

UN CAZ DE AGAMAGLOBULINEMIE

Módy Jenő. Kerekes Medárd

Dupa perfecționarea metodelor de fracționare a proteinelor, apar din ce în ce mai multe comunicări despre modificările patologice ale proteinelor serice și importanța acestora în unele maladii. Au fost descrise numeroase sindrome bazate pe tulburările metabolismului proteinelor, ca de ex. macroglobulinemia lui Waldenström⁽¹⁾, purpura hiperglobulinemică⁽²⁾, etc., dar în majoritatea acestor cazuri se constată înmulțirea unei fracțiuni serice normale sau patologice. Bruton^(3,4) a fost primul care a descris un sindrom caracterizat prin lipsa totală a gama-globulinelor. De atunci, în literatura de specialitate se cunosc 30 de cazuri (5—22).

Boala apare mai frecvent la băieți, se întâlnește uneori și la bărbați sau în mod cu totul sporadic la femei. Apare des în ereditatea familială. În general, e cunoscută importanța imunologică a gama-globulinelor, astfel încât sindromul se caracterizează printr-o receptivitate mărită față de infecții. Tabloul clinic e deosebit de variat, dar trăsăturile lui esențiale sînt întotdeauna identice; în anamneză găsim cele mai felurite procese inflamatorii succesive: în primul rînd, infecții cu pneumococi, pneumonii, meningite, furunculoze generalizate, abscese, parotidite otite, procese pseudomembranoase, etc. E caracteristică scăderea sau lipsa totală a izohemaglutininilor și a formării de anticorpi după vaccinare; alături însă splenomegalia sau limfadenoză generalizată. Hemograma prezintă o limfopenie absolută, iar plasmocitele lipsesc din punctul de măduve osoase. Tratamentul sulfamidic do-antibiotic rămîne înfăptuit, rezultate bune putîndu-se obține numai prin administrarea parenterală a gama-globulinei. În cazul lui Lang⁽⁵⁾, cantitatea de gama-globuline a crescut temporar și după administrarea de omnadină.

Ținînd seama de raritatea sindromului, prezentăm în cele de mai jos cazul nostru de agamaglobulinemie.

B. A., bărbat de 29 de ani. În luna septembrie 1955 îi apare în regiunea gluteala

stîngă un furuncul care nu reacționează la nici un fel de tratament. În ciuda tratamentului cu sulfamide și a dozelor masive de penicilină și streptomycină ce i se aplică, procesul se extinde și în partea cealaltă, apoi pe ambele coapse, cauzînd o febra atenuată remitentă, intermitentă, însoțită de tulburările subiective corespunzătoare. Repetatele intervenții chirurgicale ambulatorii ce i se fac, rămîn de asemenea fără efect. Examinîndu-l, nu am găsit înafara furunculozei, nici un fel de modificare patologică: inima și plămîni normal; splina, ficatul și ganglionii limfatici nepalpabili. Luînd în considerare procesul supurativ rebel, ce a persistat aproape opt luni ne-am gîndit că bolnavul e suspect de agamaglobulinemie, fapt care s-a confirmat prin analiză electrooretică. (Examinările le-am efectuat cu aparatul de electroforeza tip Tiselius, care a fost construit de Dr. Kovács E., și funcționează la catedra de biochimie a I.M.F. din Tg.-Mureș⁽²³⁾ (V. diagramele I și 2).

Datele examinărilor de laborator sînt următoarele: din puroiul obținut prin intervenție chirurgicală s-au putut face culturi de stafilococ aureus. VSH 3—8 mm. Haemograma calitativă: Ju O, St 1%. Segm. 76%, Eo 1%, Ba O, Mo 4%. Ly 18%, Gl. r.: 4.000.000, Gl. a.: 5.600. Hgb: 90%, timpul de sîngerare 2,5 min, timpul de coagulare 5 min, timpul de protrombină 25 sec. Takata: O. Welt: 1—4, Tny: O Cd: +, Grupa de sînge: „O”. Titrul izohemaglutinimic: alfa: 1/8, beta: 1/16, ambele scăzute cu cca. 60%. Titru de complement: normal. Reacția Widal față de antigenii H și O a fost pozitivă în diluție de 1/400, iar Vi, paratific A, B, C și Gaertner negat.v. Pentru a stabili formarea de anticorpi am efectuat vaccinare antitifo-paratifică și cu toate că imunizarea a cauzat reacții locale și generale foarte acute, titrul de anticorpi a rămas neschimbat, timp de 4 săptămîni. Concomitent cu vaccinarea antitifo-paratifică, bolnavului i s-au administrat 3 injecții de omnadină, după care, în

