legătura ce ar exista între focarul de infecție și sistemul vascular, *Ratschow* și *Brügge*¹⁾ au observat o remarcabilă diminuare a hiperemiei reacției cutanate, la bolnavii cu un focar infecțios acut.

Aceasta s'ar explica, după concepțiile actuale, printr'o diminuare a capacității de dilatare a capilareilor.

Pe baza acestor observații, s'au făcut experiențe cu ajutorul unor substanțe ce acționează asupra vaselor (histamina, acetil-colina, vasopresina, adrenalina 1%) în scopul de a obține un „test” pentru a putea depista prezența unui focar infecțios. Experiențele s'au făcut după metoda recomandată de *Eppinger* și *Lewis*.

Substanța de examinat — histamina — se depune sub forma unei picături la suprafața pielii și trebuie introdusă în straturile cele mai superioare cu ajutorul unui ac, fără a leza corionul. Pentru a obține o presiune egală, autorii au folosit o seringă de 2 cc. și au lăsat-o cu propria greutate pe locul „test”-ului, apoi au răsucit acul în semicerc de 3 ori. Picătura a fost îndepărtată după 10 secunde și s'a observat pielea.

Diferențele între durata și presiunea aplicată asupra pielii n'au putut fi izvorul unor erori prea mari, deoarece la marele număr al „test”-elor, s'a ajuns aproape la o absolută uniformitate.

Autorii au notat la fiecare test vascular: *latența, durata și mărimea hiperemiei apărute* — respectiv anemia. — Reacțiile edematoase au fost neglijate. Ca loc de test, a fost aleasă pielea din dreapta și din stânga coloanei vertebrale, în spații interscapular.

Decursul reacției a fost urmărit la:

I. 30 de pacienți cu un sistem vascular, cu reacție normală, la cari nu s'a putut evidenția nici un focar infecțios sau turburări hemoragice.

¹⁾ Dr. Ratschow und Brugge: Über die Einflussnahme von Fokalherden auf die Reaktionsbereitschaft der Endstrombahn.
Zeitschrift für Rheumaforschung 1939 H. 11. p. 457—470.

II. 8 pacienți cu boli infecțioase.

III. 30 de persoane cu infecție de focar, la cari s'a luat testul înainte și după eliminarea focarului de infecție.

La primul grup, ca urmarea a aplicării histaminei, s'a produs după 20 secunde hiperemia, cu excepția a 3 cazuri. Media perioadei de latență a fost de 13 secunde. Roșeața a atins maximum în 5 minute și diametrul cel mai mare a fost de 35,8 mm. Din cele 30 de persoane, n'a fost nici una la care acest diametru să fi fost sub 25 mm. Hiperemia a durat 25—45 minute; în medie 31 de minute.

La cele 8 cazuri care au trecut printr'o boală infecțioasă (difterie, gripă, scarlatină), și acum se găseau în convalescență, s'au obținut aceleași rezultate ca și la cei 30 indivizi normali.

Altfel se prezintă situația la pacienții cu infecții de focar și mai ales în cazul focarelor localizate la dinți și amigdale. Reacția cu histamină demonstrează diferența fundamentală față de comportarea la sănătoși. Toți bolnavii cu o scădere a reacției histaminice (se mășcară latența, durata și diametrul maxim), denotă cu precizie prezența unui focar infecțios.

Astfel s'a ajuns după aplicare de histamină, la o prelungire a perioadei de latență, până la 60 secunde. Perioada de latență medie era de 30 de secunde, diametrul mediu al hiperemiei de 21,4 mm., iar durata reacției medie de 18,7 minute.

În 10 cazuri, s'a aplicat testul histaminic înainte și după eliminarea focarului infecțios, diametrul hiperemic crește cu 10—15 mm. Mai des s'a văzut că pe când înainte de eliminarea focarului, timpul de latență era de un minut, după eliminarea focarului, era doar de 15 secunde.

Constatarea că infecțiile de focar diminuează reacția pielii la histamină, pare să fie datorită unei accentuări a vazo-constricției, care se declanșează la nivelul capilarelor, datorit toxalbuminei focarului.

Relativ la o posibilitate de aplicare terapeutică a testului, *Ratschow și Brüggge* observă: „Nu putem exclude azi cu siguranță un focar infecțios pe bază că reacția cutanată histaminică nu se găsește sub o valoare minimă găsită de noi, însă un rol mult mai mare îl joacă variațiile individuale ale reacției. Este permisă căutarea unui focar infecțios eliminator de toxine și la constatarea acestuia să l eliminăm, ca agent provocator al turbărilor“.

Diminuarea reacției cutanate termice cu histamină la diabetici.

*Laroche, Saidman și Hadjipavlos*¹⁾ au observat că aproape totalitatea diabeticilor prezintă o reacție *Lewis* fără hipertermie

¹⁾ Guy Laroche, Jean Saidman et B. Hadjipavlos = La diminution de la réaction cutanée thermique à l'histamine chez les diabetiques. Presse Médicale le 26 Mars 1938 p. 474.

notabilă. Media ridicărilor de temperatură locală este de 0,8 și timpul mijlociu pentru a atinge maximul termic e de 16 minute. Apariția eritemului este deasemenea întârziată și reacția lui Lewis este slăbită în totalitate.

Intra-dermo-reacția micotoxiniană și histamina.

Jausion, Cailliau și Girard¹⁾, au avut ideea de a amesteca în părți egale soluțiile intra-dermice de histamină cu o toxină mono sau policriptogamică. A rezultat de aci și faptul a fost dovedit asupra a 8 pacienți, unii sănătoși, alții purtători de micoze, sau de alergide micozice, o amplificare manifestă a reacției histaminice la indivizii sensibili.

Histamina în tuberculoză.

Editha Loss²⁾ a observat că la tuberculoși, paralel cu agravarea boalei se observă o accentuare a sensibilității față de histamină, pe când în cazurile cu prognoză bună, o preponderență de hipersensibilitate față de iod.

Alechinsky³⁾ afirmă că pielea tuberculoșilor reacționează mai intens decât cea normală la tuberculină, după ionizare histamenică.

Experiența la om. La 100 de bolnavi cu tuberculoza pielii și a ganglionilor, s'a încercat tratamentul cu ionizare histaminică (H. 1 : 1000) pe un teritoriu de 10—15 cm., la braț.

A rezultat local o roșeață și edem ce durau o oră. Dacă s'a depus pe locul tratat în prealabil și pe cel opus simetric o picătură de dermo-tubin Löwenstein, s'a observat după alte 24—48 ore, contrar regiunii de control, la regiunea tratată în prealabil cu histamină, o reacție eczematoidă.

La animal: 16 cobai vaccinați cu vaccinul lui Vallé. După o lună (timpul optimal pentru reacția alergică) după o epilare mecanică a părului abdominal, se ionizează cu histamină 8 din cobai, iar ceilalți 8 se epilează numai. După alte 24 ore primesc toți $\frac{1}{20}$ cc. din alttuberculin Meister Lucius în diluție $\frac{1}{10}$ infra-cutan. După 24—48 ore, animalele histaminate prezentau o reacție mult mai mare decât cele de control. Pentru a elimina orice greșeală, s'au făcut reacțiile pe partea internă a extremității posterioare.

Că nu curentul galvanic a fost acela care a produs creșterea sensibilității, s'a dovedit printr'o experiență ulterioară și

1) Jausion, Cailliau et Girard = Intra-dermo-réaction nycotoxinienne et l'histamine. Presse Medicale 24 Juillet 1937 p. 1091.

2) Editha Loss = Iod und Histaminenpfindlichkeit der Haut bei Tuberkulösen. Med. Univ. Poliklin. Berlin 1933 p. 350—357.

3) A. Alechinsky = Influence de l'histamine sur l'allergie cutanée a la tuberculine. C. r. Soc. Biol. Paris. 1934. p. 1214.

anume ionizarea cu *NaCl*. a rămas negativă atât la om cât și la animal.

Multe substanțe cari măresc reactivitatea locală la tuberculină, acționează numai prin faptul că elaborează substanțe asemănătoare histaminei.

Intra-dermo-reacția cu histamină în diagnosticul leprei.

