

Clinica medicală Nr. II (cond.: prof. E. Horváth), Catedra de fiziopatologie a I. M. F. (cond.: conf. I. Szabó), Clinica neurologică (cond.: acad. D. Miskolczy) și Centrul de colectare și conservare a singelui (cond.: B. Izsák) din Tg. Mureș

DESPRE MACRO- ȘI HIPERGLOBULINEMIILE WALDENSTROM

Éva Horváth, I. Huszár, J. Módy, Cs. Roza Wagner, Piroska Erdei

În anul 1944 Waldenström a relatat tabloul clinic al unei paraproteinemii care îi poartă numele și figurează de atunci ca unitate nosologică independentă printre îmbolnăvirile sistemului hematopoetic.

Macroglobulinemia Waldenström (de aici înainte M. W.) este o paraproteinoză caracteristică. Particularitatea ei proprie constă în faptul că macroglobulinele existente în organism și în condiții normale, apar în cantitate patologică. În ser crește numărul globulinelor cu o greutate moleculară considerabilă de aproximativ 1 milion. Greutatea moleculară a globulinelor obișnuite este de

160.000, a proteinelor Bence—Jones de 350.000 și a macroglobulinelor 1.800.000, aceste valori putînd fi depășite. Astăzi se știe că în serul unui om sănătos cantitatea lor nu depășește 5% din cantitatea proteinelor totale. De asemenea se știe că macroglobulinemia secundară poate să însoțească diferite tablouri clinice, ca tumorile maligne, leucozele, mieloamele, malaria, boala Kala-Azar, sindromul nefrotic, amiloidoza, ciroza hepatică, sifilisul congenital, și bolile collagenului. În aceste afecțiuni cantitatea macroglobulinelor poate atinge 15% din proteinele totale. Diagnosticul de macroglobulinemie primară se stabilește dacă îmbolnăvirile enumerate pot fi excluse și cantitatea macroglobulinelor constituie 30% din proteinele totale.

După ce sindromul clinic al M. W. a devenit cunoscut și atenția cercetătorilor s-a îndreptat spre paraproteinemii, *Waldenström* a diferențiat în 1948 acest tablou clinic de purpura hiperglobulinemică, o afecțiune care îi poartă de asemenea numele (de aici înainte H. W.).

Faptul că aceste îmbolnăviri sînt însoțite deseori de crioglobulinemie indică o tulburare cantitativă și calitativă a sintezei proteinice. În astfel de cazuri în serul bolnavilor precipită la rece o proteină patologică.

Potrivit datelor din literatură, macroglobulinemia *Waldenström* este o îmbolnăvire care afectează mai ales grupele de vîrstă înaintată. Boala afectează îndeosebi pe bărbați, femeile reprezentînd numai 1/3 din totalul cazurilor. E o afecțiune cu evoluție cronică al cărei debut este de cele mai multe ori insidios. În general bolnavii sînt afebrili, iar ascensiunile febrile care se constată uneori pot fi atribuite unor infecții secundare. M. W. durează ani de zile și în prezent este încă incurabilă. *Kappeller* observînd 20 de cazuri constată că evoluția bolii este în medie de 42 de luni.

Simptomele principale ale formei clasice sînt: poliadenopatia, splenomegalia și sindromul hemoragiar. Dintre acestea unul sau altul poate fi dominant timp mai îndelungat (formele monosimptomatice). Alături boala de bază rămîne ascunsă și mult timp numai modificările viscerale constituie singurul simptom al afecțiunii. În acest sens au fost descrise forme neurologice, renale, gastro-intestinale și cardiace.

Cele mai multe date histopatologice au fost publicate de *Zollinger* care în 1958 a relatat rezultatele obținute în 8 cazuri autopsiate. Modificările morfologice caracteristice bolii sînt următoarele: 1. infiltrația reticulo-limfo-plasmocitară; 2. exsudatele și 3. leziunile secundare cauzate de sindromul hemoragiar și proteinurie.

Infiltrația celulară cea mai accentuată se găsește în măduva osoasă, dar se observă și în ganglionii limfatici, splină, ficat, sistemul nervos, rinichi, stomac și în alte organe. Exsudate au fost găsite în vase, perivascular, în organele hematopoetice, în meninge și în creier. Modificările secundare sînt formate din focare hemoragice și depuneri de pigmenți sanguini precum și din leziuni renale provocate de proteinurie. Acestea din urmă sînt asemănătoare celor din mielom sau celorlalte leziuni renale paraproteinurice.