timp ce i s-au dat doze masive de antibiotice, procesul a început să se amelioreze rapid Furunculoză generalizată a regrestat. În acest stadiu, cantitatea de gama-globuline a crescut puțin, dar numai temporar (diagrama 3). De atunci, bolnavul nu mai prezintă nici un simptom, în ciuda laptului că după 3 săptămâni gama-globuline au dispărut iarăși din ser (diagrama 4).

Curiozitatea cazului nostru constă în aceea că în anamneza bolnavului, după reacția inflamatorie septică aproape letală care a urmat vaccinării antivariolice, găsim pînă la vîrsta de 14 ani, furunculoză ce se repeta în permanență. Nu a suferit niciodată de pneumonie, meningită, otită etc, iar după vîrsta de 14 ani a fost complet sanatos.

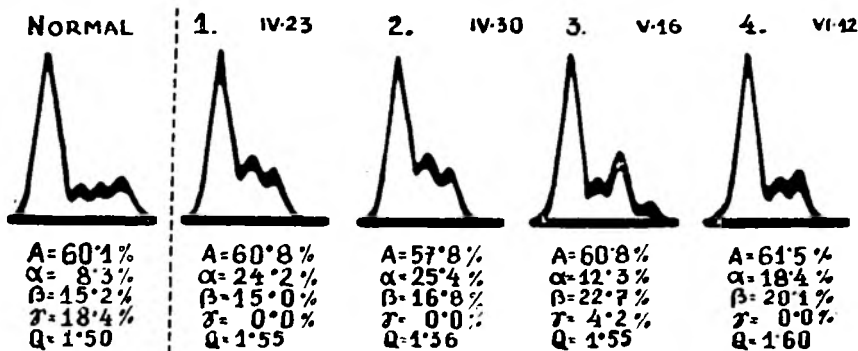
Etiologia și patogenia bolii nu sînt lămurite. În orice caz ea trebuie diferențiată de așa zisele hipogamaglobulinemii simptomatice care apar de exemplu, în nefroze, mielomi, cașexie, carența proteinică etc. (24). Azi, toată lumea e de acord că lipsa formării de gamaglobuline se datorește unei tulburări înăscute a metabolismului. Prin urmare, în acest caz denumirea de „agamaglobulinemie esențială” este pe deplin îndreptățită. Apariția maladiei în mediu ereditar precum și faptul că de cele mai multe ori ea se constată la băieți sau la bărbați constituie un argument în favoarea originii ereditare recesive a agamaglobulinemiei. Aceasta nu explică însă îmbolnăvirea la o vîrstă mai înaintată; există deci și forme tardive, dobîndite.

Strînsa legătură existentă între gama-globuline și procesele imunologice este de mult cunoscută. Boyd (25) credea că în

treaga cantitate de gama-globuline constă din imunoglobuline. Mai tîrziu, s-a dovedit prin electroforeză și precipitare salină (?), că imunoglobulinele nu formează în plasmă o fracțiune unitară: în parte ele aparțin la globulinele gama (92%), iar restul la celelalte (beta și alfa). Potrivit concepției de azi, anticorpii sînt globuline gama, sau eventual și alt fel de globuline, modificate, care apar în elementele mobile și fixe ale sistemului reticulo-histiocitar. Această concepție este susținută și de experiențele lui Green (37), care a urmărit în organismul animalelor aminoacizii marcați, în decursul sensibilizării. Aceste experiențe au arătat că încadrarea în proteine a aminoacizilor marcați începe concomitent cu administrarea antigenului, dar anticorpii marcați nu apar în circulație decît după citeva zile. Probabil că în acest timp de latență ei se depozitează în celule într-o formă inactivă.

Una din cele mai importante probleme este următoarea: oare lipsa gama-globulinelor este cauzată de micșorarea producerii sau de intensificarea degradării lor. Răspunsul a fost dat tot cu ajutorul examenelor izotopice al căror rezultat confirmă valabilitatea primei poziții: gama-globulina marcată prin izotop de iod cu greutatea atomică 131, introdusă pe cale parenterală, se poate găsi pe o durată de timp identică — atît în serul bolnavilor agamaglobulinemici cit și în acela al oamenilor sănătoși.

