

ALFA-CHIMOTRIPSINA ÎN UNELE AFECȚIUNI GINECOLOGICE

C. Rădulescu, VI. Pețianu, E. Truță

Alfa-chimotripsina este unul din fermenții proteolitici naturali provenit din chimotripsinogenul pancreatic activat de tripsină. În funcție de modul activării chimotripsinogenului, sub acțiunea tripsinei iau naștere o serie de chimotripsine.

Alfa-chimotripsina provine din activarea lentă a chimotripsinogenului și a putut fi izolată în stare pură sub formă de cristale romboedrice, studiindu-i-se proprietățile fizico-chimice și biologice. Fermentul are o remarcabilă acțiune proteolitică, hidrolizând legăturile peptidice care conțin radicali aromatici la nivelul grupării carboxilice a acestora, avînd astfel o acțiune specifică pe substrat.

Fermentului i s-a mai descris acțiune dezmozolazică (Thomas), esterazică (Neurath), mucolitică (French și Benditt) și de activare a enzimelor fibrinolitice; pentru această ultimă acțiune s-a încercat folosirea lui în unele coagulopatii.

Alfa-chimotripsina acționează optim în mediu ușor alcalin (pH 8) dar inactivarea sa completă se produce abia la pH 3, ceea ce îi conferă o largă zonă de acțiune: inactivarea fermentului este reversibilă prin modificarea pH-ului mediului în care acționează.

Activitatea enzimei este inhibată specific de izopropil-flor-fosfatul, substanța care inhibă de asemenea tripsina și colinesteraza, fapt ce presupune că toate au aceeași grupare activă.

Cunoscîndu-se unele acțiuni terapeutice ale tripsinei, diverși autori au încercat utilizarea clinică a alfa-chimotripsinei în stări patologice variate. Astfel s-a constatat că acțiunea terapeutică cea mai remarcabilă, legată de acțiunea proteolitică a enzimei, este cea anti-inflamatoare.

O prezentare sintetică a acțiunilor terapeutice ale enzimei s-a făcut cu ocazia simpozionului asupra tripsinei și alfa-chimotripsinei de la Milano în aprilie 1959.

În ginecologie enzima a fost folosită de F. Ciulla, F. Destro, Gregorig, Ravina, Puig Y Poig, Bertrand și alții care comunică rezultate interesante în sterilitate, procese inflamatorii, pelvialgii, mastodinii etc.

Pe baza datelor din literatură, am încercat utilizarea alfa-chimotripsinei în unele afecțiuni ginecologice despre care există deja date asupra efectului favorabil al substanței, cit și în alte ginecopatii.

În clinica noastră am folosit alfa-chimotripsina în tratamentul a 48 bolnave internate în anul 1963, repartizate pe afecțiuni după cum urmează:

I. — Salpingo-ovarită macrolezională supurată (piosalpinx, pioovar)	10 cazuri.
II. — Salpingo-ovarită microlezională-acute și subacute	20 cazuri.
III. — Parametrită acută și cronică	6 cazuri.
IV. — Sterilitate	6 cazuri
V. — Distrofie chistică ovariană cu pelvialgie	3. cazuri
VI. — Mastodinie	2 cazuri
VII. — Hematom vulvar post traumatic	1 caz.

Salpingo-ovarite supurate macrolezionale

Din cele 10 cazuri de piosalpinxuri-pioovare, 2 au fost piosalpinxuri tbc., 4 cazuri prezentau reacții pelviperitoneale manifeste.

În toate cazurile am aplicat un tratament general, asociat tratamentului local.

Ca tratament general am folosit antibiotice în funcție de antibiogramă, iar în cazurile în care aceasta din urmă nu s-a putut face, însășiștările fiind sterile, un antibiotic cu sferă largă de acțiune, mai ales clorocid, la care am asociat gluco-corticoizi de tipul supercortilului (delta cortizon) în doze descrescînde începînd cu 25—30 mg și scăzînd cîte 5 mg la 3—5 zile. Alfa-chimotripsina am administrat-o intramuscular în doze zilnice timp de 10—15 zile 25 u. C.Hb.