Din punct de vedere *hematologic* cel mai caracteristic și constant simptom îl constituie anemia normocromă, normocitară, avînd un caracter progresiv și fiind rebelă la orice tratament. *Dovey* și colab. susțin că gravitatea anemiei are importanță și în ceea ce privește pronosticul. Cauza anemiei este insuficiența medulară progresivă, care la rîndul ei constituie o consecință a infiltrației limfo-reticulo-plasmocitare. Pe lângă insuficiența medulară, instalarea anemiei se datorește și sindromului hemoragiar. Anemia hemolitică este foarte rară. Numărul leucocitelor e normal sau ușor crescut; deseori se constată o ușoară limfocitoză, monocitoză și neutropenie. Uneori frotiul periferic este dominat de elemente limfoide și în astfel de cazuri boala poate fi cu greu diferențiată de leucoza limfoidă cronică.

Examenul măduvii osoase formează elementul de bază al diagnosticului. La început numărul elementelor mieloidă scade, și mai târziu acestea dispar complet din măduva osoasă. Este caracteristică înmulțirea elementelor limfoide al căror număr, poate ajunge pînă la 90%. În prezența unei limfocitoze medulare atît de pronunțate diferențierea M. W. de leucoza limfoidă este foarte grea. În afară de aceasta se observă deseori înmulțirea elementelor reticulo-plasmo-mastocitare.

Efectuînd experiențe în vitro cu soluție de macroglobuline, *D. Menaché* a ajuns la concluzia că aceste globuline exercită atît o acțiune de accelerare a coagulării, cît și de inhibare a ei, respectiv de inhibare a activității trombocitare.

Modificările biologice existente în M. W. afectează în primul rînd proteinele serului. De aceea rezultatele biochimice caracteristice au o importanță decisivă la stabilirea diagnosticului.

a) Cantitatea proteinelor totale este crescută. La o valoare mai ridicată de 10% atenția noastră se îndreaptă spre plasmocitom sau boala Waldenström.

b) La electroforeza pe hirtie marea majoritate a macroglobulinelor migrează ca beta-2-globuline, dar uneori ca beta-1 sau gama-globuline. Frațiunile patologice s-au dovedit a fi bogate în glicoproteine și lipide.

c) Macroglobulinele sînt insolubile în apă distilată, aceasta constituînd proprietatea fiziologică a euglobulinelor. În condiții normale cantitatea euglobulinelor nu depășește 3—4% din proteinele totale, și în astfel de cazuri testul lui Sia este negativ. În majoritatea cazurilor însă, în prezența macroglobulinelor, picurînd un strop de ser în 5 ml de apă distilată apare turbiditate sau precipitat (proba Sia pozitivă).

d) Determinarea calitativă a macroglobulinelor se face prin imuno-electroforeză, cînd macroglobulinele dau precipitat caracteristic în fracția beta-2-M.

e) *Habich* și *Hässig* au elaborat o metodă de precipitare specifică. Ei au imunizat iepuri cu serul bolnavilor de macroglobulinemie. Imuno-serul specific astfel obținut precipită în serul bolnavilor chiar și în diluții mari. În felul acesta macroglobulinemia primară poate fi diferențiată de cea secundară, deoarece în ultimul caz această reacție specifică nu se produce.

f) Determinarea cantitativă a macroglobulinelor se efectuează prin ultracentrifugare, aceasta determinînd în ultimă instanță diagnosticul. Macroglobulinele nu sînt fracții proteinice cu însușiri rigurose constante și de aceea caracterul lor heterogen se manifestă și în cursul ultracentrifugării. În marea lor majoritate ele arată o viteză de flotație de 20 unități Svedberg, dar ele conțin și fracții a căror viteză poate fi mai mică sau mai mare (12 U. S., 19 U. S., respectiv 27 U. S.).

g) Atenția medicului practician poate fi îndreptată spre descoperirea paraproteinemiei, de rezultatele unor procedee de examinare destul de simple. VSH este extrem de accelerată (în jurul lui 100 mm în prima oră), și probele de disproteinemie sînt intens pozitive. În cazuri suspecte testul Sia pozitiv confirmă această presupunere.

Purpura hiperglobulinemică Waldenström este o boală în general benignă, cu evoluție cronică. Simptomul ei caracteristic constă în faptul că pe membrele inferioare și superioare apare spontan, dar mai ales la eforturi, o purpură cu un diametru de 1—3—4 mm, care lăsînd o pigmentație brună dispăre, pentru ca apoi să reapară în puseuri. Pe mucoase nu se observă niciodată hemoragii, starea generală a bolnavilor este bună, simptomul Rumpel—Leede de obicei pozitiv, iar coagularea singelui de cele mai multe ori normală. Au fost menționate uneori adenopatii axilare și inghinale ca și hepato-splenomegalie, dar aceste simptome nu sînt obligatorii.

