

OBSERVAȚII ÎN LEGĂTURĂ CU PURPURA IVITĂ ÎN CURSUL TRATAMENTULUI HIDRAZIDIC AL COPIILOR TUBERCULOȘI*

dr. A. Grépaty, dr. A. Nagy

Modificări hematologice atribuite hidrazidei s-au semnalat încă din perioada inițială a aplicării acestui medicament, ca: anemia, leucopenia, limfopenia, agranulocitoza, trombopenia, sau asocierea acestora, și o tendință mărită la sîngerare care, după *Heilmeyer* (11), se manifestă prin menstruație prelungită și hemoptizie, iar după *Jullien* și *Gérard* (5) prin hemoptizie, dar au fost menționate și hemoragii renale și cutanate (purpura). Raportul publicat în anul 1953 de *American Trudeau Society* (1) amintește de purpură ca de o manifestare a toxicității hidrazidei.

Unii autori, ca *Gehrt* (9), *Hansen* (10), *Jeune* și colab. (14), *Libero* și *Forti* (21), *Urbanek* (29), *Wiese* (32) au observat purpură trombocitopenică, iar alții ca *Duncan* (5), *Gernez-Rieux* și colab. (8), *Kröber* (18), *Lévi-Valensi* (20), *Miguères* (23), *Piéchand* și colab. (25), *Pohánka* (26), *Walther* și *Winter* (30), descriu cazuri de purpură fără trombocitopenie, sau nu amintesc de numărul plăcuțelor sangvine ca *Lesobre* și colab. (19). *Anastasatu* (2) în cunoscuta sa monografie, referindu-se la alți autori, amintește de purpură printre efectele nedorite ale hidrazidei (HIN). După *Dumitrescu* și colab. (4) în cursul tratamentului cu HIN poate să apară o purpură trombocitopenică.

Patogeneza tendinței mărite la sîngerare, din cursul tratamentului cu HIN, este controversată. *Fickel* (7) acuză o lezare generală a capilarelor sau o tulburare a formării protrombinei. *Radenbach* (27) a pus în evidență scăderea nivelului protrombinei, prelungirea timpului de sîngerare și creșterea permeabilității capilare la bolnavii tratați cu HIN. *Krasser* (17) nu recunoaște efectul capilaro-nociv al hidrazidei și atribuie tendința crescută la sîngerare trombocitopeniei cauzate de tratament. În schimb *Schatch* (28) susține că hidrazida în doze de 10 mg/kg mărește permeabilitatea capilară deja în prima săptămînă a tratamentului, ceea ce după *Walther* și *Winter* (30) se și poate pune în evidență în 24% a cazurilor, cu toate că hemoragiile (purpură, hemoragia renală microscopică, hemoptizia etc.) se observă numai într-o mică fracțiune a acestora. După cercetările lui *Merk* și *Weinreich* (22) tratamentul cu HIN nu influențează nici timpul protrombinic, nici trombeostograma, dar scade rezistența capilarelor.

Kludke și *Schöldgen* (16) au găsit cu ajutorul capilaroscopului la bolnavii ameliorați sub tratamentul cu HIN o înmulțire a capilarelor și o accelerare a circulației sangvine. *Berblinger* (3), *Hein* și *Stecher* (12), *Hein* și *Stefani* (13), *Pana* și colab. (24) au pus în evidență în examinările lor histopatologice leziunea capilarelor: în jurul leziunilor tbc. pulmonare găsind o întumescență a pereților capilari, desființarea structurii normale a capilarelor, hemoragii în pereții acestora și în jurul lor. Aceste modificări sînt atribuite de acești autori hidrazidei.

