

Clinica de pneumoftiziologie din Tirgu Mureş (cond.: prof. Z. Barbu, doctor-docent, medic emerit, membru corespondent al Academiei de ştiinţe medicale)

## ANTICORPII ANTIPLĂMIN ÎN PERIOADA INCIPIENTĂ A UNOR AFECŢIUNI PULMONARE CRONICE

dr. Z. Barbu, dr. Şt. Szabó, dr. Ecaterina Lukács, dr. Eugenia Barbu,  
dr. C. Adorján, Maria Alexa

Există în literatura de specialitate date ce atestă autoantigenicitatea ţesutului pulmonar alterat. Ele se întemeiază atât pe date experimentale, cit şi pe fapte clinice. Astfel: *Hennes* şi colab. (11) precum şi *Racoveanu* şi colab. (14) au pus în evidenţă anticorpi antiplămin la bolnavii cu emfizem pulmonar, iar *Dinu* şi colab. (6, 7) la cei cu astm bronşic.

*Vigliani* şi *Pernis* (22), *Clays* şi *Quinot* (4), *Evquem* şi *Guyotjeannin* (8) precum şi *Kálmán* (12, 13), *Dinu*, *Roth* (6, 7) şi noi înşine (1, 2) am pus în evidenţă astfel de anticorpi la bolnavii cu diferite grade de silicoză.

Proteinele serice şi tisulare, denaturate cu acid silicic, dobândesc proprietăţi imunologice noi. Se poate presupune, că acestea joacă rolul de autoantigen specific în patogenia silicozei (16, 17, 18, 19, 20). Mai nou am reuşit să dovedim că anticorpii antiplămin apar şi la persoanele expuse prafului silicogen, dar încă sănătoase şi anume în mai mult de jumătate din cazuri. Urmărind câţiva ani aceste persoane sănătoase cu un titru ridicat de anticorpi antiplămin am constatat că mulţi din ei au devenit silicotici. Se presupune că aceste modificări pot indica

procese fiziopatologice legate de apariția ulterioară a silicozei, cu semnificație atit în ceea ce privește înclinarea spre această boală, cit și diagnosticul ei precoce (2).

Știind că bisinoza este o boală pulmonară cu numeroase implicații alergologice și imunologice, am crezut că ar fi utilă cercetarea autoanticorpilor antiplămîn și la bolnavii de bisinoză, respectiv la persoanele expuse prafului bisinogen.

#### Material și metodă

Cercetările le-am executat pe un număr de 386 de persoane, dintre care 101 martori presupuși sănătoși; 89 mineri expuși prafului silicogen, dar încă fără nici o urmă de silicoză decelabilă clinic, radiologic sau funcțional; 130 de mineri cu diferite grade de silicoză: 11 muncitori expuși prafului bisinogen, dar fără nici o urmă clinică, radiologică sau bronhocitologică de bisinoză; 18 suferinzi de bisinoză confirmată și 37 suferinzi de tuberculoză pulmonară cronică.

Punerea în evidență a anticorpilor antiplămîn s-a realizat prin reacția de fixare a complementului (R.F.C.). S-a utilizat ca antigen un extras salin de plămîn uman cu un conținut proteinic de 0,8—1,0 %. Un volum de 0,05 ml diluție de antiser a fost incubat cu 0,025 ml extras tisular, respectiv ser antigenic și două unități hemolitice de complement de cobai cuprinse în 0,025 ml, timp de 2 ore la 4 °C, apoi una oră la 38 °C. S-a adăugat 0,025 ml ser hemolitic conținind pe ml cîte 8 unități hemolitice de hemolizină și 2,5 % eritrocite de oaie. La titrare s-a folosit microtitratorul lui Takácsy. Drept titru s-a considerat diluția cea mai mare de antiser, care nu a arătat hemoliză. În prelucrarea statistică a rezultatelor s-a utilizat testul  $X^2$  și P.

#### Rezultate

Rezultatele sînt cuprinse în tabelul nr. 1.