În general VSH accelerată atrage atenția asupra prezenței bolii. În cursul examinării proteinelor serice se observă o hiperproteinemie pronunțată în prezența înmulțirii alfa-, beta-, sau gama-globulinelor. *Waldenström* susține că

beta-2-globulinele care sînt cel mai frecvent crescute aparțin mai degrabă gama-globulinelor. Proteinele patologice apar uneori și în urină. Tabloului clinic i se poate asocia o anemie moderată și leucopenie. H. W. se poate diferenția de macroglobulinemie nu numai prin tabloul clinic și evoluție ci mai ales cu ajutorul imuno-electroforezei și al ultracentrifugării.

Considerăm că este vorba de un H. W. primară atunci cînd putem exclude orice altă boală de bază, cînd puseurile purpurice se repetă frecvent și totuși starea generală a bolnavului este bună ani de-a rîndul; considerăm H. W. secundară dacă maladia este asociată cu afecțiuni inflamatoare sau tumorale. *Waldenström* înșiră forma idiopatică printre afecțiunile hipergergice atribuind purpura caracteristică survenită în cursul bolii, coafectării peretelui capilar.

Am amintit că în prezența proteinelor patologice poate să apară și o specie caracteristică a paraproteinelor numite *crioglobuline*. Inșușirea caracteristică a acestora este că la rece dau precipitat în plasmă și obturează vasele mici. Hiperglobulinemia se poate asocia atît macroglobulinemiei cît și purperei hiperglobulinemice.

II. Boala *Waldenström* survine din ce în ce mai frecvent. În ultimii ani la noi, *Teodorescu, Berceanu* și colab., *Bruckner* și colab., *Petrescu* și *Olaru* au descris cazuri de macroglobulinemie *Waldenström* și crioglobulinemie esențială. Mai recent *Galea* și colab. relatează observații în legătură cu un caz de purpură hiperglobulinemică.

Prezentăm două cazuri observate în materialul Clinicii medicale nr. II. și al Clinicii neurologice din Tg. Mureș.

Observația I. — K. B. bărbat în vîrstă de 21 de ani este internat în clinica noastră la 2. I. 1961, fiind trimis de Clinica neurologică. Tabloul clinic este dominat de simptome neuroase. În urmă cu 6 luni au apărut o hemipareză și hemiparestezie stîngă progresivă. La examenul neurologic se constată hemipareză și pareză fascială stîngă, care în urma EEG și a encefalografiei cu aer indică prezența unui focar distructiv în regiunea temporo-parietală dreaptă. Examenul repetat al fundului de ochi este negativ. Alte simptome mai puțin evidente decît modificările neuroase ne fac să subspectăm, o boală a sistemului hematopoetic: pe membrele inferioare și mai ales în jurul maleolelor se observă purpuri proaspete de mîrimea unei gămălii de ac și pete pigmentate de culoare închisă. Bolnavul spune că de doi ani după mers și eforturi apare pe membrele inferioare purpură care vindecîndu-se lasă în urmă pigmentații brune. La acestea s-au asociat în urmă cu trei luni exanteme prunghiuroase, care formează pe corp, pe brațe și pe coapse papule diseminate, bine delimitate de mîrimea unei gămălii de ac sau bob de mazăre, avînd o formă circulară sau ovală cu proeminențe atenuate de culoare trandafirie, uneori descuamîndu-se, alteori licioase, consistente la palpare. În ultimul timp are și hemoragii gingivale iar în sedimentul urinar se observă 1—2 sau chiar 8—10 hematii pe un câmp vizual. Pe gît se palpează cîțiva ganglioni limfatici; se constată de asemenea o hepatosplenomegalie moderată.

În această fază am crezut că elucidarea diagnosticului se va face prin examinări hematologice. Rezultatele sînt următoarele: Nr. hematiilor: 4.300.000; Hgb.: 88%; numărul leucocitelor: 7700; Tabloul sanguin periferic: Baston: 2%; Seg.: 66%; Eo.: 3%; Mono: 8%; Limfo.: 25%; Nr. trombocitelor: 155.800. Tabloul calitativ al trombocitelor este normal. În mîduva osoasă se constată un număr crescut al elementelor reticulare; în rest activitatea hematopoetică e normală.