*José Rodriguez și Plantila*¹⁾, în urma a 13 observații afirmă utilitatea histamino-reacției în diagnosticul petelor leproase, indiferent de precocitatea lor. Metoda este dintre cele mai rapide, nerecerând decât câteva minute. Reacțiile nu sunt nici odată dubioase și se arată întotdeauna în mod clar pozitive sau negative.

Autorii utilizează o soluție de histamină de 1:1000. O picătură e depusă pe pata suspectă, iar o altă picătură pe pielea normală, la o distanță minimă de 2.5 cm. de focarul suspect. Cu un ac se înțeapă prin picătură epiderma subiacentă, fără a produce cea mai mică sângerare.

Pe pielea normală, după 20 secunde, se produce roșeața centrală din triada lui *Lewis*, iar în 3—5 minute toată triada e completă.

Pe o piele devenită insensibilă prin secțiune nervoasă sau anestezie, se produce reacția ca și pe o piele normală, când însă s'a produs degenerescența nervului (după 6—15 zile), atunci eritemul reflex nu se mai produce.

Reacția este în cazul acesta pozitivă, constituind o dovadă despre degenerescența nervilor sensoriali ai pielei.

S'a observat că pielea de culoare închisă a indigenilor din insulele Filipine prezintă o reacție mai puțin clară decât pielea albă. Natural că probele reacționale diferă în mod individual.

*Montanes și Negro*²⁾ confirmă cercetările lui *Rodriguez și Plantila*. Chiar dacă n'ar fi o metodă atât de sigură ca bacterescopia, totuși proba aceasta prezintă un ajutor foarte valoros în diagnostic

Reacția cutanată cu histamină în afecțiunile pielei.

Shoji Yamada a încercat reacția cu histamină în diferite afecțiuni ale pielei, făcând comparativ scarificări pe focarele

1) José Rodriguez and Plantila: The histamine test as an aid in the diagnosis of early leprosy. Philippine J. Sci. 46 p. 132, 1931.

2) Montanes und Negro — Zentralblatt für Haut und Geschlechtskrankheiten 1934 B. 48 p. 460.

bolnave și pe împrejurimile nătoase ale leziunii, după ce în prealabil a curățit locul cu alcool¹⁾

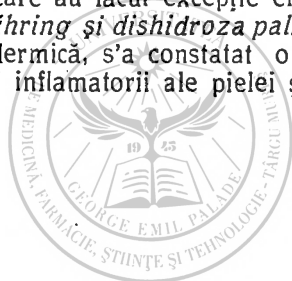
În 18 cazuri de *Hemangiom cavernos*, nu s'a observat nici o reacție, însă pe pielea sănătoasă din apropiere se produc reacții după 40—90 de secunde.

În 24 cazuri de *Hemangiom simplu*, se observă reacția cu mult mai târziu decât în vecinătate, iar în 6 cazuri nici o reacție.

În *Vitiligo*, *Naevi pigmentari*, *Alopecia areata* *Herpes zoster*, *edemul lui Quincke* și în *Ihtioză*, nu s'a observat aproape nici o diferență față de pielea normală.

Merenlender și Gabay:²⁾ au practicat cutireacția cu histamină în 16 cazuri de dermatoze diferite. În toate cazurile au observat apariția în mijlociu după 1'5 minute dela injecție, a papulelor urticale tipice făcând abstracție de cazurile de urticare în care această reacție apare foarte rapid, chiar după 30 secunde, Papula persistă în genere o oră și jumătate. Cu excepția a 2 cazuri, autorii n'au observat nici o acțiune alergică provocată de histamină asupra pielei.

Cele 2 cazuri care au făcut excepție erau 2 afecțiuni buleose: *boala lui Dühring* și *dishidroza palmară*, în cari a 2-a zi după proba intradermică, s'a constatat o agravare notabilă sub formă de reacții inflamatorii ale pielei și apariția a numeroase noi bule.



1) Shoji Yamada — Zentralblatt für Haut-und Geschlechtskrankheiten 1936. B. 53. p. 516.

2) Merenlender J. et H. Gabay — L'histamine et son utilisation en Dermatologie. Bulletin de la Soc. Franc. de Dermat. et Syphil. Janvier 1399.

Evoluția ideilor despre alergie și sensibilizare pentru a ajunge la histamina ca desensibilizant.

Marele număr de sensuri diferite atribuite termenului de alergie se datoreș'e lipsei unei definiții precise, fiecare dându-i o semnificație proprie, aceia care corespundea mai mult preocupărilor sale științifice.

Von Pirquet a creat termenul de «alergie» pentru a interpreta reacțiile anormale ce le-a observat în cursul studiilor sale asupra vaccinei și revaccinărilor.

Alergia sau modificarea reacțională, ar comporta: modificării în timpul reacției, o modificare *cantitativă* a intensității reacțiunei și o modificare *calitativă* a modului de reacție a țesutului ce reacționează.

Reacția alergică ar comporta deci atât modificări în sensul hipersensibilității cât și în sensul imunității.

Darier îi dă termenului de alergie sensul cel mai general. Ființa vie se modifică, se adaptează, se transformă neincetat. Această variabilitate care se manifestă în toate reacțiile vitale, ține de natura însăși a ființei vii, constituind caracterul ei cel mai manifest și aceasta a făcut pe Darier să susțină că „alergia e viața”.

Coca, Doer, Bruno Bloch susțin în opoziție cu sensul precedent prea general, că alergia este traducerea clinică a antigenului și a anticorpilor.

Bloch ¹⁾ inspirat de teoriile lui Pirquet, Landsteiner, Doerr, Coca, a făcut să reiasă ca un caracter fundamental al reacției zisă alergică, participarea necesară și constantă de anticorpi specifici. Pentru ca o reacție alergică să se producă, trebuie să se stabilească un contact între o substanță — *antigenul* — cu *anticorpii* corespunzători, întrucât își au sediul chiar în celule. Interacția aceasta între anticorpi și antigen, produce o alterare a vieții celulare, ale cărei efecte vizibile se traduc prin reacții patologice de natură inflamatorie. Aceșora li se dă numele de reacții alergice.

¹⁾ Bruno Bloch et J. A. Gay Prieto: Recherches sur le role de l'allergie et de l'idiosyncrasie dans quelques dermatoses. Annales de Dermatologie et de Syphiligraphie 1929. p. 461.

Condiția esențială pentru ca o substanță oarecare să poată avea funcția de antigen, este ca reacția sa, oricare ar fi punctul organismului unde s'ar produce, să se facă prin intermediul anticorpilor specifici. Substanțe foarte diferite prin constituția lor, sunt capabile să provoace *eczema*, *astmul*, *urticaria* și de altă parte, o aceeași substanță, fie că e polen, chinină sau salvarsan, este susceptibilă de a provoca reacții bine distincte, (eczema, astm, urticarie, eritem).

Aceste lucruri n'ar putea fi explicate prin simpla acțiune farmacologică sau toxică a substanțelor cauzale, și în concluzie, Bloch le interpretează în lumina reacțiilor alergice.

După această teorie, posibilitatea pentru o substanță determinată de a declanșa o reacție alergică, ca și forma clinică a acestei reacții, depinde de 2 condiții determinante:

1. Dacă organismul în urma unei sensibilizări anterioare se află în posesie de anticorpi,

2. În ce organ, sau organe sunt fixați anticorpii.

Astfel dacă anticorpii își au sediul în aparatul conjunctivovascular cutanat, reacția clinică se manifestă printr'o urticare sau o toxicodermie. Dacă anticorpii sunt localizați în epiderm, rezultă o eczemă. Sediul lor în mucoasa bronșică determină un astm. În felul acesta își explică Bloch pentru ce o aceeași injecție de chinină declanșează la un bolnav al său în același timp un acces de astm și o eczemă generalizată.

Fenomenul de sensibilizare care se observă în afecțiunile menționate, ar fi datorit contactului prealabil, unic sau repetat, cu antigenul considerat și producerii de anticorpi specifici cari derivă. Anticorpii aceștia determină cu ocazia contactelor ulterioare cu doze chiar minime de antigen, un șoc, adică o reacție inflamatorie de tip alergic. Astfel, organismul sensibilizat, bogat în anticorpi, reacționează la un nou aport de antigen, altfel decât organismul normal.