Tabelul nr. 1

Autoanticorpii antiplămîn în diferite maladii pulmonare cronice;  
reacția de fixare a complementului (R.F.C.).

Diagnosticul	Nr. persoane examinate	Persoane cu reacția pozitivă		$X^2$	P	Media titrurilor din numărul total pe grupe
		Nr.	%			
Martori	101	13	12,8			
Mineri încă nesilicotici	89	47	52,8	38,5	P 0,001	1:10,6
Mineri silicotici și presilicotici	130	67	51,5	45,6	P 0,001	
Muncitori expuși prafului bisinogen	11	7	63,6	17,4	P 0,001	
Bolnavi de bisinoză	18	8	44,4	5,0	P 0,05	
Bolnavi de tuberculoză pulmonară	37	18	48,6	19,9	P 0,001	
<b>Total:</b>	<b>386</b>	<b>160</b>				

S-a găsit o R.F.C. dovedind prezența anticorpilor la 12,8% dintre martori.

Dintre 89 de persoane încă sănătoase expuse prafului silicogen reacția a fost pozitivă la 52,8 %, iar dintre 130 de mineri silicotici la 51,5 %. Ambele proporții sînt semnificative. Este vrednic de notat faptul că cele mai ridicate titruri de anticorpi (1:128 și 1:64) se găsesc la persoanele expuse dar încă sănătoase, apoi la cele presilicotice și în fine la cele cu silicoză și silicotuberculoză avansată. Titrul pozitivității e mai puțin ridicat (1:32 și 1:16) în formele manifeste, dar incipiente sau medii.

Dintre 11 muncitori expuși prafului bisinogen dar încă sănătoși, 63,6 % prezentau R.F.C. pozitive, la un titru nu prea ridicat (1:16 și 1:32), în timp ce dintre cei 18 cu o bisinoză confirmată proporția pozitivității se urcă la 44,4 % cu un titru ceva mai scăzut (1:8 și 1:16).

R.F.C. a mai fost pozitivă și la 18 bolnavi de tuberculoză pulmonară cronică dintre 37 cercetați, adică la 48,6 % dintre ei. Titrul mediu a variat între 1:4 și 1:64, fiind mai frecvente valorile mici (1:16).

### Discuții

Natura antigenului pulmonar nu este încă bine cunoscută. După unii autori ar fi vorba de lipoizi (10), după alții de lipopolizaharizi (11) sau de mucopolizaharizi (5). Majoritatea autorilor sînt de părere că antigenul ar fi compus din mai multe fracțiuni de proveniență subcelulară (9) deși s-a putut pune în evidență și o oarecare comunitate structurală cu membrana bazală vasculară a capilarelor din organ (21). Aceasta ar fi cauza pentru care specificitatea de organ nu este întotdeauna net delimitată (3). Din aceleași motive nu se poate vorbi nici despre o specificitate de boală în cadrul aceluiași organ, așa cum rezultă și din prezenta noastră lucrare. Prin hiperimunizare cu extrase și adjuvanți se poate pune în evidență și la animale, în mod experimental, existența unor antigene pulmonare oarecum organospecifice (9). Se constată și în aceste cazuri însă destulă asemănare cu antigenele de origine renală (glomerulară).

Nici rolul patogenetic al autoanticorpilor antițesut pulmonar nu este încă cunoscut. Majoritatea autorilor îi acordă importanță în geneza unor afecțiuni fibroase progresive, cum ar fi silicoza, sarcoidoza, hemosideroza, sindromul lui Hamman-Rich, scleroemfizemul cu și fără astm etc. La animalele de experiență se pot obține leziuni pulmonare de tip fibros atît prin hiperimunizare cu extrase de plămîn, cît și prin transfer de ser imun antiplămîn.