În cursul celor 18 probe de coagulogramă am observat următoarele modificări: timpul de coagulare a singelui venos la 20° C: 6 m 40 sec. (ușor scurtat); timpul de sîngerare: 3 m, 30 sec. (valori de limită); simptomul Rumpel—Leede după lîgaturare de 10 minute: 10—15 petechii (valoare limită); timpul Quick: 25 sec. (prelungit); factorul V: 48 sec. (prelungit); factorul VI: 1 m. 18 sec. (prelungit); timpul de protrombină separat: 41 sec. (prelungit). În fond datele coagulogramei nu sînt caracteristice, indicînd o perturbare în fază a doua a coagulării și puțînd fi în legătură cu activitatea hepatică patologică respectiv cu tulburările metabolismului proteic.

Data fiind această situație am coroborat datele obținute cu observația că VSH a bolnavului era foarte accelerată (107—121 mm, apoi 108—125 mm), și am încercat să deccăm prin examinări o stare de disproteinemie.

Examinările proteinelor serice efectuate în această fază au arătat că este prezentă o stare de hiperproteinemie și în primul rând una de hyperglobulinemie. Așa cum se vede în figura anexată în această perioadă cantitatea proteinelor totale a fost de 9,6g% și din aceasta gamaglobulinele prezentau 32,4%. Heterogenitatea gamaglobulinelor a fost pusă în evidență și în cursul electroforezei pe hirtie și al imuno-electroforezei: „globuline gama largi“ și corespunzător acesteia precipitarea în imuno-electroforeză. Testul lui Sia a fost negativ. Nu s-au putut pune în evidență crioglobuline.

În ceea ce privește cantitatea redusă de proteine eliminate în urină examinările au dovedit că nu este vorba de o afecțiune renală primară, ci de o disproteinemie ușoară, benignă, iar creșterea mucoproteinelor în urină nu putea fi altceva decît manifestarea unui proces inflamator nespecific (semne iritative ale sistemului reticulo-endotelial).

În cursul examenelor de control efectuate după 2 luni s-a observat o ameliorare evidentă, în sinteza proteinelor. Cantitatea proteinelor totale a scăzut la 8,9 g% iar hypergama-globulinemia de la 32,4% la 9,3%, în timp ce pe diagrama electroforetică a apărut un croșet evident al beta-2-globulinelor (gama-1-globuline?), aceste fracțiuni fiind prezente și în lichidul c. r. Și conținutul în proteine totale al lichidului a fost mai mare decît cel normal, iar proporția fracțiunilor a fost asemănătoare celei a fracțiunilor serice. De data aceasta urina a fost practic fără proteine, iar în concentrații de 220 de ori mai mari prin ultrafiltrare în sac de colodiu a conținut mai ales fracțiuni cu mobilitate albuminică. Colesterolul în sînge a fost de 120 mg%, fosfolipidele totale 160 mg%, ASLO 100 U/ml, reacția Waaler—Rose 1:8, treapta polarografică 25 mm, (ca în leziunile hepatice) testul Sia negativ, viscozitatea serului normală, iar pe imuno-electroforeză dunga de precipitare caracteristică globulinelor patologice s-a micșorat considerabil.

De și nu am avut posibilitatea să efectuăm ultracentrifugare pentru determinarea greutății moleculare a globulinelor patologice, totuși pe baza datelor enumerate mai sus am înglobat tabloul clinic în purpura macro-globulinemică descrisă de *Waldenström*. Pentru acest diagnostic pledează următoarele date: sindromul hemoragipar (purpură, hemoragii gingivale, microhematurie); simptome neuroase, focar distructiv temporo-parietal stîng, apărut aproape sigur în legătură cu hemoragia; exantem papulos netipic cu prurit; leziuni renale ușoare de origine disproteinemică; semne iritative ale S.R.E. în măduva osoasă; tulburări de coagulare sanguină necaracteristice (timpul Quick prelungit, la fel ca și factorii V. și VII. și valorile de protrombină); VSH foarte accelerată; probele de disproteinemie intens pozitive; diagramă electroforetică caracteristică (croșet al beta-2 respectiv gama-1 globulinelor atît în ser cit și în lichid); cantitatea glicoproteinelor serice crescute și treapta polarografică scăzută.

Împotriva acestui diagnostic pledează vîrsta foarte tînă a bolnavului (în materialul lui *Kanzow* cel mai tînăr bolnav a avut 30 de ani), apoi absența anemiei și testul Sia negativ. Menționăm însă că *Hartmann* și colab. ca și *Cattan* au publicat cazuri de macroglobulinemie, confirmate prin ultracentrifugare în prezența probei Sia negativă. Considerăm totuși că aspectul caracteristic al simptomelor clinice și paraproteinemia confirmată bochimic susțin justetea diagnosticului. Probabil că am descoperit boala în faza ei inițială, atunci cînd nu apare încă în întregime procesul patologic. Cazul bolnavului nostru corespunde formei neurologice a M. W.