Unii autori ca *Bordet*, *Ca mette*, confundă alergia cu hipersensibilitatea ceace este în dezacord cu concluziile lui *von Piquet*, din care reeșea că alergia constituie coexistența celor 2 procese: *hipersensibilitate și imunitate*.

De *Lavergne* a considerat termenul de alergie ca fiind contrar celui de anergie, în vreme ce totul separă aceste 2 fenomene.

Alergia este în mod esențial specifică și cuprinde 2 fenomene: hipersensibilitatea și imunitatea cari ele se pot opune unul altuia.

Anergia e nespecifică și se poate traduce ca și imunitatea printr'o reacție negativă, însă într un caz este absența reacției individului, lipsit de orice apărare față de orice atac; în celălalt, dimpotrivă, este apărarea maximă, traducând starea refractară a imunității specifice față de o agresiune microbiară dată și numai de dânsa.

După *Tzanck* „confuzia aceasta prin asonanță care s'a introdus insensibil în spirite” este aceea care a stabilit sinonimia între noțiunile de alergie și de rezistență la infecții.

Ravaut și Jausion au susținut că existența leziunilor a-microbiene în cursul bolilor infecțioase ar fi datorite virusurilor filtrante, așa că leziunile la distanță a-microbiene, au devenit leziuni alergice.

Accidentele chimio-terapice au fost considerate la început ca toxice, datorite alterărilor posibile prin substanța în cauză.

Milian a dovedit că substanța nocivă putea să nu fie singura responsabilă și că germenii patogeni puteau să explice multe din accidente.

*Tzank*¹⁾ a insistat asupra unui al 3-lea factor, în afară de substanța nocivă și germenele exaltat și anume: *terenul bolnavului*, care poate prezenta reacții individuale. Reacțiile acestea proprii terenului și diferite de intoxicație, *Tzanck* le individualizează sub numele de „*intoleranță*”. Rolul terenului este complex și prezintă modalități multiple, după cum intoleranța e de ordin general, sau este locală, interesând un organ sau un țesut.

Autorii americani văd în alergie un mijloc de studiu al posibilităților reacționale ale organismului față de substanțele cele mai diverse. Problema alergiei s'ar reduce la explorarea funcțională a țesuturilor și în special a pielii.

Ravaut a încercat să apropie fenomenele de intoleranță de anafilaxie. Anafilaxia însă comportă un oarecare număr de caractere precise: reactogen albuminoid, efracție necesară, incubajie, stare refractară consecutivă șocului humoral, transmisiunea sensibilității pasive. Ori, cea mai mare parte din aceste caractere lipsesc în intoleranțele medicamentoase.

Dimpotrivă, intoleranțele cari pot fi înăscute (idiosincrazie) sau câștigate (sensibilizare), constituiesc cea mai mare parte a accidentelor chimioterapiei. Unii autori au tendința de a descrie aceste fapte ca reacții alergice.

Sézary și Mauric au încercat discriminarea diferitelor stări de intoleranță. Dâșii au opus papula dermică de ordin anafilactic și traducătoarea unei stări humorale, reacției epidermice de semnificareergică.

Tzanck e de părere că trebuie să se revină la sensul dat de *von Pirquet* în care alergia devine expresiunea unui raport între ființa vie și organismul microbial care'l atacă.

Pentru *Garretson* alergia este o manifestare a sistemului neuro vegetativ. Dâșul definește alergia ca o hipersensibilitate a celulelor organismului față de proteinele streine, de origină exogenă și endogenă.

1) A. Tzanck et V. Oumansky = Allergie — Dix sens différents pour un même terme. Presse Médicale 29 Avril 1933 p. 690.

Sulzberger și *Goodman* au încercat să clasifice diversele manifestări alergice. Dânsii disting *anafilaxia*, care ar fi o oarecare formă de hipersensibilitate ce survine la animalele de laborator și *alergia umană*, care e subdivizată în 2 tipuri: „atopic” și „neatopic”.

Atopia desemnează o formă de alergie particulară omului, care este influențată de ereditate și e caracterizată prin prezența în sânge a anticorpilor lui Prausnitz-Küstner. Printre caracterele esențiale ale acestei stări de atopie, trebuie să se menționeze: antecedentele familiare și personale, bogate în manifestări alergice, cum e de pildă *asmul*; eozinofilia sanguină; reacții cutanate pozitive; prezența anticorpilor lui Prausnitz-Küstner; influența netă a unor substanțe deslănțuitoare. Aceste substanțe (alergene) sunt numite „atopene” și pot fi substanțe vegetale sau animale, alimente, medicamente, proteine, etc.

Alergia „neatopică” cuprinde diverse subdiviziuni:

1. *Alergia de contact*, caracterizată prin simptome ce survin după un contact sensibilizant unic sau repetat, cum sunt dermatozele ezematiforme datorite „primulei” spre pildă și unde nu se pot pune în evidență anticorpi. Printre caracterele esențiale ale acestei forme clinice se pot cita: prezența leziunilor cutanate primare (papule, vezicule), absența antecedentelor familiare, noțiunea unei influențe deslănțuitoare determinate, identificarea substanței răufăcătoare printr’o reacție eczematooasă la test, vindecarea prin eliminarea cauzei deslănțuitoare.

Alergenii sunt în genere niște substanțe chimice, uleuri vegetale, produse microbiene, rar proteine.

2. În cursul *alergiei medicamentoase* simptomele diferă de cele produse prin medicamentul luat în doză farmacologică. Nu s’au putut pune în evidență anticorpi. Prin diferitele teste cutanate se poate uneori reproduce morfologia dermatosei medicamentoase. Intreruperea medicamentului toxic face să înceteze manifestările alergice; readministrarea sa le face să reapară.

3. *Alergia infecțioasă* este o reacție specifică, față de agenți animați sau față de produsele lor. Modificarea răspunsului organismului se poate face în sensul hiperergiei, anergiei și hiperergiei.

4. *Alergia datorită proteinelor streine* se caracterizează prin reacții imediate, sau întârziate, locale sau generale, survenind sub influența substanțelor de natură proteică. Boala serului este o formă tipică.

5. *Alergiile zise fizice*, ar cuprinde reacții în urma expunerii la frig, căldură, lumină, etc. în condiții ce sunt inofensive pentru indivizii normali.

În privința relațiilor dintre alergii și imunitate, *Lay Martin* conține la o disociere aproape totală între aceste două stări, bazându-se pe constatările următoare:

1. Animalele ce se află în stare alergică și imunizate își

pierd cu timpul alergia, adică sensibilitatea cutanată, conservându-și în schimb imunitatea.

2. Se pot imuniza animalele, fără a produce în acelaș timp alergie.

3. Chiar când reușim să facem să apară la un animal o sensibilitate cutanată la proteinele microbiene, imunitatea nu apare.

4. Putem face să dispară la un animal o sensibilitatea cutanată, fără a pierde imunitatea.

5. Imunitatea poate fi transferată în mod pasiv la alte animale, fără a le face alergice.

Williams e dă părere că anticorpii alergici este probabil un anticorp de imunitate modificat, a cărui combinare intracelulară cu antigenul specific, duce la formarea de produse toxice, creând astfel manifestările alergice. Producerea acestor anticorpi ineficaci, se explică printr'un defect al celulelor indivizilor alergici.

Oelgoetz și Wittekind susțin că diastazele găsite de ei în sânge și pe cari le identifică ca diastaze pancreatice, ar fi agenții esențiali ai digestiei. Dacă în urma unei hiperfuncțiuni pancreatice, concentrația lor scade sub normal, atunci alimente neasimilabile sunt absorbite de celule și le irită, întocmai cum ar face niște substanțe streine. Această iritație celulară s'ar traduce clinic prin manifestările alergice zice alimentare.

Cu progresul cunoștințelor asupra acțiunii fiziologice a histaminei, a început să se întrevadă și rolul acestei substanțe în afecțiunile alergice.

Profesorul *Noel Feissinger și A. Gajdos*, izbiți de marea asemănare între triada reacțională histaminică și erupția urticariană, au preconizat tratamentul urticariilor prin ionizare cu histamină. Rezultatele terapeutice au fost dintre cele mai interesante, fiind apoi confirmate prin observațiile clinice ale mai multor autori (*Israel și Jacob, Saylor și Wright, Dzinich*).

Friedlander și Petow semnalează acțiunea fericită a histaminei în unele cazuri de migrenă.