Rolul factorilor infecțioși-toxici, alergici și medicamentoși este bine cunoscut atît în declanșarea purperei vasculare, cît și în celei trombocitopenice. Este verosimil că situația este aceeași și în cazul purperei ivite în cursul tratamentului cu HIN. *Kröbler* (18) consideră că este important de precizat dacă tendința la sînge-

* Comunicare prezentată la șed. din 7 III 1968 a U.S.S.M Tirgu Mureş, secția de pediatrie.

rare din cursul tratamentului cu HIN se datorește numai nocivității medicamentului sau interacțiunii dintre procesul tbc și medicament. *Radenbach* (27) presupune că sub efectul hidrazidei organismul descompune numeroși bacili, din care, eliberându-se o cantitate considerabilă de substanțe tuberculinoide se declanșează o reacție tuberculo-toxică exagerată, avînd ca urmare lezarea capilarelor. După *Merk* și *Weinreich* (22) nu poate fi vorba numai de un efect toxic, care se ivește de obicei la începutul tratamentului, lezarea capilarelor fiind observată și la bolnavii tratați timp îndelungat cu HIN și al căror proces tuberculos a fost deja stabilizat. După acești autori, HIN mărește permeabilitatea capilarelor. Acest efect poate fi și consecința unei reacții alergice, cu atît mai mult că, *Favez* și colab. (6) au izbit să pună în evidență în sîngele bolnavilor tratați anticorpi antihidrazidici, iar *Gernez-Rieux* și colab. (8) au găsit la bolnavii lor cu purpură atribuită acestui medicament o intradermoreacție pozitivă la HIN.

Din punctul de vedere al afectării capilarelor nu se poate neglija efectul unor medicamente (chinina, fenacetina, aspirina, barbituratele) sau o altor substanțe (de ex. alcoolul) administrate pe parcurs, care pot fi factori declanșanți. Bolnavul lui *Wiese* (32) a luat barbiturate, iar în cazul bolnavului lui *Kröber* (18) hemoragiile cutanate s-au ivit după un abuz de alcool.

După cum a arătat *Weichsel* (31) efectul capilaro-nociv al hidrazidei depinde de doza și de dozarea medicamentului. Din această cauză *Kröber* (18) crede că efectul tuberculo-toxic alergic vaso-nociv al medicamentului se poate preveni prin instituirea treptată a dozei terapeutice. *Merk* și *Weinreich* (22) au constatat că PAS și Tb₁ asociate cu HIN a diminuat, iar rutinul a prevenit lezarea capilară.

Wissler (33) arată că la copii purpura atribuibilă hidrazidei este rară. În literatura cercetată de noi numai publicațiile lui *Libero* și *Forti* (21), *Jeune* și colab. (14) se referă la copii.

Dintre cei 1480 de copii tratați cu HIN, în secția tbc a Clinicii de pediatrie din Tîrgu Mureș, în 6 cazuri (0.4%) am observat o purpură care poate fi atribuită acestui medicament. Deoarece în literatura noastră nu am găsit nici un caz descris, credem că publicarea observațiilor noastre prezintă un interes.

Datele mai importante ale bolnavilor noștri sînt cuprinse în tabelul alăturat.

Tabelul arată că doi dintre bolnavii noștri au fost sugari, unul de 2 1/2 ani, iar restul mai vîrstnici. Cu toții au prezentat o tuberculoză pulmonară primară, la care în cazul bolnavului nr. 1 s-a asociat o meningită tbc., în cazul bolnavului nr. 3 o pleurezic chiloasă, iar în cazul bolnavului nr. 5 boala Langdon-Down. În afară de HIN și streptomycină doi din ei, nr. 3 și nr. 6 au primit și PAS. HIN a fost administrată în doze de 10 mg/kg corp. Sugarii au mai primit și vitamina C și B₁, iar ceilalți preparate de polivitamină.

Purpura cea mai precoce a apărut în ziua a 51-a și cea mai tardivă în ziua a 233-a a tratamentului cu HIN. La data ivirii purperei în toate cazurile, procesul pulmonar era pe cale de ameliorare, iar meningita bolnavului nr. 1 era considerată vindecată. Cu excepția bolnavului nr. 4 hemoragiile cutanate s-au prezentat sub aspectul clinic al purperei anafilactoide. Hemoragiile bolnavului nr. 4 — sugar de 5 luni — s-au localizat numai pe față, amintind aspectul purperei în cocardă al lui *Seidlmeyer*. În cazul bolnavului nr. 6 pe lingă petesii s-au format și sufuziuni de mărimea unei palme de sugar în regiunea inferioară a gîmbei (vezi figura). Reacția *Greegeresen* pozitivă la cei doi sugari a pledat și pentru o hemoragie intestinală ocultă, iar bolnavul nr. 1 a avut și o hematurie microscopică.