În ceea ce privește locul de formare a gama-globulinelor, părerile sînt divergente. Încă în anul 1936, Fleischhacker a considerat că locul de formare a gama-globulinelor se poate identifica în plasmocite.



Mai tirziu. această teorie a avut mulți adepți care au încercat să aducă în sprijinul ei numeroase argumente (27,28). Dar *Wuhrmann* și *Wunderly* (29) formulează cei puțin tot atâtea argumente contrare. Alți cercetători atribuie plasmocitelor numai un rol de transformare și de depozitare (30). Este neîndoios însă ca în agamaglobulinemie plasmocitele lipsesc în mod caracteristic din măduva osoasă (31,32).

Mult mai numeroase și convingătoare sînt datele clinice și experimentale care pleacă pentru originea limfocitară a gamaglobulinelor: în limfocitele iepurilor normali se poate găsi globulina identică cu aceea de tipul gama. Experiențele efectuate cu izotopi dovedesc că în limfocite și în țesutul limfoid se formează globuline de natură anticorpilor (31). Sub acțiunea ACTH-ului care provoacă limfocitoliza, nivelul gama-globulinelor din serul șobolanilor se mărește cu 70—80% (32). Acest fapt este adevărat de observațiile clinice care atestă modificările patologice ale sistemului limfoid ce se produc în agamaglobulinemie; printre aceste modificări găsim deseori splenomegalie, limfadenoză, limfopenie (33,34,35). În asemenea cazuri tabloul histopatologic corespunde hiperplaziei, dar celulele hiperplazice sînt lipsite de valoare din punct de vedere funcțional. Schulze (33) compară aceasta cu hiperplazia inactivă a glandei tiroide care apare sub acțiunea tiouracilului.

Este deci evident că motivul producerii insuficiente de gama-globuline trebuie căutat în activitatea celulară micșorată care se extinde probabil atît asupra limfocitelor cît și asupra plasmocitelor. În sprijinul tezei care preconizează activitatea celulară micșorată, se constată faptul că, în cazul imunizării active, formarea de anticorpi sau nu se poate găsi deloc, sau se găsește numai într-o măsură redusă. Este interesant că titrul de anticorpi H și O a fost destul de ridicat în serul bolnavului nostru și înainte de vaccinarea antitifoidă (1:400) în timp ce celelalte au fost nule. Se pare că anticorpii H și O nu aparțin fracțiunii gama. O observație asemănătoare am înțeles și în literatura de specialitate (31). Micșorarea parțială a izohemaglutininelor trebuie s-o explicăm prin faptul că acestea aparțin într-o anumită proporție (35%) fracțiunii beta. cît și fracțiunii alfa (4%) (34).

Se pune întrebarea: pe lângă agamaglobulinemia înăscută, ereditară, bazată pe tulburări de metabolism, cum se formează agamaglobulinemia dobîndită? Cea mai verosimilă explicație este aceea după care, în asemenea cazuri, blocarea formării de gamaglobuline e determinată de o infecție inițială masivă. În imunologie se știe de mult că o doză mare de antigen împiedică formarea de anticorpi. Faptul acesta a fost exprimat de *Felton* (35) prin noțiunea de „paralizie imunobiologică”. Potrivit acestei explicații, agamaglobulinemia dobîndită nu este altceva decît manifestarea unei reduse capacități de apărare humorală, la fel după cum agranulocitoza ar fi micșorarea capacității de apărare celulară. Se înțelege prin urmare, de ce e atît de greu să se stabilească o limită diferențială între agamaglobulinemia congenitală și agamaglobulinemia dobîndită prematur. Nivelul gamaglobulinic al noilor născuți este normal, apoi în primele luni scade la cca. o treime și rămîne astfel aprox. trei luni. Rădicîndu-se treptat, ajunge din nou limita normală, în jurul vîrstei de 2 ani (36). În acest sens merită o atenție deosebită reacția inflamatorie ce survine după prima vaccinare antivariolică (36). Luînd în considerare nivelul scăzut de gama-globuline ale serului, această reacție poate cauza după toate probabilitățile „paralizie imunobiologică”, la fel ca și, în unele cazuri, infecțiile grave care survin la o vîrstă mai înaintată.