Ramirez și Georges, Stahl și Masson, Piquet, Israel și Jacob Dzinich, laudă acțiunea histaminei în astm.

Observațiile acestea terapeutice confirmă rolul important ce-l joacă histamina în determinismul bolilor hiperergice.

*Fiessinger și Gajdos*¹⁾ încearcă să explice rolul acestor al histaminei și efectul său terapeutic.

După dănsii urticarea în majoritatea cazurilor nu s'ar explica nici prin anafilaxie, nici prin intoleranță.

Într'adevăr aceste două teorii sunt bazate pe noțiunea spe-

¹⁾ Fiessinger N. et A. Gajdos = *Urticaire et histamine I. vol, 116 p. (Vigot Irères). Paris 1938.*

cificității toxice. Ori în urticarie substanțele cele mai diverse pot declanșa criza „ortiată” la acelaș individ.

Pe de altă parte în anafilaxie, ca și în intoleranță, un nou aport toxic este necesar pentru o nouă reacție.

Dimpotrivă crizele de urticarie odată declanșuite de o substanță definită se pot repeta spontan multă vreme.

Însfârșit anafilaxia ca și intoleranța lasă fără explicație urticariile determinate de: căldură, raze, frig, emoții, unde chiar primul aport toxic lipsește.

Toate aceste fapte se explică ușor prin intervenția histaminei în patogeneia urticariei.

Organismul conține totdeauna această substanță, fie de origine exogenă, alimentară, fie de origine endogenă, formată de organe sau la nivelul pielii. În condiții normale, ea e neutralizată, nedeterminând nici o reacție cutanată a pielii.

Fie în urma defectării acestui sistem de neutralizare, fie prin modificarea terenului sau printr'o liberare bruscă și masivă de histamină, această substanță declanșue erupțiile urticariene.

Fiessinger și Gajdos mai fac să intervie în plus o reacție anormală a pielii, pe care o denumesc „hiperergie histaminică câștigată”. Aceeași hiperergie histaminică pare să determine, după părerea autorilor, unele forme de astm, de migrenă.

În urma acestei concepții, histamina joacă în patologie, rolul unui transmițător chimic.

În bolile hiperergice, există o specificitate, însă aceasta e reprezentată de histamină, corp intermediar între aportul toxic și reacția organismului.

Observațiile clinice în cari aportul toxic lipsește în aparență, ca în cazul urticariilor la rece, la căldură, etc. se explică deasemenea prin teoria histaminică. Mai ales în aceste forme de urticarii s'a pus în evidență liberarea de histamină, sub influența agentului etiologic (Török, Harton și Brown, Blackford, Pisacane, Saylor și Wright).

Fiessinger și Gajdos consideră histamina ca un transmițător chimic între cauzele cele mai variate și reacțiile hiperergice ale organismului, comparând-o cu noțiunea transmițătorilor chimici în fiziologia normală: adrenalina transmițător al excitației simpatice și colina-transmițător al excitației parasimpatice.

Pentru susținerea acestei concepții patogenice, autorii subliniază în special 2 fapte:

1. Histamino-terapia în bolile hiperergice nu este un tratament simptomatic. Ea este capabilă să determine o adevărată „desensibilizare” față de diferiții agenți de sensibilizare. Astfel într'un caz de urticarie recidivantă, datorită razelor ultraviolete și tratat prin ionizare cu histamină de Fiessinger și Gajdos s'a obținut pe lângă vindecare, o „desensibilizare completă” față de razele ultraviolete.

Cazul studiat de *Israel, Jacob și Mayer*, dovedește desensibilizarea față de anumite alimente și față de anumite substanțe medicamentoase.

Observații asemănătoare au adus în cecece privește căldura *Milet și Brown*, iar pentru substanțele alimentare, *Dzinich*.

2. În cursul tratamentului de urticarie prin histamină, autorii au observat în mai multe rânduri, chiar în cazul când s'a produs vindecarea, că prima aplicare de histamină a declanșat o criză violentă. Deasemeni au mai observat în cursul tratamentului, apariția unor simptome hiperergice, pe care bolnavul nu-le prezentase până atunci. Astfel s'a putut observa edemul lui *Quincke* la suferinzii de urticarie și astmul, la un bolnav tratat pentru migrenă.



Aplicația histaminei în dermatologie.

In prurit.

Pruritul anal este o afecțiune foarte tenace și deseserant de rebelă. Se poate spera ameliorarea sau chiar vindecarea pruritului, când cauza sa este cunoscută și tratată. *J. C. Roux* a evidențiat rolul iritant al scaunelor lichide și acide, pe cari le produce colita prin fermentație.

Hemoroizii interni provoacă adesea un prurit, asupra căruia acționează în mod eficace curenții de înaltă frecvență și injecțiile sclerozante. Distrugerea prin diatermo-coagulare a papilelor hipertrofiate ale canalului anal, este suficientă uneori pentru a pune capăt pruritului.

Dimpotrivă în „pruritul esențial” rezultatele terapeutice sunt departe de a fi satisfăcătoare. Agenții fizici (Raze X sau ultraviolete) preparatele dermatologice cu aplicare locală, injecțiile analgezice, nu dau decât rezultate trecătoare.

*André Cain*¹⁾ a utilizat histamina în 95 cazuri de *prurit anal*, dintre cari 20 prezentau un prurit ce a rezistat sclerozei hemoroizilor sau rezecției papilelor hipertrofiate. În celelalte cazuri, pruritul merită numele de „esențial” și se acompania de leziuni cutanate secundare, mai mult sau mai puțin marcate.

Ca tehnică, autorul a utilizat o soluție de biclorhidrat de histamină, dozată a $\frac{1}{2}$ mgr. pe cc. și a injectat-o pe cale intradermică. După desinfecția minuțioasă a pielii cu alcool iodat, s'au practicat injecții la o distanță dela câțiva mm. până la 2 cm. de anus, aceasta depinzând de gradul de difuziune al pruritului. Se aleg punctele unde bolnavii localizează cu precizie mâncărimea. Injecțiile trebuiesc făcute zilnic, până la dispariția pruritului. La dispariția acestuia, se distanțează injecțiile lăsându-se între ele 2—3 zile.

Local se observă întotdeauna, imediat după injecție, clasică triadă a lui Lewis: roșeață locală, areolă eritematoasă zisă reflexă și bula de edem. În 10 la sută din cazuri s'au observat reacții generale: congestia feței, salivație, în special la femei în menopauză.

¹⁾ André Cain: Le traitement du prurit anal par les injections intradermiques d'histamine. Presse Médicale 3. Nov. 1937. p. 1549.

Ameliorarea nu este marcată numai de încetarea pruritului și revenirea somnului, dar chiar leziunile cutanate, chiar când sunt foarte evidente, se repară cu o rapiditate remarcabilă; pielea marginală a anusului î-și recapătă în câteva zile suplețea și aspectul său normal.

Din cele 95 de cazuri Cain n'a înregistrat decât 7 eșecuri.

*Ernstene, Carlton și Banks, Benjamin*¹⁾ au injectat subcutan histamina la 6 pacienți ce sufereau de prurit consecutiv unei urticarii și la alți 7 pacienți cu prurit datorit altor cauze. Doza era în genere de 0,5 mgr. de 2 ori pe zi.

3 din cele 6 cazuri de urticare au fost favorabil influențate de tratament. La unul din pacienți s'a putut obține o durabilă și complectă dispariție a pruritului, la ceilalți 2 o remarcabilă îmbunătățire, care însă n'a ținut, căci a revenit pruritul. Prin continuarea injecțiilor de histamină, unul din ei n'a mai putut fi influențat, celălalt a prezentat ameliorări tranzitorii.

La 4 din cei 7 pacienți ce au făcut un prurit în urma unor cauze în afară de urticare s'a putut obține prin tratamentul cu histamină o îmbunătățire. O pacientă cu un *prurit vulvar* ce data de 3 ani, a putut fi eliberată de iritația de până atunci. Într'un caz de prurit localizat la coapsă, de natură necunoscută și care ținea de mai bine de un an, s'a putut obține dispariția aproape complectă a simptomelor, în decurs de 3 săptămâni. O ameliorare parțială s'a obținut într'un caz de prurit în urma unei dermatite generalizate cu cauză necunoscută, deasemeni o pacientă cu *kraurosis vulvae*.