Local, am făcut puncții pentru evacuarea colecției purulente, spălarea cavității cu soluții modificatoare alcalinizante și injectarea locală de antibiotice adecvate, hidrocortizon 25 mg și alfa-chimotripsină 25 u. la intervale de 3—5 zile, numărul administrărilor locale fiind de 3—5. În cele două cazuri de piosalpinx tbc. am folosit ca tratament general streptomycină i.m., sau hidrazidă per os și perfuzii cu P.A.S., iar local tratament cu streptomycină, alfa-chimotripsină și hidrocortizon după o prealabilă puncție evacuatoare și toaleta cavității supurate.

Tratamentul general a fost aplicat și urmărit în raport cu curba termică, leucograma, VSH, starea generală a bolnavei și evoluția locală a procesului inflamator. Evoluția acestor indici clinici și de laborator a fost următoarea:

1. Curba termică în toate cazurile a revenit în limite normale în 3—5 zile de la începerea tratamentului, fără oscilații febrile ulterioare.

2. VSH a scăzut progresiv ajungînd în 8—10 zile la jumătate din valoarea inițială. La 8 din cele 10 bolnave, valoarea VSH a ajuns în mai puțin de 3 săptămîni în limite normale. Scăderea VSH a fost mai lentă la cele 2 cazuri de piosalpinx tbc.

3. Leucograma prezenta o granulocitoză neutrofilă importantă, fiind în dez-acord cu VSH și starea generală și locală a bolnavelor revenind în limite normale abia după întreruperea tratamentului cu delta-cortizon, care este știut că produce granulocitoză neutrofilă. Interesant de remarcat este faptul că tratamentul local cu hidrocortizon și alfa-chimotripsină la bolnavele noastre cu piosalpinx tbc. a produs o inversare a elementelor leucograme, de la leucopenie cu limfocitoză, la leucocitoză cu neutrofilie și scăderea limfocitelor în limite normale.

4. Ameliorarea stării generale s-a produs în prima săptămîină de la internare, deseori după prima puncție. Apetitul a revenit repede la normal, fenomenele dure-roase locale au cedat în 4—5 zile. Această evoluție favorabilă în parte se datorește și corticoterapiei asociate.

5. Evoluția procesului inflamator local. După aplicarea schemei noastre de tratament, formațiunile tumorale inflamatorii anexiale, de mărimea unei „grape-fruit” sau unei portocale, regresează considerabil, ajungînd la mărimea unui police sau a unei nucii uscate. Duritatea pereților tumorali suferă o înmuiere progresivă paralelă cu reducerea de volum. Conținutul inițial puroi cremos, după a doua puncție devine mai fluid iar următoarele puncții prezintă un lichid puriform sau serocitrin. Culturile devin sterile începînd cu a doua puncție.

Sensibilitatea la examenul local scade mult, la sfîrșitul tratamentului mobilitatea uterului devine normală, iar în 6 din cele 10 cazuri revine chiar mobilitatea anexei bolnavei.

Prezentăm comparativ unul din cazurile noastre cu dg. de piosalpinx cu reacție pelvi-peritoneală tratat după schema menționată și un caz asemănător de piosalpinx tot cu reacție pelvi-peritoneală, la care tratamentul s-a făcut numai cu antibiotice și corticoterapie.

I. A. B. colectivistă de 34 ani, internată la 24 octombrie 1963 cu febră 39°, starea generală alterată, dureri în hipogastru și fosa iliacă dreaptă și metroragii moderate.

Din antecedente reținem că a avut prima menstruație la 13 ani, menstrele regulate 30/7 zile, flux moderat, nedureros.

Antecedente obstetricale: două nașteri normale și un avort spontan în luna a III-a în 1959.

Istoricul bolii actuale. După o amenoree de 6 săptămâni bolnava are pierderi de sînge prin vagin, inițial mai abundente, cu chiaguri, apoi mai reduse, însoțite de dureri în etajul inferior al abdomenului. După 7 zile apar: febră, cefalee, frisoane, anorexie și alterarea progresivă a stării generale, motive pentru care solicită internarea.

Examenul local: abdomen ușor destins, dureros difuz, spontan și la palpăre în etajul inferior.

Examen cu valve: col de multipară, congestionat, cu orificiul ext. întredeschis prin care se scurge sînge modificat în cantitate redusă.

Tact vaginal: ruptură veche mică de perineu. Col de multipară orientat posterior și spre stînga. Corpul uterin în A. V. F., ușor mărit de volum, consistență diminuată, sensibil la palpăre, greu delimitabil: la încercările de mobilizare se observă că este înțecat în dr. de o tumoare de mărimea unui „grape fruit”, de consistență crescută, care bombează prin fundul de sac vaginal lateral dr. și posterior. Anexa stîngă cit un police, dură, aderentă, sensibilă.