A. GREPALY, A. NAGY: OBSERVAȚII ÎN LEGĂTURĂ CU PURPURA IVITA
ÎN CURSUL TRATAMENTULUI HIDRAZIDIC AL COPILOR TUBERCULOȘI



Fig. nr. 1

Fig. nr. 2

Nr. crt.	Numele, vîrsta sexul, anul în- ternării	Diagnostic	Tratament	Ziua apariției purperei	Timpul de sîngerare	Timpul de coagulare	Timpul de protrombină	Numărul de trombocite	Rumpel-Leed	Eozinofilia %	Alte mani- festări patologice	Proba de provocare terapeutică	Observații
1.	P. I. băiat 10 ani 1956	Adenopa- tie hil., Meningită T B C.	HIN, Str., Polivita- mine	233	2'45"	7'35"	1	68.000	poz.	12	Hematurie microscop- ică	Recidiva purperei, glom. ne- frită, hidro- torace, ascită, edeme	S-a renunțat la continua- rea trata- mentului cu HIN
2.	K. Gy. fată 3 ani 1960	Adenopa- tie hil., Epitbc.	HIN, Str., PAS, Poli- vitamine	51	3'	5'30"	—	600.000	—	2	—	neg.	S-a conti- nuat trata- mentul cu HIN
3.	B. M. băiat, 2 1/2 ani 1961	Adenopa- tie hil., Pleurezie chiloasă	HIN, Str., Polivita- mine	94	4'20"	5'30"	20	1.522.000	—	6	—	neg.	S-a conti- nuat trata- mentul cu HIN
4.	V. M. fată 5 luni 1967	Adenopa- tie hil., Epitbc.	HIN, Str., Vit. C + B ₁	105	3'	7'15"	20	378.000	neg	14	Hemoragie intestinală oculă	Recidiva hemoragiei intestinale oculte	S-a renunțat la continua- rea trata- mentului cu HIN
5.	B. A. fată 8 luni 1967	Adenopa- tie hil., B. Lang- don-Down	HIN, Str., Vit. C + B ₁	90	6'	7'	18	340.000	poz.	1	Hemoragie intestinală oculă	Recidiva purperei	S-a renunțat la continua- rea trata- mentului cu HIN
6.	M. I. băiat 6 ani 1968	Adenopa- tie hil., Epitbc.	HIN, Str., PAS, Poli- vitamine	85	5'30"	4'	18	344.000	poz.	17	—	neg.	S-a conti- nuat trata- mentul cu HIN

În două cazuri (nr. 3 și 6) numai timpul de sîngerare, în două (nr. 1 și 4) numai timpul de coagulare, iar într-unul (nr. 5) atît timpul de sîngerare, cît și cel de coagulare a fost prelunțit. Timpul de protrombină a fost determinat în 4 cazuri și găsit normal. Unul din bolnavi (nr. 1) a avut 68.000 de trombocite, la acesta am găsit și cel mai lung timp de coagulare (7'35"). Bolnavul nr. 3 a avut peste un milion și jumătate de trombocite. În toate celelalte cazuri numărul plăcuțelor sangvine a fost normal. Semnul lui Rumpell-Leed cercetat în patru din cazuri (nr. 1, 4, 5 și 6) a fost pozitiv în trei (1, 5 și 6), negativ într-unul (nr. 4).