Faptul că noi am reușit să punem în evidență prezența acestor procese și la persoanele încă sănătoase, lucrînd în mediu silicogen, respectiv bisinogen, dovedește că acești anticorpi ar putea să aibă și un rol patogenetic în realizarea celor două afecțiuni. E foarte semnificativ sub acest aspect faptul că, titrul de autoanticorpi e mult mai ridicat la persoanele expuse prăfuirii, dar încă sănătoase în raport cu cele deja bolnave. În ceea ce privește creșterea din nou a titrului de autoanticorpi în fazele finale ale silicozei, noi o punem pe seama unor tulburări de imunogenează caracteristice pentru stadiile înaintate de boală.

Ar putea să aibă un rol în variabilitatea titrului de autoanticorpi și faptul că, o parte din aceștia, pot fi și fixați în cadrul reacției de antigen anticorpi, iar proporția fixării variază, desigur, în raport cu cantitatea de antigen circulant. Se pare că la realizarea nodului silicotic contribuie și depunerile acestui complex antigen-anticorp.

Precum se știe procesul de bisinoză e caracterizat printr-o bronșită cronică cu peribronșită și insuficiență respiratorie în perioada terminală a bolii. Este de asemenea binecunoscut faptul că, reintîlnirea profesională cu praful bisinogen provoacă „fenomenul de luni” o reacție inflamatorie bronșică de tip întîrziat.

Într-o lucrare anterioară noi am dovedit că „fenomenul de luni” poate fi reprodus printr-o prăfuire experimentală la suferinzii de bisinoză găsîndu-i și un echivalent citodiagnostic, bronhologic, de timp întîrziat, destul de caracteristic pentru a putea servi și diagnosticului pozitiv. Prezența de autoanticorpi antipulmo-

nari la persoanele expuse și la persoanele bolnave dovedește că în procesul de imunizare locală ce duce la apariția bisinozei ar putea juca un rol adjuvant și fenomenele de autoagresiune.

În silicoză există unele indicii (1, 2, 15) că minerii încă sănătoși cu un titru ridicat de autoanticorpi devin ulterior silicotici într-o proporție ridicată de cazuri, ceea ce permite utilizarea testului ca metodă de diagnostic precoce, respectiv ca metodă de depistare a predispoziției pentru silicoză. Rămâne de studiat dacă un fenomen similar se petrece și cu persoanele expuse prafului bisinotic, având un titru ridicat de anticorpi antiplămîn.

Prezența autoanticorpilor antiplămîn de un titru nu prea ridicat în tuberculoza pulmonară cronică cu tendință la fibrozare, confirmă părerea deja existentă că în toate afecțiunile pulmonare cronice în care țesutul normal este treptat înlocuit cu unul fibros și procesele de imunizarea autoagresive au un oarecare rol.

Dintre toate procesele cercetate de noi pînă în prezent silicoza, silicotuberculoza și bisinoza sînt acelea în care procesele de autoagresiune par să aibă o semnificație deosebită.

Merită o oarecare atenție și cazurile pozitive, respectiv intens pozitive din rîndurile martorilor. Ele au fost în număr de 13 dintre 101 de cazuri cercetate. Titrul lor a variat între 1:4 și 1:16. Au făcut excepție 3 cazuri cu un titru foarte ridicat: 1:64 și 1:128. Le-am analizat foarte amănunțit. Toate trei aparțineau personalului de serviciu a clinicii prezentînd, așa cum s-a dovedit ulterior în momentul prelevării serului, o tonsilită acută streptococică. Într-un caz ea a fost urmată de o bronșită descendentă. Acest fenomen este probabil manifestarea unui răspuns anamnestic nespecific ce ne atrage atenția asupra precauției necesare cu ocazia aprecierii rezultatelor în sensul că trebuie exclusă posibilitatea reacțiilor cauzate de eventualele afecțiuni inflamatorii extrapulmonare.

### Concluzii

1. Coroborînd concluziile ce rezultă din prezentele noastre cercetări cu cele anterioare, precum și cu datele din literatură, rezultă că prezența de anticorpi antipulmonari poate fi pusă în evidență într-o serie de maladii cronice pulmonare cu caracter degenerativ fibros.