Examenul general pe aparate și sisteme furnizează relații normale. Tensiunea arterială 130/60 mm Hg, puls 102/1.

Exame de laborator:

Hemoleucograma: hematii 2.800.000, leucocite 16.500, Hgl. 51%. VSH.: 117—133—135. Reacția Galli-Mainini: negativă. Sumar de urină: albumină +, urobilinogen +, în sediment rare leucocite, rare hematii și celule epiteliale.

O puncție efectuată în tumoare recoltează 100 ml puroi cremos din care prin însămînțări se izolează streptococ viridans sensibil la clorocid, teramicină și streptomycină. Instituiem un tratament general și local după schema prezentată mai sus.

După 5 zile de la internare (3 zile de la administrarea tratamentului local) bolnava este afebrilă, starea generală mult îmbunătățită, apetitul revenit: după 7 zile VSH 26—56—95, leucograma 10.000. Continuăm tratamentul general și local, iar la două săptămîni de la internare tumoarea dreaptă este cit o mandarină, iar prin puncție extragem 40 ml lichid fluid, turbid, steril la însămînțări. După încă o săptămînă tumoarea anexială este cit o nucă verde, VSH 3—9—16 leucograma 8.400.

După 24 zile de internare, bolnava părăsește clinica cu anexa dr. de mărimea 4/2 cm, dură, aderentă de pereții escavației pelvine, nedureroasă. Uterul este mobil, iar zona anexială stg. normală.

Bolnava este revăzută după 2 săptămîni și apoi după 2 luni: starea locală este aceeași, nu are nici un fel de acuze reluîndu-și activitatea.

II. Caz comparativ:

H. M. internată la 12 VIII 1963 pentru: dureri în etajul inferior al abdomenului, metroragii, febră 38°, anorexie, vărsături, stare generală alterată.

Antecedente personale: menarha la 14 ani, cicluri regulate 25/4 zile, flux moderat nedureros.

Antecedente obstetricale: o naștere normală, 3 avorturi provocate.

Istoric: cu 3 săptămîni înainte de internare bolnava face un avort la cerere pentru o sarcină în luna III-a. După curetaj are mici pierderi de sînge însoțite de dureri abdominale și febră pentru care consultă un medic care îi recomandă tratament cu antibiotice, analgezice, stiptice.

La data de 12 VIII 1963 starea bolnavei se agrevează brusc, motiv pentru care este internată.

Examen general: palidă, febrilă, cu starea generală alterată, tensiunea arterială 120/70 mm Hg., puls 104/1.

Examen local: abdomen ușor meteorizat dureros spontan și la palpăre în etajul inferior cu ușoară apărare locală.

Ex. cu valve: col de multipară, congestionat cu orificiul ext. întredeschis prin care se scurge sînge modificat în cantitate mică.

Tact vaginal: organe genitale ext. normale, col de multipară în axul vaginului. Corpul uterin greu delimitabil, ușor mărit de volum, înglobat într-o tumoare

cît un „grape fruit“, cu pereții groși care ocupă zona anexială stg. și parțial Douglasul. Anexa dr. cît o mandarină.

Examen de laborator:

Hemoleucograma: hematii 3.800.000, leucocite 15.000, VSH 60—75—95.

Sumar de urină: albumină +, în sediment rare leucocite și celule epiteliale.

Puncția tumorii: extragem 90 ml puroi gros, cremos, verzui.

Diag.: piosalpinx stg. cu reacție pelvipерitoneală post-abortum.

Se instituie un tratament general cu antibiotice după datele antibiogrammei supercortil 25 mg pe zi, vitamine.

Se fac 5 puncții evacuatoare succesive, la interval de 4—5 zile și spălarea cavității purulente după care se introduc local antibiotice și hidrocortizon 25 mg.

Evoluția cazului: curba termică după o evoluție favorabilă de 6 zile prezintă ascensiuni succesive la intervale de 5—7 zile cu durată de 7—10 zile avînd caracter supurativ timp de 34 de zile. VSH după 8 zile este 52—100—120, leucograma 23.000.

A 24-a zi de la internare se efectuează o colpotomie posterioară cu drenaj.