După cum reiese și din tabel, rezultatele examinărilor hematologice și de laborator, cu excepția cazului nr. 2, sînt discordante. Relevăm, ca exemplu, cazul celor doi bolnavi la care numărul trombocitelor nu era normal. Singurul nostru bolnav cu trombocitopenie (nr. 1) a avut un timp de coagulare prelunțit și un timp de sîngerare normal: la bolnavul nr. 3 cu toate că a avut peste un milion și jumătate de trombocite timpul de sîngerare a fost prelunțit.

Mai mulți autori ca Fickel (7), Kröber (18), Merk și Weinreich (22), Schlicht (28), Walther și Winter (30) explică prelungirea timpului de sîngerare prin efectul capilaro-toxic al hidrazidei, Krasser (18) acuză efectul trombocitopenizant al medicamentului dar, presupune și o tulburare de coagulare. În toate aceste cazuri pot interveni efecte toxice directe, procese alergice, dar trebuie ținut cont și de efecte mai complexe.

Din cazurile noastre nu putem trage concluzii sigure relativ la patogeniza purperei, care apare în cursul tratamentului cu HIN, dar nu putem să nu relevăm că bolnavul nostru nr. 1 a avut o eozinofilie de 12%, iar la proba terapeutică a răspuns cu recidiva purperei; o eozinofilie de 15% am găsit și la bolnavul nr. 4 și atît acesta, cît și cel de la nr. 5 au făcut după readministrarea medicamentului o recidivă a purperei. Timpul de coagulare al acestor trei bolnavi a atins 7 minute, iar la doi din ei a fost chiar și mai lung. Dacă eozinofilia acestor bolnavi (nici unul n-a avut ouă de paraziți în scaun) și recidiva purperei după readministrarea medicamentului le considerăm drept semne de alergizare, trebuie să presupunem originea alergică a tendinței mărite de sîngerare a acestor bolnavi. În schimb bolnavul nr. 6, care a avut o eozinofilie de 17%, n-a făcut recidiva purperei. La trei din bolnavii noștri — nr. 2, 3 și 6 — proba terapeutică a rămas negativă. Dintre aceștia, doi (nr. 3 și 6) au avut un timp de sîngerare prelunțit, cu toate că numărul plăcuțelor lor sanguine a fost normal.

Pe baza acestor constatări credem posibil ca în patogeniza unor cazuri de purpură ivite în cursul tratamentului cu HIN să intervină și factori alergici, care provoacă o vasculopatie, o trombopenie sau o tulburare de coagulare. E evident că nu se poate exclude cu siguranță dacă purpura anafilactoidă care la copii este atît de frecventă, nu s-ar fi putut ivi și fără tratamentul cu HIN. Nu se poate exclude coincidența în cazurile nr. 2, 3 și 6 care, la reînceperea tratamentului n-au făcut recidiva purperei. Contra patomecanismului alergic se poate invoca „timpul de sensibilizare” prelunțit care este neobișnuit în purpura anafilactoidă. Nu trebuie pierdut din vedere nici faptul că, prin diferite infecții „banale” mediul spitalicesc de asemenea a putut avea eventual un rol patogenic, cu toate că, relativ la acest fapt nu avem date.

La ivirea purperei gîndindu-ne la un efect nociv al hidrazidei am intrerupt administrarea acestui medicament. Tuturor bolnavilor le-am administrat vitamina C, K și Cortizon. În decurs de 10—30 zile hemoragiile cutanate au dispărut fără urme. După o pauză de încă 10—52 zile am reînceput administrarea medicamentului în doze crescînde. La unul din bolnavii noștri (nr. 1) purpura a recidivat im-

diat sub o formă cu mult mai gravă ca anterior, asociindu-i-se o glomerulo-nefrită acută cu edeme generalizate, hidrotorace și ascită. Bolnavul nr. 4 a răspuns cu o hemoragie intestinală ocultă, iar cel de la nr. 5 cu recidiva purperei la încercarea de reintroducere a tratamentului cu HIN. Ceilalți bolnavi au suportat bine reînstituirea tratamentului, merită să fie notat că numai acei bolnavi au răspuns la proba terapeutică cu recidiva purperei, al căror timp de coagulare a atins sau a întrecut 7 minute.