Observația II. — B. S. bărbat în vîrstă de 33 de ani se internează în clinica noastră, trimis de la Clinica dermatologică, pentru a fi examinat în legătură cu o purpură de origine necunoscută. Bolnavul este picnic, moderat ple tonic, greutatea corpului de 77,5 kg. Pe ambele membre inferioare pînă în regiunea inghinală, și într-o măsură mai mică și pe

membrele superioare, se văd purpuri punctiforme livide-albastrii roșiatică fără a fi proeminente. Lipsesc adenopatiile, la inspirație ficatul e abia palpabil, splina nu se palpează. În copilărie bolnavul a suferit de o boală însoțită de febră ridicată și frisoane (malaria?). Cu șapte ani în urmă a fost suspect de malaria. De aceea i s-au administrat injecții i. m. de chinină care au supurat. Starea febrilă survenită atunci nu a cedat nici după deschiderea abscesului. Într-o stare generală alterată este internat în Clinica urologică unde se stabilește diagnosticul de abces pararenal. După câteva transfuzii de sânge devine asimptomatic și părăsește clinica vindecat.

Cu 4 luni înainte de internare pe gambe au apărut modificări foliculiforme și de aceea medicul dermatolog i-a aplicat un tratament cu alifie de aureomicină și sulfamide. După acest tratament au observat hemoragii punctiforme care au apărut pe membrele inferioare apoi au dispărut spontan pentru a apărea din nou. Tratamentul cu vitamină C, rutină, vitamina K și calciu a rămas ineficace.

Examele de laborator curente au arătat următoarele: VSH accelerează (40—68 mm), numărul hematiilor 3.840.000; Hgb.: 80%; numărul leucocitelor: 6.000; trombocite: 112.000. Pe frotiu: Baston: 12%; Seg.: 52%; Limf.: 24%; Mono: 4%; resturi Gumprecht 8%. În urină albumina dă opalescență intensă uneori cu precipitat brînzos. Puroi: ++. În sedimentul urinar se găsește în cantități variate hematii și leucocite, cilindrii granuloși și hialini. Probele funcționale ale rinichilor sînt normale. Fundul de ochi normal; examenul cistoscopic și urografic negativ. Probele de disproteinemie negative. În măduva osoasă se constată multe elemente reticulare, dar în rest nimic patologic. Ținînd seama de ASLO ridicat (640 U/ml) suspectăm o purpură reumatismală, aplicînd un tratament cu delta-hidrocortizon dar fără rezultat.

Rezultatele examenelor biochimice sînt: proteinele totale în stare nativă 9,7 g% (v. figura alăturată). Păstrat la +4° C serul dă un precipitat gelatinos, deasupra căruia se observă puțin lichid supernatant. Conținutul în proteine totale al supernatantului este de 6,8 g%. Turnîndu-l într-un vas și punînd precipitatul într-un termostat la 37° C, acesta se dizolvă din nou. Conținutul în lipide totale și mai ales în glico-proteine totale al celor 3 combinații este considerabil crescut. Testul Sia dă o pozitivitate intensă. La electroforeza serului nativ observăm scăderea albuminelor și o creștere accentuată a beta-globulinelor (21,2%). În schimb tabloul supernatantului se aseamănă cu serul normal. În precipitatul dizolvat nu se găsește albumină, alfa-1 și 2 globuline aproape de loc precipitatul fiind format în cea mai mare parte din beta și gama. Comportarea lipoproteinelor este similară, precipitatul dizolvat este format aproape în întregime din beta-lipoproteine. În același fel se comportă și glicoproteinele. Proteinele precipitate și dizolvate nu conțin albumină și alfa-1-glicoproteină; în prezența unei cantități minime de alfa-2 glicoproteine ele sînt formate mai ales din beta și gama glicoproteine.

Conținutul în proteine totale al urinei este de 3 la mie. Urina păstrată la +4° C dă precipitat lăptos după câteva ore. Prin încălzire precipitatul s-a dizolvat lent. Tabloul proteinic al urinei diferă de al serului, conținînd îndeosebi beta- și gamaglobuline în prezența unei cantități minime de albumină și alfa-globuline.

Așadar în serul bolnavului s-au putut pune în evidență crioglobuline. La imuno-electroforeză se produce o dungă de precipitare intensă a beta-globulinelor patologice și în mai mică măsură a gama-globulinelor. Aceste două dunguri au lipsit din supernatant, iar în precipitatul dizolvat au fost prezente în cantitate mare.