Ceilalți 3 bolnavi din acest grup, la cari tratamentul cu histamină a rămas fără efect, sufereau de *prurit anal*.

*Tzanck, E. Sidy și S. Lewy*¹⁾ au experimentat histamina într'o serie de dermatoze pruriginoase.

În pruritele localizate (prurit ano-vulvar, neurodermită), autorii au injectat hipodermic în regiunea pruriginoasă $\frac{1}{4}$ mgr. de histamină diluată în 5 cc. de ser fiziologic, de 3 ori pe săptămână, în total 12 injecții.

Dermatozele pruriginoase generalizate (eczema, lichen-plan) și pruritul idiopatic, sunt favorabil influențate prin injecții de histamină. Dermatozele însă (psoriazis, para-psoriazis, lichen-plan) n'au fost decât puțin modificate, în afară de câteva cazuri de lichen-plan.

Rezultatele cele mai strălucite le-au recoltat autorii în pruritele ano-vulvare, unde s'a observat o ameliorare rapidă și durabilă

Pruritul din *neuro-dermite* este adesea calmat, însă nu se menține.

¹⁾ Tzanck, E. Sidi et S. Lewy: De l'histamine dans les dermatoses prurigineuses. Bulletin de la Soc. Française de Dermat. et Syphil. 1938. pag. 290.

In zona-zoster.

*Touraine, Soullignac, și Piquart*¹⁾, au obținut rezultate excelente în 3 cazuri, unul de zona în activitate, foarte dureros, unul de zona recent și unul tot de zona însă mai vechi, aceste două din urmă cu algi persistente.

Sedațiunea durerilor a fost aproape imediată, unele reșute ușoare au cedat la o a 3-a injecție,

Technica utilizată a fost aceea a injecțiilor intra-dermice în zona dureroasă, a unei soluții de clorhidrat de histamină de 0,5 mgr. pe cc. — Doza totală cotidiană n'a depășit 1½ cm.

In peladă.

Toate tratamentele peladei aveau de scop de a redeștepta letargia papilelor și de a parveni la restituția intergrală a funcțiunilor nervoase ale pielei.

*Craps și Alechinski*²⁾, în urma experiențelor făcute, susțin că histamina poate realiza aceste condițiuni.

Aplicarea sa în injecții sau fricțiuni ar prezenta mari desavantaje, în schimb penetrația prin „ionizare” ar permite o difuzare mai largă.

*Tzanck, Sidi și Lewi*³⁾ au încercat tratamentul cu histamină în peladă, bazați pe factorul vaso-constrictor ce se invocă în originea peladei. Tratamentul pare să fi împiedicat progresul boalei.

In urticare.

*Lambling*⁴⁾ bazat pe rolul pe care lucrările experimentale moderne îl atribuesc histaminei în geneza șocului anafilactic, a utilizat-o în tratamentul *urticării*, *edemului lui Quincke* și *în migrenă*. alegând ca metodă „micro-dozele” dela (0,01 10 maximum) cari răspund ideei unei desensibilizări a stărilor elergice.

S'au făcut serii de 20 de injecții sub-cutanate á 1 cc. de biclorhidrat de histamină (del 2 : 100.000.000 — 1 ; 100.000).

Unele reacțiuni focale, în genere trecătoare pot surveni,

1) Touraine, Soullignac et Piquart — L'-histamine dans le traitement des douleurs du zona. Presse Médicale 14 Avril 1937. p. 576.

2) Craps et. Alechinski — Ionisation á l'histamine dans le traitement de la pelade. Presse Medicale 13 Mai 1933.

3) Tzanck, Sidi, et Lewi — De l'histamine dans les dermatoses prurigineuses Bul. de la Soc. Franc. de Dermat et Syph. 1938 pg. 290.

4) Lambling — Les microdoses d'histamine en thérapeutique en particulier dans les ét ats allergiques (Asthme, urticaire, cedeme de Quicke, migraine) Presse medicale 23 Fevrier 1936 p. 299.

dacă se depășește doza de 10 pe cc. În aceste condițiuni e mai avantajos de a se răi injecțiile (mai ales la astmatici).

În ansamblu rezultatele au fost favorabile.

Loeper a obținut rezultate bune în unele cazuri de *urticare* și astm prin injecții intradermice cu 1 picătură de soluție de histamină 1 la sută. Dânsul e de părere că rezultatele acestea satisfăcătoare se datoresc dozelor infinitesimale.

Fissinger și Gajdos,¹⁾ din 13 cazuri tratate prin ionizare cu histamină menționează 11 succese. — Autorii insistă asupra faptului că mai mulți dintre bolnavii lor au fost supuși mai mulți ani la cele mai variate tratamente, care au rămas însă fără efect.

Jacob și Mayer, utilizând metoda scarificărilor epidermice cu histamină, au făcut să evolueze în mod favorabil, 2 cazuri de urticarie recidivantă.

Tzanck, Sidi și Lewi au obținut rezultate mediocre în urticariile alimentare sau idiopatice, în schimb au fost încurajătoare într'un caz de urticare la frig și la efort.

In șancru moale.

*Gougerot, Boudin și Váray*²⁾ descriu un șancru moale ulceros, cu tendință fagedenică, fără bubon, întovărășindu-se de dureri de o violență extraordinară, având caracterele algiiilor simpatice, rebele la orice terapeutică simptomatică în decurs de 51 de zile.

Prin injecții de histamină, autorii au reușit să obțină dispariția durerilor, la început pentru câteva ore, apoi în mod definitiv.

In Dermatoze diferite.

*Merenlender și Gabay*³⁾ au tratat 30 de cazuri cu afecțiuni dermatologice (*Kraurosis vulvae*, prurit anal, prurit scrotal-nevro dermită circumscrișă, endarterită obliterantă, prurit ge-

1) Fissinger et Gajdos — Urticaire et histamine. I. vol. 116 p. (Vigot frères) Paris 1938.

2) Gougerot, Boudin et Váray — L'histamine dans le traitement des douleurs provoquées par un chancre mou. Annales de Dermat et Syph 1938 p. 722.

3) Merenlender et Gabay — L'histamine et son utilisation en Dermatologie Buletin de la Soc. Franc. de Derm. et Syph. Janvier 1939.

neralizat „sine materia” urticare a frigore, sclero-dermie generalizată, artrită gonococică), utilizând amestecul ;

Histamina	0,0005 cc.
Novocaina	0'01 cc.
Adrenalină 1 ; 1000	1 picătură,

Se injectează 1 cc. din această soluție intra-dermic, în jurul zonei bolnave făcând 4 - 6 papule, tot la 2—4 zile. În total 6 sesiuni.

Cele mai bune rezultate au fost obținute în pruritele localizate.

1. *Nishimura, Ikuo și Mineo Tamura* au tratat vre-o 50 de cazuri dermatologice, printre cari; eczéma cronică, sycozis vulgaris, lichen Widal cronic, urticaria prestans, eritema nodosum, obținând rezultate foarte bune.



Observații clinice.

Obs. 1. Bolnavul R. V. de 57 ani, pensionar, intră în clinica Dermatologică în ziua de 8. IX: 1938. cu diagnosticul de *eczemă cronică papulo-veziculoasă*.

În antecedentele heredo-colaterale nu găsim nimic important. În antecedentele personale, la 26 ani a avut o blenoragie fără complicații. Și-a făcut spălături.

Boala actuală datează aproximativ de 4 luni. Bolnavul observă apariția pe maleolele externe ale tibiei, a unor leziuni de forma unor placarde. Ungându-se singur la început cu Icthyol apoi cu alcool, leziunile de pe maleola stângă dispar. La o lună, îi apar noi leziuni pe regiunea dorsală a ambelor mâini. Consultă un medic, care-i dă Dermosal și în urma acestui tratament i se alină puțin pruritul. În urmă îi apar leziuni noi pe circumferința și pe fața externă a ambilor lobi ai urechilor. Cu aceste simptome bolnavul se prezintă în clinică.