Ținînd seama de cele de mai sus, socotim că și cazul prezentat de noi este probabil o agamaglobulinemie dobîndită prematur, în care blocarea formării de gamaglobuline s-a produs datorită unei inflamații postvaccinale grave în vîrstă de sugar, lăsînd intactă producerea de imunoglobuline ce aparțin altor fracțiuni decît gama. Se poate presupune că micșorarea periodică a capacității de apărare, trebuie pusă în dependență de modificările ocazionale ale rezistenței organismului.

Primită la redacție: la 22 iunie 1936.

BIBLIOGRAFIE:

1. *Waldenström J.*: Acta Med. Scand. 1944. 117. 216; 2. *Schmengler F. E.*, Esser H. Kl. Eschr. 1952. 1,2,30; 3—4 *Bruton*, *Ogden C.*: Pediatrics, 1952. 9—6,722. An. J. dis. Child, 1952, 84,631; 5. *Roger J.*: La Presse méd. 1953. 40,828; 6. *Shettler*:

- Med. Gesellsch. Marbourg. 1953. XII. 12. (Kl. Wschr. 1954. 94).; 7. *Janeway, Apt, Gitlin*: Transact. Ass. Physicians 1953. 63. 200.; 8. *Keidan, Mc-Carthy, Haworth*: Arch. Dis. Am. Child, 1953. 28, 110.; 9. *Moncke C.*: Schw. Med. Wschr. 1954. 84. 1035; 10. *Grant G. H., Wollen W. D.*: Lancet 1954, II. 67.; 11. *Lang N., Schettler G., Wildhack R.*: Kl. Wschr. 1954. 35/36. 840; 12. *Gras J., Latorre J., Gamiassans J.*: Kl. Wschr. 1954. 39/40. 968.; 13. *Irving J., Young W., Wolfson Q.*: Am. J. Med. 1955. 19. 222; 14. *Arends F., Conrad E. W., Rundles R. W.*: Am. Med. J. 1954. 16. 833.; 15. *Sanford, Faveur, Tribeman*: N. Engl. J. Med. 1954. 250. 1027.; 16. *Brem T. H., Morton M. E.*: Ann. Int. Med. 1955. 43. 465.; 17. *Hutchinson J. H.*: Lancet 1955. III. 844; 18. *Rohn R. J., Behnke P. H., Mond W. H.*: Am. Med. J. Sci. 1955. 229,406.; 19. *Rosecan M., Troubaigh F. E., Danforth W. E.*: Am. J. Med. 1955. 19. 303; 20. *Stobbe H.*: Zschr. ges. inn. Med. 1955. 22. 1040.; 21. *Kulniff N., Pedersen K. O., Waldenstroem I.*: Schw. Med. Wschr 1955. 85. 36.; 22. *Henckel G., Jorke D.*: cit. Stobbe.; 23. *Kovács E.*: Studii și cercetări științifice, 1954. 1/2. 411; 24. *Verschure J. C. M.*: Med. Zschr. genesch. 1954. 98. 2805; 25. *Boyd W. C.*: Fundamental character of immunology (Intersci. publ. 1943).; 25. *Tiselius, Kabat, Smetana și Shemin, Cohn*: cit. Roger J.; 27. *Fleischhacker*: Fol. Haemat. 1936. 52. 369.; 28. *Garta I.*: Orv. Hetil. no. 12.; 29. *Wuhrmann, Wunderly*: Die Bluteiweiskörper des Menschen (Benno-Schw. Verl. 1947).; 30. *Du Bois-Fenière*: La Sem. Hop. 1950. No. 10,492.; 31. *Dougherthy Chase*: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1944. 57. 293.; 32. *Dougherthy*: cit. V. I. Mihailescu: Proteinele Plasmatice. E. S. 1954.; 33. *Szulze D.*: Dtsche Med. Wschr 1955. 7. 260.; 34. *Backhausz R., Richter P.*: Orv. Hetil. 1955. 31. 841.; 35. *Felton*: cit. Schulze.; 36. *Rossi-Espagnet A., Capone M.*: Policlinico 1955. 62. 766.; 37. *Green A., Anker H. S.*: Biochem. biophys. Acta N. Y. 1954. 13. 377.