Rezultatele coagulogramei. În cursul celor 20 de probe efectuate am găsit următoarele modificări patologice: timpul de coagulare al singelui venos la 20° C 15 m. și 15 sec. (prelungit); consumul de protrombină în ser după 35 de minute de la prelevare 7 sec. și după 2 ore, 11 sec. (ambele valori scurtate). Aglutinabilitatea trombocitară ușor scăzută. În cursul examinărilor de corecție plasma oxalată și absorbită nu a ameliorat nici timpul de coagulare a singelui venos, și nici timpul de consum al protrombinei, în schimb serul conservat a adus această ameliorare. Timpul de coagulare a singelui venos a devenit 3 minute, iar timpul de consum al protrombinei 23 de sec. Examinările repetate au dat rezultate similare. Valorile observate au indicat un sindrom hemoragipar cu caracter de hemofilie.

În sensul examinărilor de corecție s-a ivit eventualitatea prezenței unei hemofilii de tip B.

La examenele de control efectuate după 2 luni am constatat că crioglobulinele au dispărut din ser, testul Sja a devenit negativ, cantitatea proteinelor totale și a iracțiilor beta patologice a scăzut, fapt care s-a manifestat și prin reducerea dungii de precipitare beta globulinică la imuno-electroforeză. Rezultatul examenului urinei a fost și el mult ameliorat, arătând semnele unei leziuni renale benigne. Viscositatea serului normală. În rest: colesterolul total 160 mg%, fosfolipidele totale 195 mg%, titrul de antistreptolizină 800 U/ml, reacția Waaler—Rose 1 : 8, înălțimea treptei polarografice 54 mm (crescută).

Prin urmare tabloul clinic a fost dominat de o purpură apărută spontan și intensificată la eforturi, căreia i s-a asociat un simptom Rumpel-Leede pozitiv. Examele biochimice au arătat că sinteza proteinică este deplasată în direcția globulinelor, în prezența hiperproteinemiei și a unei crioglobulinemii intermitente. Leziunile renale ale bolnavului au fost consecința unei paraproteinurii secundare. Luând în considerare toate acestea am stabilit diagnosticul de H.W., întrucât în această afecțiune se pot îngloba starea generală și subiectivă normală a bolnavului, hepatomegalia moderată, caracterul și localizarea purpurelor, ca și rezultatul normal al examenelor hematologice. Globulinele patologice au manifestat o viteză de migrare indeosebi de tipul beta.

Interesul special pe care îl prezintă acest caz constă în faptul că datele coagulogramei au indicat o hemofilie de tip B. În literatură se menționează că în îmbolnăvirile însoțite de paraproteinemie, paraproteinele alterează activitatea trombocitelor și astfel, în cazuri rare, se poate produce și alterarea factorului IX, și X. (*Pachter* și colab., *Michon-Larcan*). De aceea în cazul nostru am obținut o coagulogramă care a imitat hemofilia de tip B.



Etiopatogenia M. W. nu este încă elucidată. În literatură se confruntă două păreri contradictorii, anume teoria inflamatorie și cea tumorală. Teoria tumorală pare a fi susținută de observația potrivit căreia macroglobulinemia se asociază în proporție de 10% bolii canceroase. *Kanzow* a atras atenția pentru prima oară asupra acestei corelații. Macroglobulinemia precede de obicei dezvoltarea bolii canceroase. La bolnavii de macroglobulinemie a fost descris cancer uterin, lingual, gastric și bronșic. Dintre cele 150 de cazuri de macroglobulinemie relatate în literatură, 19 au suferit și de cancer. În literatură se cunosc și cazuri în care macroglobulinemia s-a asociat neoplasmelor sistemului hematopoetic și în special plasmocitoamelor și leucozei limfoide.

Teoria inflamatoare pare a fi confirmată de o altă observație, potrivit căreia macroglobulinemia ce se observă în legătură cu diferite afecțiuni inflamatoare. Această presupunere este susținută și de faptul experimental: injectând în vena cailor anumite suspensii bacteriene, anticorpii bacterieni reactivi care au apărut s-au legat de globuline uriașe cu o greutate moleculară mai mare de 1 milion (*Kabat*). Aceste seruri animale se comportă din punct de vedere biochimic și imunologic la fel ca serurile macroglobulinemice. Cele două teorii în legătură cu etiopatogenia acestei boli sînt puse în concordanță de observația potrivit căreia în stările patologice asociate macroglobulinemiei, apar semne iritative ale S.R.E. fie sub acțiune inflamatoare fie sub acțiune tumorală.

Cei mai mulți autori susțin că tulburarea sintezei proteinice se datorește unei leziuni enzimatice.