La examenul pielii, se observă o erupție cutanată polimorfă, localizată la nivelul pavilioanelor urechilor, la nivelul dosului ambelor mâini, în regiunea tendonului achilean dela piciorul drept și în regiunea cotului drept. Ambele urechi prezintă pielea roșie eritematoasă, acoperită de o serie de leziuni papuloase și papulo-veziculoase mici, iar pe alocurea prezintă regiuni madidante acoperite de o secreție clară, transparentă. Leziunile au margini șterse. La nivelul mânei drepte, prezintă un placard, care interesează tot dosul mâinei, la nivelul căruia pielea este infiltrată și edematiată. Pe suprafața placardului prezintă leziuni polimorfe papuloase, papulo-veziculoase crustoase și madidante. Pe dosul mânei stângi prezintă o erupție papuloasă și papulo-veziculoasă pe un fond eritematos. La nivelul tendonului achilean dela piciorul drept prezintă un placard cu margini slab delimitate și șterse.

Pe suprafața acestui placard, prezintă o descuamație fină și o erupție papuloasă și papulo-veziculoasă. La nivelul cotului drept, prezintă o mică placă de mărimea unei monede de 100 lei, care prezintă leziuni papuloase și papulo-veziculoase.

Leziunile din toate regiunile sunt foarte pruriginoase.

În sânge R. W. = negativ.

În urină, Albumina = negativ.

Tratamentul: După ce se încearcă o serie de tratamente cu comprese cu tanin 5 la sută, cadogel 0,5 la sută, mitigal,

thiosulfat de sodiu 10 cc. intra-venos, actoprotin în inj., permon, torantil, peptonă și reticulină, cari n'au adus nici un rezultat, se încearcă și injecții intracutane cu *Hista »dimilii«* tot la 2. zile. I-se fac în total 4 injecții. Injecția 3-a e urmată de o reacție locală urticarină și de o reacție generală; eritemul feței, gâtului și a toracelui și dureri de cap. În urma tratamentului cu Histamină, pruritul s'a ameliorat.

Obs. 2. (Dr. Lengyel). Dna V. E. 28 de ani, de profesiune croitoreasă. Suferă de aprox. 6 luni de un prurit ano-vulvar. Pentru această afecțiune a fost internată într'o ospiciu de spealitate din străinătate, unde i s'a administrat pe lângă o serie întreagă de diferite topice, röntgen, tratament proteinic și hormonal.

Femeie de configurație bine dezvoltată și bine nutrită. În antecedentele eredo colaterale nimic de semnalat. Cele personale, fără importanță.

La examenul obiectiv, labiile mari și mici edemațiate, congestionate urme de grataj. Bolnava are un aspect suferind. Acuză insomnie și inapatență.

Se administrează local comprese cu antiflogistice și se instituie tratamentul cu *Hista »Dimilii«*, 12 injecții, fenomenele regresând.

Obs. 3. (Dr. Lengyel). Dna F. H. de 37 de ani, de profesiune casnică. Suferă de mai mult timp de un prurit ano-vulvar.

Bolnava de statură mijlocie, bine nutrită și dezvoltată.

Antecedentele heredo colaterale fără importanță. În cele personale o intervenție pentru gușă, înainte cu 2 ani. Tot de atunci turburări menstruale.

Pentru afecțiunea prezentă a fost supusă de mai multe ori unui tratament hormonal cu Röntgen și cu Radium, având însă un efect pasager. Tot așa și diferitele alifii și pomezii administrate.

S'a instituit un tratament cu *Hista*. Primele 3 inj. intracutan urmate de o reacție generală imediată, foarte exprimată, încât bolnava refuza de a mai continua cu injecțiile. S'a trecut atunci la preparatul *Hista »Dimilii«* în injecții subcutane în doze de $\frac{1}{5}$, $\frac{1}{4}$, $\frac{1}{3}$, $\frac{1}{2}$, și apoi câte o fiolă a 1 cmc. În total 12 injecții. Efectul a fost prompt, pruritul dispărând complet.

Obs. 4. Bolnava R. A. În vârstă de 40 ani, de profesiune casnică, intră în clinică în ziua de 21. IV. 1940 cu diagnosticul de eczemă cronică.

Antecedentele heredo-colaterale sunt fără importanță. În antecedentele personale, bolnava a avut la 28 ani o pneumonie. Menstruația i-a venit la 18 ani, durata ei fiind în genere de 6 zile. A avut 2 nașteri și nici un avort.

Boala actuală datează de 3 luni. A debutat cu leziuni ce au apărut pe față și pe mâini. A fost tratată cu diferite alifii fără nici un rezultat.

La examenul pielii, pe dosul mâinilor prezintă o serie de leziuni de mărimea unor boabe de mei, de culoare roșie, eritematoase, formând o serie de plăci acoperite de cruste galbene murdare. După detașarea crustelor observăm o suprafață eritematoasă. La baza leziunilor se percepe o infiltrație.

Subiectiv, bolnava acuză un prurit continuu.

Mucoasele sunt intacte, iar ganglionii nu se palpează.

În urină: Albumina = negativă.

Tratamentul: Se începe tratamentul cu comprese cu soluție de acid tanic, se aplică thigenol 2%, comprese de Burow, iar intern se încearcă desensibilizarea cu Ca și peptonă. Nu se obține nici un rezultat.

În ziua de 24. V. se începe tratamentul cu Hista „dimilli“, injectându-se sub-cutanat în primele 2 zile câte $\frac{1}{4}$ cc. a 3-a zi $\frac{1}{2}$ cc., iar în celelalte zile câte 1 cc. până la 12 inj. în total.

Bolnava părăsește clinica mult ameliorată, ne mai acuzând nici un prurit.

Obs. 5. Bolnavul G. S. în vârstă de 53 ani, mecanic, intră în clinică în ziua de 7. V. 1940, cu diagnosticul de *Prurit esențial, Neurodermită scrotală și perianală*.

Antecedentele heredo-colaterale fără importanță. În antecedentele personale, în timpul războiului a suferit de febră recurentă. La 23 de ani a avut o blenoragie. Înainte cu 7 ani a prezentat un șancru sifilitic, pe care l'a tratat la medic. Urmează regulat curele cu neosalvarsan.

Boala actuală datează de aproximativ 8 luni. Bolnavul ne spune că după o cură de băi la Govora, începe să prezinte la început un prurit discret pe regiunea scrotală, care cu timpul crește în intensitate și se extinde și pe alte regiuni. Acum acuză un prurit intens în regiunea scrotală, regiunea internă a coapselor și regiunea internă a antebrațelor. Prezintă și leziuni de grataj.

La examenul pielii, diseminat pe corp, în special la nivelul fețelor flexorice ale extremităților superioare și pe regiunea antero-internă a coapselor, se observă discrete leziuni papulo-veziculoase de mărimea unor gămălii de ac. Tegumentele la nivelul scrotului, perianal și la nivelul șanțului genito-crural sunt inflamate, infiltrate, de culoare roșie violacee. Cutele pielii la acest nivel sunt adâncite, delimitând niște suprafețe poligonale cu suprafața acoperită de niște scuame fine, lameloase. La palpate se percepe o uscăciune a tegumentelor la acest nivel, ele fiind îngroșate.

Subiectiv, acuză un prurit intens ce se exacerbează mai ales noaptea.

În sânge R. W. = negativ.

Azotemia = 0,37%.

Glicemia = 120 mgr.‰

Tensiunea art. = 13—7 V. L.

Sucul gastric = după dejunul de probă: H. Cl. = 12. Acid. tot. = 24.

Sondajul duodenal = Bila A. nimic deosebit.

Bila B. prezintă 5-6 leucocite.

1 Examenul materiilor fecale = după dejunul Schmidt: Scaun format inomogen. Microscopic, puțin amidon și celuloză. În rest igesție bună.

Anuscopie: = mucoasa anală este mai congestionată prezentând câteva fisuri discrete.

Examenul radiologic al tubului digestiv = Stomac = plicele mucoasei mai îngroșate. Bulbul duodenal = regulat, rămâne mai mult timp umplut. După 6 ore Bariu se află în masă compactă în cec și în jumătatea transversului. O mică parte în ultimele anse ale ileonului. După 24 de ore Bariul umple colonul în întregime până'n sigma. După 48 ore același aspect.

Tratament: S'a încercat tratamentul cu *cadogel* în pastă, ichtyol pastă, auto-sânge intra-muscular, calciu bromat intravenos, peptonă intra-cutan, fără nici un rezultat. După 8 injecții cu Hista „dimilli” bolnavul simte o oarecare ameliorare, nemai supărându-l pruritul noaptea. Totuși rezultatul n'a fost satisfăcător în acest caz.