Durata de spitalizare a bolnavei 41 zile. La ieșire, la examenul local, uterul este fixat în poziție intermediară, iar tumoarea anexială este cît o portocală, cu pereți groși și sensibilitate moderată. VSH 8—27—65, leucocite 9.000. Bolnava primește concediu prelungit, și revăzută după 3 săptămîni, în care a urmat tratament ambulator, se constată o stare locală identică pentru care i se recomandă operația.

În clinica ginecologică din Tg.-Mureș s-au folosit în tratamentul proceselor macro-lezionale supurative genitale tratamente mai ales conservatorii, intervenția chirurgicală la cald nefiind conduita obișnuită.

Prezentăm comparativ unii indici de eficiență ai schemelor de tratament conservator folosit în clinică pe loturi comparative de 10 bolnave.

	Media spitalizării	V.S.H.		Scăderea temp în limite normale	Evoluție locală favorabilă	Recidive în 6 luni
		1,2 val. inițială.	Revenire la normal			
1. Antibiotice, tratament general + puncții evacuatoare sau colpotomie fără trat. local cu antibiotice.	36—5 zile	21—31 zile	peste 40 zile	Recidive. Nu se poate aprecia	+ sau ±	40%
2. Antibiotice, tratament general și puncții + antibiotice local.	27,3	19	28—30	14 zile	+	25%
3. Antibiotice tratament general + corticoterapie și local.	24,5	14,5	23	7	+++	20%
4. Antibiotice + alfa-chimo-tripsină tratament general și local.	19,2	9	18—21	5	+++	0

Deși în literatură (Ciulla) există date ce par a arăta, că tratamentul general cu alfa-chimotripsină aplicat în afecțiuni supurative genitale închistate este puțin eficace, datorită existenței peretilor groși, căptușiți cu membrană piogenă și vascularizație deficitară, prin aplicarea locală a enzimelor se poate înlătura acest neajuns.

Tratamentul general și local cu antibiotice și corticoizi dă rezultate favorabile, însă după sistarea lui am observat frecvente recidive. De asemea reducerea locală a tumorii inflamatoare este mai lentă și incompletă ca și sterilizarea bacteriologică.

Tratamentul general cu antibiotice și cel local cu puncții sau colpotomie a fost favorabil numai când focarul supurativ a fost unilocular și drenajul posibil.

La bolnavele noastre tratate cu chimotripsină ne-a impresionat faptul că acestea au putut să-și reia activitatea în câmpul muncii imediat după externare, sau la scurt interval și nici o bolnavă nu s-a reinternat pentru recidive sau fenomene dureroase pelvine.

Anexite acute și subacute micro-lezionale

Am administrat tratament general și local cu alfa-chimotripsină, antibiotice și corticoizi (sau numai local) la un număr de 20 bolnave internate în clinică dintre care 6 cu reactivări ale unor procese inflamatoare anexiale cronice.

În procesele anexiale acute, cu împăstare locală sau fără a se putea decela formațiuni delimitabile, tratamentul după schema noastră a dus repede la vindecarea clinică a bolnavelor, media de spitalizare fiind de 12,2 zile. Febra a scăzut, în general în a 3-a zi de tratament iar fenomenele dureroase locale au dispărut la 3—4 zile de la prima infiltrație.

VSH a revenit în limite normale, în medie după 2 săptămîni.

La anexitele cronice reactivate, cu anexe palpabile, fenomenele dureroase locale au cedat la fel de repede, însă modificările anatomice locale au fost mai puțin influențate.

Două bolnave au fost reinternate în clinică pentru recidive la 3 și respectiv 5 săptămîni de la terminarea tratamentului inițial și au fost tratate identic.

Parametrite acute și cronice

Din cele 6 cazuri de parametrite 3 au fost acute, dintre care 1 după o histerotomie vaginală anterioară, pentru evacuarea unei sarcini de 4 luni, iar alta a fost o celulită pelvină difuză în urma unui flegmon urinos, provocat de o fistulă ureterală prin necroză după operație Wertheim; celelalte au fost parametrite cronice scleroase cu pelvialgii.

În parametrițele acute în faza de infiltrație, tratamentul general și în special cel local cu alfa-chimotripsină a dus repede la rezoluția procesului inflamator cu dispariția semnelor generale și locale. Revăzute la interval de 2—3 săptămîni de la externare, bolnavele aveau parametre suplă. La bolnava cu infiltrat urinos, după instituirea unui drenaj vaginal, tratamentul a dus repede la dispariția fenomenelor generale toxi-infecțioase, iar infiltratul local s-a redus considerabil după 3 săptămîni.