Corelația dintre proliferarea celulară și macroglobulinemie constituie de asemenea o problemă discutată. Majoritatea autorilor consideră totuși că atît în stările de sănătate cît și în cele de boală, celula limfo-reticulară constituie sursa macroglobulinelor, tot așa după cum celula plasmatică produce globulinele patologice în mielomeul multiplu.

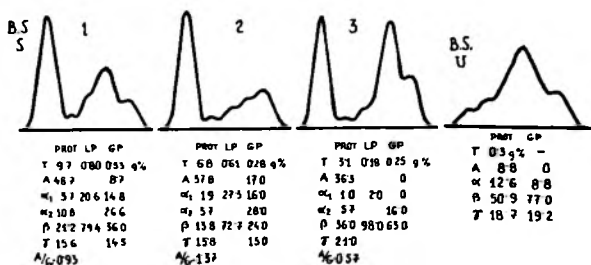


Fig. nr. 1. - Rezultatele examinării bolnavului B. S. înainte de tratament: S = ser, PROT = proteine, LP = lipoproteine, GP = glicoproteine, 1 = ser nativ, 2 = supernatant după precipitare la rece, 3 = precipitat dizolvat prin încălzire la 37°. U = urină.

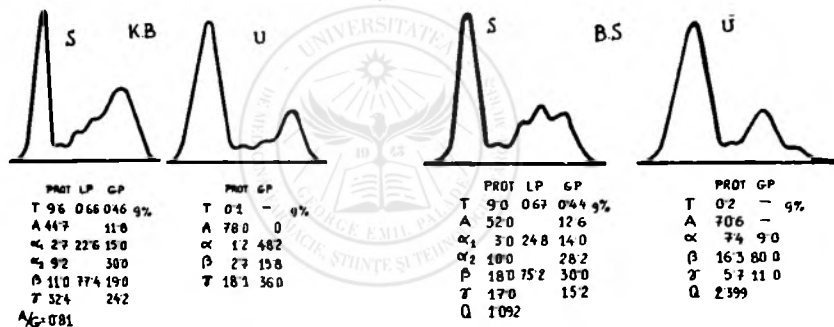


Fig. nr. 2. - Rezultatele examenului urinar al bolnavului K. B. înainte de tratament. S = ser, V = urină.

Fig. nr. 3. - Rezultatele examenului de control efectuat cu 2 luni mai târziu (bolnavul B. S.).

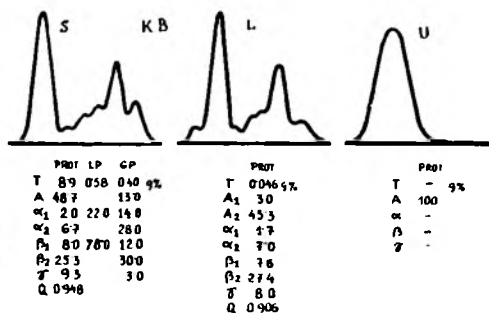


Fig. nr. 4. - Rezultatele examenului de control efectuat cu 2 luni mai târziu (bolnavul K. B.) (L = lichidul cerebrospinal).

În fond H. W. poate fi enumerată în categoria paraproteinemilor. *Waldenström* a înșirat această hiperglobulinemie idiopatică printre procesele hiperergice. El susține că purpura se produce sub acțiunea unui anumit factor extern (virus?) cînd în pereții capilarelor apar anticorpi endoteliali care lezează pereții vasculari.

În prezent macroglobulinemia primară este incurabilă. Prognosticul macroglobulinemiilor secundare depinde de boala de bază, aceasta fiind considerată în general ca un proces benign și reversibil. În combaterea anemiei tratamentul obișnuit cu fier, acid folic, vitamina B₁₂ și extract de ficat este ineficace. *Kanzow* a obținut rezultate favorabile în urma unor transfuzii de sînge repetate. Tratatamentul cu hormoni steroizi poate fi eficient într-o anumită măsură. Ținînd seama de faptul că bolnavii de macroglobulinemie sînt sensibili față de infecțiile secundare, în astfel de cazuri administrarea de antibiotice este necondiționat indicată. Unii autori cred că gama-globulinele sînt eficiente. În macroglobulinemiile asociate leucozei limfoide autorii francezi au aplicat cu succes substanțe antimetabolice. În purpura hiperglobulinemică *Hambrick* recomandă delta-cortizoni. Vitaminele C și PP sînt ineficace.

Sosit la redacție: 24 aprilie 1961.