Obs. 6. Bolnavul F. A. în vârstă de 50 ani, artist intră în clinică în ziua de 8. V. 1940. cu diagnosticul de *eczemă dis-hidrotică*.

Antecedentele heredo-colaterale, fără importanță. În antecedentele personale bolnavul a avut o difterie în copilărie. Acum 13 ani a suferit de o foliculită rebelă a feței. A fost tratat cu autovaccin.

Boala actuală datează de 4 luni, când a început printr'o pată roșie eritematoasă, care a apărut pe indexul mâinei stângi. A fost însoțit de un prurit rebel. Tratându-se acasă, peste o lună a observat aceleași leziuni pe fața de contact a celuilalt deget, apoi și pe mâna dreaptă. Pe fondul eritematos au apărut mici vezicule, care sparte prin grataj, au lăsat o suprafață madidantă. A fost tratat timp de 8 săptămâni de un specialist, dar fără rezultat.

La examenul pielei bolnavul prezintă o afecțiune cutanată localizată la nivelul ambelor mâini, interesând indeosebi palmile și fețele laterale ale degetelor, cât și dosul mâinilor în mod mai redus. Tegumentele în locurile afectate sunt inflamate, edematiate, prezentându-se un număr mare de leziuni veziculoase dermice și subdermice, cu pereți duri și un conținut serocitrin. Desfăcându-se aceste leziuni, apar suprafețe denudate, madidante, anturate de resturi epidermice. În alte locuri predomină un caracter pustulos al leziunilor, formarea de cruste brune, murdare. Mâinile și degetele sunt tumefiate, mișcările active și pasive reduse, dureroase din cauza unor fisuri și ragade destul de adânci, cari s'au format corespunzător plicurilor normale ale pielei.

Subiectiv: pe lângă un prurit intens, bolnavul acuză arsuri și dureri.

Tratament: S'a încercat la început comprese cu acid tanic, antrarobină, cadogel 2 la sută și infra-cutan inj. de 0.10 cc. și apoi 0,20 cc, peptonă, fără nici un rezultat.

În ziua de 24. V. se începe tratamentul cu Hista „dimilli” în inj. subcutanate la nivelul brațului drept, primele 2 zile câte $\frac{1}{4}$ cc. ziua 3-a $\frac{1}{2}$ cc. și din ziua 4-a începând, câte un cc. În total 12 inj. Pruritul a dispărut complet și leziunile sunt pe cale de vindecare.

Obs. 7. (Dr. Păcescu) Bolnavul P. C. în vârstă de 45 de ani, ofițer, se prezintă în consultație pentru un eritem însoțit de prurit. Diagnosticul este de *dermatită postsalvarsanică*.

I se face un tratament cu Reticulină. După 6 fiole bolnavul susține că se simte mai rău. Se urmează atunci cu o serie de 6 inj. de Cantan a 2 cmc., observându-se o oarecare ameliorare.

În urmă se începe tratamentul cu Hista „Dimilli”, primele 3 inj. dându-se intracutan în brațul drept, iar alte 3 inj. în regiunea abdominală, făcându-se cu fiecare fiolă mai multe injecții în continuare pe un spațiu mai întins, ce corespunde regiunii eritematoase.

Pruritul a dispărut complet, eritemul însă mai persistă în parte.

Obs. 8. Bolnavul W. F. în vârstă de 42 de ani, comerciant, intră în Clinica Dermatologică în ziua de 25. IV. 1940 cu diagnosticul de eczemă cronică, urticarie, gastrită, colită.

Antecedentele heredo-colaterale și personale nu prezintă importanță.

Boala actuală datează de un an, începând cu mâncărime de piele. De 2 săpt. prezintă o erupție papulo-veziculoasă.

Este un bolnav mijlociu dezvoltat și nutrit, anemic.

Diseminat pe corp, prezintă o dermatită, eczematizație, cât și o erupție urticariană. Elementele de eczemă sunt compuse din leziuni papuloase, veziculoase, cât și din mici suprafețe erozive. În urma pruritului rebel, urmat de grataj, se constată pe piele o serie de excoriațiuni liniare.

Bolnavul acuză prurit rebel și insomnie.

Tratament: Bolnavul primește la început zilnic câte 1 inj. de Reticulină, iar local, mixtura cu Tumenol. I se administrează Campolon, Cadogel în pastă pe corp.

Erupțiune de urticarie se succedează cu aceeași intensitate.

În ziua de 9. V. se începe un tratament cu Hista »Dimilli”. I se administrează în total 10 injecții. După primele injecții se constată o diminuare a leziunilor urticariene, cât și a mâncărimii. Pielea începe să ia un aspect normal. După 10 inj. leziunile sunt aproape complet regresate și bolnavul părăsește clinica în ziua de 20. V. 1940.

Bolnavul se prezintă la control peste 2 săptămâni; leziunile cutanate sunt foarte discrete, iar mâncărimea e regresată.



Concluziuni.

1. Pielea nu mai e azi considerată ca un simplu organ de acoperire capabil de a absorbi și de a elimina, ci e concepută ca un țesut capabil de a elabora substanțe active, cari constituiesc un element important în mecanismul unei întregi serii de procese biologice și patologice.

2. Toate reacțiile cutanate au același mecanism ori care ar fi excitantul ce solicită pielea și anume: se formează *histamină*, care determină la început o vaso-dilatare locală, întinzându-se apoi prin difuziunea substanței liberate.

3. Fiind dovedit că datorită eliberării în piele a histaminei, au efect analgezic toate metodele revulsive ce se aplicau până a: u m, s'a ajuns la concluzia că e mai indicat să se introducă direct histamina în piele, având și avantajul în modul acesta de a doza exact efectele ei.

4. Reacția cutanată cu histamina poate servi ca test biologic în diferite afecțiuni dermatologice.

5. În bolile hiperergice există o specificitate care e reprezentată de histamină, considerată azi ca având rolul unui transmitător chimic între aportul toxic și reacția organismului.

Așa se explică pentru ce un bolnav sensibilizat de o substanță determinată, răspunde cu aceeași reacție alergică unei alte substanțe de natură net diferită.

6. Histamina fiind considerată ca substnța ce produce specificitatea bolilor alergice, a fost utilizată ca desensibilizant în aceste afecțiuni.

Data în doze minime „micro-doze“ are efect foarte bun, mai ales în afecțiunile pruriginoase.

În doze mari, poate produce unele reacții, în general trecătoare. Ca atare putem considera histamina ca un mijloc terapeutic inofensiv.

Văzută și bună de imprimat.

Decanul Facultății.

Președintele Tezei,

(ss) Prof. Dr. I. DRĂGOIU.

(ss) Prof. Dr. V. BOLOGA.



Bibliografía

1. *Aimes et Cayla*: Erythème photochimique et histamine
Presse Médicale 2 Avril 1938 p. 514.
2. *Alechinsky A.*: Influence de l'histamine sur l'allergie cutanée à la tuberculine C. r. Soc. Biol. Paris 117, 1214—1217. (1934).
3. *Aron Emil*: Étude physio-clinique des injections intra-dermiques. Presse Médicale 14. Juillet 1937. p. 1037.
4. *Berger W.*: Die Beteiligung der Haut an der Allergie der inneren Organe. Wiener Klin. Wochenschr. 1930. No. 17 p. 513-520. No. 18 p. 548-552.
5. *Bloch Bruno et J. A. Prieto*: Recherches sur le rôle de l'allergie et de l'idiosyncrasie dans quelques dermatoses, l'éczéma en particulier — Annales de Derm. et Syphil. 1929 p. 471.
6. *Bovet et Mlle Staub*: Action protectrice des éthers phénoliques au cours de l'intoxication histaminique. Press Médic. 20 Février 1937 p. 279.
7. *Brühl — Leon Marcel, Georges Ungar et Mlle A. Levillain*: Production par voie bactérienne, à partir de l'urée d'une substance physiologiquement identifiable à l'histamine. Presse Médicale 12 Mai 1937. p. 720.
8. *Cain André*: Le traitement du prurit anal par les inj. intra-dermiques d'histamine. - Presse Médicale 3 Novembre 1937, p. 1549.
9. *Cholnoki László*: Über Iontophoreze. Zentralblatt für Haut und Geschl. 1934. Band 48 p. 20.
10. *Cornil L.*: Sur une réaction de salivation au cours de l'injection intra dermique d'histamine. presse Médicale. 8 Juin 1938 p. 906.
11. *Craps et Alechinsky*: Ionisation à l'histamine dans le traitement de la pelade. - Presse Medic. 13 Mai 1933,
12. *Delherm et A. et M. Gajdos*: L'histamine. 1 vol, 141 p. (Vigot frères) Paris 1935.
13. *Dracoulidés N. N.*: Eczéma tenace généralisé rebelle à tout traitement et guéri par la désensibilisation aspécifique. Annales de dermat. et syphil 1929 p. 864.
14. *Ernstene, H. Carlton and Banks, Benjamin*: Use of Histamine in the treatment of pruritus.- (Boston) The Journal of the Americ. Med. Assoc. 1933. No. 5 p. 328.