În parametrițele cronice scleroase 3—5 infiltrații locale cu alfa-chimotripsină au dus la scăderea sau la dispariția durerii însă duritatea parametrului a fost puțin modificată.

Sterilitate

Din lotul nostru au făcut parte și 6 bolnave cu sterilitate secundară datînd între 3—10 ani. Unei bolnave cu perimetro-anexită cronică și obstrucție tubară bilaterală i s-a efectuat o implantare ampulo-tubară în uter pe tutore de polietilen și anexectomie contralaterală pentru o anexă compromisă funcțional. Prin tubul de polietilen s-a instilat hidrocortizon 25 mg. și chimotripsină 25 u.; după a doua instilare bolnava a prezentat o balonare importantă cu reacție pelvipitoneală

decelabilă la tact, care a persistat 3 săptămîni dar fără manifestări generale infecțioase. Histerosalpingografia (HSG) de control efectuată după 6 luni a arătat obstrucția porțiunii tubare implantate. Unei alte bolnave cu obstrucție bilaterală tubară la nivelul pavilionului i s-au efectuat instilații utero-tubare cu alfa-chimotripsină și hidrocortizon fără a se obține dezobstrucția. Bolnava a fost operată în iulie 1963 efectuîndu-se o neosalpingostomie stg. și implantare ampulo-uterină dr. Postoperator, tratament cu chimotripsină 10 zile cîte 25 u. H.S.G. de control la 6 luni arată că permeabilitatea tubară stg. se menține.

Unei alte bolnave internate cu diagnostic de sterilitate secundară (5 ani), anexită reziduală bilaterală reactivată, i s-a efectuat în iulie 1963 tratament după schema noastră. După externare, i se fac 3 instilații utero-tubare cu chimotripsină și hidrocortizon la 4—5 zile interval, după care i se recomandă tratament balnear. În septembrie 1963 se reinternează cu suspiciune de sarcină ectopică, diagnostic confirmat operator.

Celelalte 3 bolnave tratate cu instilații utero-tubare, pentru obstrucții tubare, după aceeași schemă și după H.S.G. de control au rămas cu trompele obstruate.

Din cazurile prezentate rezultă că am avut două succese parțiale. Experiența noastră este modestă în ceea ce privește alfa-chimotripsina în obstrucțiile tubare, iar cazurile noastre nu sînt superpozabile celor descrise de Puig Y Poig, Louros și Kaskarelis, Cusi și Urghell (citați de Bertrand).

Credem totuși că rezultatele obținute de aceștia par prea seducătoare.

Distrofii chistice ovariene cu pelvialgii

Am folosit puncții evacuatoare și infiltrații locale cu alfa-chimotripsină în distrofiile chistice cu pelvialgii pe ovare restante (3 cazuri). Tratamentul nu ne-a dat satisfacție atît în ceea ce privește fenomenele dureroase cît și modificările locale favorabile.

Mastodinii

În două cazuri de mastodinie am folosit administrarea locală și generală a alfa-chimotripsinei obținînd ameliorări importante ale fenomenelor dureroase, dar într-un caz s-a produs recidivă după 6 săptămîni.

Hematom vulvar post-traumatic

Leziunea fiind deja constituită la internare nu a fost influențată favorabil de tratamentul local cu alfa-chimotripsină.

Sosit la redacție: 12 martie 1961.

Bibliografie

1. CIULLA: Simpozion sur la tripsine et la chymotripsyne Milan (1959),
2. DESTRO: Simposion sur la tripsine et la chymotripsine, Milan (1959);
3. MONTETE: La Presse Medicale (1959) t 66, 1034;
4. RAVINA: La Presse Medicale (1959) t 67, 1882;
5. F. SORU: Biochimie vol. 1;
6. B. E. ALBRIGHT M. D.: Use of Anti-inflammatory Enzymes in 889 Episiotomy Patients pag. 1299—1301;
7. BERTRAND (Reins) Utilisation en Gynécologie d'une nouvelle enzyme antiinflammatoire: l'alphachymotrypsine. Ginec. et. Obstetrique Tom. 61 nr. 2, (1962), 263;
8. KOVÁCS TIBOR: Trypsin alkalmazása méhfüggelék és méhkörüli kötőszövet gyulladásaiban, Magyar Nőorvosok Lapja Nr. 1. (1964).