Bibliografie:

1. ALBERT, L.: *Presse Méd.* (1960) 69, 26, 1014; 2. BLOCH, H. S. și colab.: *J. Lab. Clin. Med.* (1960) 56, 2, 212; 3. BOROVIČENY, GY. și colab.: *Orv. Hetilap* (1958) 99, 7, 237; 4. BÖTHNER, F. și colab.: (1960) 31, 5, 405; 5. BRAUNSTEINER, H. și colab.: *Klin. Wschr.* (1954) 32, 31/32, 722; 6. BRENNER, F.: *Orv. Hetilap* (1960) 101, 22, 774; 7. CAPUTO, A., APPELLA E.: *Arch. Biochem.* (1960) 87, 1, 149; 8. CATTAN, R. și colab.: *Le Sang* (1960) 31, 5, 455; 9. CHAPUIS, I. L.: *Presse Méd.* (1960), 68, 22, 837; 10. CSERMELY, F. și colab.: *Orv. Hetilap* (1960) 101, 25, 891; 11. DEBRAY J., LEMAIRE, A.: *Le Sang* (1960) 31, 5, 447; 12. DEUTSCH, H. F., MORTON, J. I.: *Biol. Chem* (1958) 231, 2, 1107; 13. DULCIN, M. S., LORIE, U. I.: *Clinicesc. Med.* (1958) 36, 7, 38; 14. DREYFUS, B., și colab.: *Le Sang* (1960) 31, 5, 387; 15. Editorial: *JAMA* (1960) 173, 7, 812; 16. Editorial: *JAMA* (1960) 174, 9, 1198; 17. FINE, J. W. și colab.: *Rev. d'Hematologie* (1959) 14, 1, 71; 18. GALEA, GH. și colab.: *Med. Int.* (1961) 13, 1, 149; 19. GARCIN, R. și colab.: *Le Sang* (1960) 31, 5, 441; 20. GRÖMER, H. D., KLAUS, F.: *Zschr. ges. inn. Med.* (1955) 10, 10, 491; 21. HARTMANN, L. și colab.: *Exp. Ann. Bioch. Med. Masson éd. Paris* (1957) 13—14; 22. HARTMANN, L. și colab.: *Le Sang* (1960) 31, 6, 491; 23. JAVORKOVSKI, L. I., SANDLER, H. P., SOLOVEI, D. A., PAEGLE, A. G.: *Terap. Arch.* (1961) 33, 1, 96; 24. JIM, R. T. S., STEINKAMP, R. C.: *J. Lab. Clin. Med.* (1960) 47, 4, 540; 25. JÜRGENS, J., GRÖMER, H. D.: *Klin. Wschr.* (1954) 32, 29/30, 703; 26. KANZOW, U.: *Klin. Wschr.* (1954) 32, 7/8, 154; 27. KERBY, G. P.: *J. Lab. Clin. Med.* (1956) 48, 4, 637; 28. KÜHN, A.: *Zschr. ges. inn. Med.* (1960) 15, 20, 977; 29. MENACHE, D.: *Le Sang* (1960) 31, 6, 529; 30. MICHON, P. și colab.: *Le Sang* (1960) 31, 5, 369; 31. MICHON, P. și colab.: *Le Sang* (1960) 31, 6, 555; 32. MORTON, J. I., DEUTSCH, H. F.: (1958) 231, 2, 1119; 33. OLIVIN, J. A.: *Clinicesc. Med.* (1960) 38, 7, 13; 34. OLMER, J. și colab.: *Le Sang* (1960) 31, 5, 415; 35. PAYSANT, P. și colab.: *Sem. Hop.* (1960) 36, 55, 3044; 36. PETRESCU, M. și colab.: *Med. Int.* (1956) 8, 2, 269; 37. RITZMANN, S. E.: *A.M.A. Arch. Int. Med.* (1960) 103, 939; 38. RIVA, G. și colab.: *Schw. Med. Wschr.* (1958) 88, 42, 1034; 42. SCHIERGE, M.: *Zschr. inn. Med.* (1960) 15, 17, 808; 43. SCHMENGLER, P. E.: *Klin. Wschr.* (1952) 30, 1/2, 30; 44. SCHULER, B.: în *Antweiler: Die quantitative Elektrophorese in der Medizin*, Springer Verl. (1957) 100—102; 45. SZABÓ, R.: *Orv. Hetilap* (1958) 99, 23, 794; 46. TEODORISCU, P. și colab.: *Med. Int.* (1958) 10, 7, 989; 47. VARGUES, R.: *Pathol. Biol.* (1960) 8, 5—6, 547; 48. WALDENSTRÖM, J.: în *Thannhauser's Lehrbuch des Stoffwechsels und des Stoffwechsels-krankheiten* Zöllner N. Ed. G. Thieme, (1957) 453—492; 49. WILSON, S. I. și colab.: *J. Lab. Clin. Med.* (1954) 44, 6, 953.