15. *Fényes Georg (Vien)*: Ueber die Wirkung des Histamins. Wiener Archiv. für innere Medizin 1930. B. 20. H2. p. 287-318.
16. *Fiessinger Noel et Alfred Gajdos*: Urticaire et histamine. 1 Vol. 116 p. (Vigot frères) 1933. Paris.
17. *Fiessinger N, Gajdos et E. Panayotopoulos*: L'histaminémie chez les cirrhotiques et dans les maladies hiperergiques.- Presse Médic: 23 Mars 1938. p. 457.-
18. *Fiessinger N., Gajdos et Panayotopoulos*: L'équilibre du sérum au cours du choc histaminique. Presse Médic. 12 Dec. 1936. p, 2018.
19. *Gajdos A.*: Histamine et urticaire. Presse Médic. 2 Nov. 1938 p. 1718,
20. *Gajdos A.*: L'histamine comme transmetteur chimique. Presse Médicale 2 Avril 1938, p. 509.
21. *Gajdos A.*: La réactogenothérapie de l'urticaire recidivante. Journal des praticiens No. 32. 1934.
22. *Gajdos.*: Peut-on désensibiliser à l'histamine? Progrès médical No. 5 1937.
23. *Gugerot, Boudin et Varay*: L-histamine dans le traitement des douleurs provoquées par un chancre mou. — Annales de Dermat, et Syphil. 1938. p. 722.
24. *Govarts Albert*: L'histamine Ses propriétés et son role en Dermatologie. Revue française de dermat. et de vénerologie, 1934. p. 131.
25. *Israel et Jacob*: Arrêt de la crise d'asthme à l'aide d'urticaire provoquée par des scarifications à l'histamine. Bulletin de Soc. thérap. No. 27. 1935.
26. *Israël, Jacob et A. Meyer*: Deux cas d'urticaires rebelles. Traitement a l'histamine. Soc Médicale de Strasbourg No. 35. 1935.
27. *Jausion, Cailliau et Giard.*: Intradermo-réaction myco-toxiniene et histamine. Presse Médicale. 24 Julliet 1937 pag. 1091.
28. *Jausion, Col et Sohier*: Traitement des eczémas, maladies de désensibilisation. Revue Franç. de Yermat. et Venerologie 1930. pag. 418.
29. *Joltrain Ed.*: Etats anaphylactiques et histamine. Press Médic. 4 Aout 1937. p. 1138.
30. *Joltrain Ed.*: Asthme et histamine. Presse Med. 2 Nov. 1938 p. 1618.
31. *Joly Marcel*: Ionisation à l'histamine. Presse Medic. 2 Nov 1938. p. 1618.
32. *Katzenelbogen Salomon (Baltimore.)* The action of Histamine on the Alkali Ressrve, The Journal of the Amer Medical Association 1929 B.J. 92. No. 15 p. 1240.

33. *Lambling*: Les microdoses d'histamine en thérapeutique, en particulier dans les états allergiques (asthme, urticaire, oedème de Quincke, migraine) Presse Médic. 23 Février 1938. p. 299.
34. *Laroche Guy, Jean Saidman et Hadjipavlos*; De l'importance de l'élément thermique à l'histamine. — Presse Médic. 26 Mars 1938 p. 474.
35. *Laroche, Saidman et Hadjipavlos*: De la diminution de la réaction cutanée thermique à l'histamine chez les diabétiques. Press Med. 26 Mars 1938 p. 474.
36. *Loewe-Lyon Simone*: Quelques vtes récentes se rapportant à l'allergie et à la désensibilisation. Presse Médic. 26 Sept. 1936. p. 1505.
37. *Loss Editha*: Iod und Histaminempfindlichkeit der Haut bei tuberkulösen. III. Med. Univ.-Poliklin., Berlin Z. Tbc. 67 350—357, 1933.
38. *Maignon F.* Recherche sur le mécanisme de la sensibilisation anaphylactique. Rôle des ferments. Presse Med. 16 Juin. 1937 p. 898.
39. *Marcou*: Sur le rôle physiologique de l'histamine. Presse Médicale 9 Mars 1938. p. 371.
40. *Merenlender J. et H. Gabay*: L'histamine et son utilisation en Dermatologie. Bulletin de la Soc. Franç. de Dermat. et Syphil. Janvier 1939.
41. *Nishimura, Ikuo, Mineo Tamura*: Histamin-Iontophoreze bei einigen Dermatozen. Zentralblatt für Haut und Geschlechtskrankheiten, 1936. b. 53. p. 520.
42. *Ratschow und L. Brügge*: (Univ. Halle-Wittenberg) Über die Einflussnahme von Vokalherden auf die Reaktionsbereitschaft der Endstrombahn. Zeitschrift für Rheumaforschung. 1939. H. 11. p. 457-470.
43. *Rodriguez José and Plantila*: The Histamine test as an aid in the diagnosis of early leprosy. Philippine J. Sci. 46. p. 123. 1931.
44. *Roussy et Mosinger*: La réaction locale à l'histamine. Ses modifications physiologiques et pathologiques. Son mécanisme. Presse Médicale 26 Avril 1933. p. 665.
45. *Schmidt G. W. und Ad. Stähelin*: (Base) Histaminempfindlichkeit und Anaphylaktische Reaktionen. Zeitschrift für Immunitätsforschung. 1929. H. 3/4 pag. 222 238.
46. *Spinelli Antonio (Catania)*: Influenza della tiroide sull'avvelenamento acuto da Istamina. Bolletino della Società Italiana di Biologia Sperimentale. 1929. Vol. IV. fasc. 7. p. 937.
47. *Tinel J., G. Ungar et J.L. Parrot*: Sur l'histaminémie plasmatique et globulaire. Son évolution au cours du choc peptonique du chien. Presse Médicale 26 Oct. 1938. p. 1580.

48. *Tinel, J. et Ungar G.*: Vaso-dilatation et libération locale de substances histaminiques. *Presse Méd.* 30. Mars. 1935. p. 511.
49. *Tinel, Ungar et Zerling*: Libération de substances histaminiques dans les états de choc. *Presse Méd.* 1935. p. 511.
50. *Touraine, Soullignac et Piquart*: L'histamine dans le traitement des douleurs du zona. *Presse Méd.* 14 Avril 1937-p. 576.
51. *Tzanck A et V. Oumansky*: Allergie. Dix sens différents pour un même terme. *Presse Médicale* 29 Avril 1933. p. 690.
52. *Tzanck, E. Sidi et S. Lewi*: De l'histamine dans les dermatoses prurigineuses *Bulletin de la Soc. Franç. de Dermat. et Syphil.* 1938. p. 290.
53. *Ungar G. et M. Bolgert*: Libération d'une substance histaminique à la suite de l'inhalation de vapeurs irritantes. *Presse Méd.* 17. Dec. 1938. p. 1866.
54. *Ungar Georges*: Les substances histaminergiques et la transmission chimique de l'influx nerveux. (Hermann et Cie) Paris 1937.
- Ungar G., J. L. Parrot et A. Pocoulé*: Sur la présence de l'histamine dans le sang humain normal. *Presse Méd.* 28 Avril p. 648.
56. *Ungar G. et A. Pocoulé*: Sur les voies d'élimination de l'histamine et son absence des urines normales. *Presse Méd.* 28 Avril 1937. p. 648.