2. Titrurile de anticorpi antipulmonari evidențiabili prin R.F.C. sînt cu atît mai ridicate, cu cît procesul pulmonar e caracterizat printr-o fibroză mai progresivă.

3. Prezența autoanticorpilor pulmonari nu este specifică pentru o anumită maladie pulmonară, în schimb ea este o reacție foarte sensibilă, detectîndu-i prezența încă din fazele incipiente ale bolii, respectiv detectînd predispoziția indivizilor pentru anumite procese inflamatorii cu implicații imunitare ce duc la reacții de fibroză sau la reacții tisulare de tip întîrziat. Sub acest aspect prezența de autoanticorpi poate servi în diagnosticul precoce al silicozei și poate și în cel al bisinozei, puînd explica în parte și patogeniza acestor maladii.

4. Tocmai din cauza că reacția poate să apară pozitivă și în anumite maladii nepulmonare, la aprecierea rezultatelor trebuie exclusă posibilitatea unor inflamații intercurrente.

Sosit la redacție: 9 ianuarie 1970.

### Bibliografie

1. BARBU Z., CHARAP GH., VINCZE L., BORS MĂRTA, BOTH A., BARBU EUGENIA: Les Bronches, Roma (1968), 6, 537; 2. BARBU Z., SZABÓ ȘT.: Cercetări Med. Tirgu Mureș, Academia R.S.R. 1968, 369; Ftiziologia (1969), 4, 315; Presse Méd. (1969), 8, 287; 3. BAXTER J. H., GOODMAN H. C.: J. Exp. Med. (1956), 104, 167; 4. CLAYS C., QUINOT E.: Arch. Malad. Profes. (1960), 21, 553; 5. CRUICK-SANK B., HILL A. G. S.: J. Path. Bact. (1953), 66, 283; 6. DINU I. V., ROTH L.

GORCEA N., DINU N., HAMMER A.: National Congres of Hygiene, București 1963, 89; 7. DINU I. V., ROTH L.: Med. Int. (1965), 17, 1207; 8. EVQUEM A., GUYOTJEANNIN CH.: Protides of the biological fluids, Elsevir, Amsterdam 1961, 180; 9. HALLEUX F.: J. Immunol. (1967), 99, 255; 10. HENLE W., CHAMBERS L. A., GROUPE V.: J. Exp. Med. (1941), 74, 495; 11. HENNES A. R., MOORE M. Z., CARPENTER R. L., HAMMERSTON J. F.: Amer. Rev. Resp. Dis. (1961), 83, 354; 12. KÁLMÁN L.: Med. Lavoro (1963), 54, 1; 13. KÁLMÁN L., MÁNDI A., OSZTROVICS M.: Med. Lavoro (1962), 53, 165; 14. RACOVEANU C., DÂNCESCU I., STOICA G., TEICANU GHEORGHIU M., BERCEANU ȘT.: Studii Cerc. Med. Int. (1965), 6, 295; 15. SZABÓ ȘT., BARBU Z. și colab.: Arch. Roum. Path. Exp. Microbiol. (1969), 1, 109; 16. SZABÓ ȘT.: Cercetări Med. Tirgu Mureș, Acad. R.S.R. 1968, 337; 17. SZABÓ ȘT., LUKÁCS E., LAPOHOS E., MUNTYÁN G.: Rev. Med. (1967), 13, 19; 18. SZABÓ ȘT., MÓDY E., LAPOHOS E., LUKÁCS E.: Rev. Med. (1967), 13, 260; 19. SZABÓ ȘT., MÓDY E., LUKÁCS E., LAPOHOS E.: Path. Europ. Bruxelles (1967), 2, 157; 20. SZABÓ ȘT., MÓDY E., NEMES S., LAPOHOS E.: Med. del Lavoro (1964), 55, 321; 21. TAMANOI I., YAGI Y., HIRAMOTO R., PRESSMAN D.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. (1961), 106, 661; 22. VIGLINIANI E. C., PERNIS B.: Brit. J. Ind. Med. (1958), 15, 8.

---