Concluzii

1. La copii purpura, care apare ca efect nociv al hidrazido-terapiei, nu este excepțional de rară.

2. În declanșarea unor hemoragii, care clinic se manifestă sub aspectul purperei anafilactoide, patomecanismul alergic e verosimil.

3. Discrepanța dintre tabloul clinic și a rezultatelor examinărilor hematologice și de laborator denotă că patomecanismul tendinței la sîngerare din cursul tratamentului cu HIN este diferit

4. Tratamentul hidrazidic întrerupt din cauza tendinței la sîngerare, poate fi reînceput cu precauție, după un timp mai lung sau mai scurt ridicînd treptat doza. În caz de recidivă a hemoragiilor (cutanate sau alte hemoragii, chiar oculute) tratamentul hidrazidic trebuie abandonat definitiv.

Sosit la redacție: 26 mai 1969.

Bibliografie

1. American Trudeau Society: Amer. Rev. Tuberc. (1963), 68, 302; 2. ANASTASATU C.: Chimioterapia și chimioprofilaxia tuberculozei București, Ed. Medicală 1964; 3. BERBLINGER cit. Schaich; 4. DUMITRESCU N., KAUFFMAN S., MIȚA N.: Tuberculostatice românești, București, Ed. Min. Petr. și Chim., f. a.; 5. DUNCAN ST.: Amer. Rev. Resp. Dis. (1964), 83, 103; 6. FAVEZ M. G.: Sem. Hôp. Paris (1967), 43, 820; 7. FICHEL cit. Kröber; 8. GERNEZ-RIEUX Ch., CLAY A., GONDEMAND M., TOURNIER P. Press. Méd. (1954), 62, 842; 9. GEHRT cit. Kröber; 10. HANSEN J. E.: Amer. Rev. Resp. Dis. (1964), 83, 744; 11. HEILMEYER cit. Hein și Stecher; 12. HEIN J., STECHER W.: Z. Tbk (1952), 101, 83; 13. HEIN J., STEFANI H.: Z. Tbk (1952), 101, 180; 14. JEUNE M. D., DÉCHAVAUNNE D., VIATEL M., BALLY E. cit. Wissler; 15. JULIEN W., GÉRARD J.: Rev. tbc. Paris. (1953), 17, 124; 16. KLUDKE W., SCHÖLDGEN K. H.: Tbk arzt. (1955), 9, 272; 17. KRASSER cit. Kröber; 18. KRÖBER K. H.: Tbk arzt. (1955), 9, 394; 19. LESOBRE R., FIESSINGER C., LARDY B.: Rev. tbc. Paris (1967), 31, 319; 20. LÉVI-VALENSI A., MOLINA CL.: Sem. Hôp. Paris (1954), 30, 191; 21. LIBERO și FORTI cit. Wissler; 22. MERK R., WEINREICH J.: Klin. Wschr. (1954), 32, 212; 23. MIGUERE N. J.: Sem Hôp. Paris (1967), 43, 820; 24. PANA C., BELLI N., PARELLI A.: cit. JULIEN și GÉRARD; 25. PIÉCHAND F., FESSIER R., NAPPÉE J., LABROUSSE P.: cit. KRÖBER; 26. POHANKA P. cit. Lesobre și colab.; 27. RADENBACH P.: cit. Lesobre și colab.; 28. SCHAICH W.: Die Nebenwirkungen der Tuberculostatika, Erg. ges. Tbk. forsch. (1956), 13, 109; 29. URBANEK F.: Roshl. Tuberk. (1961), 21, 139 Ref. Amer. Rev. Resp. Dis. (1963), 86, 319; 30. WALTHER și WINTER cit. Kröber; 31. WEICHSEL cit. Kröber; 32. WIESE cit. Kröber; 33. WISSLER H.: Die Nebenwirkungen der Tuberculostatika beim Kinde. Klinik und Therapie der Nebenwirkungen, Kuemmerle H. P. Thieme Verlag, Stuttgart, 1960, 1093.