

NAUČNO DRUŠTVO BOSNE I HERCEGOVINE

RADOVI

KNJIGA XXVII

ODJELJENJE MEDICINSKIH NAUKA

Knjiga 11.



Urednik

NEDO ZEC,
redovni član Naučnog društva BiH

SARAJEVO
1965

BRANKO SARVAN i KARL O. VORLAENDER

KLINIČKO-IMUNOLOŠKI ASPEKTI INFLAMATORNIH OBOLJENJA ENDOKARDA I MIOKARDA

(Primljeno na sjednici Odjeljenja medicinskih nauka održanoj 12. I 1966. g.)

Kada govorimo o inflamatornim srčanim oboljenjima, mislimo u prvom redu na različite forme endokarditisa i miokarditisa koje nastaju kao posledica infekcije bakterijama i dovode do ireverzibilnih promena na zalicima sa svim njihovim reperkusijama na hemo-dinamičku funkciju srca. Ipak, etiologija, patogeneza i slika karditisa ne zavise isključivo od vanjskog uzročnika bolesti već također, velikim delom, i od imuno--loškog stanja samog organizma, tj. od imunološke reakcije organizma na pojavu uzročnika oboljenja. Na taj način se imunologija srčanih bolesti ne iscrpljuje samo njihovom dijagnostičkom problematikom nego joj pripada sve veći značaj i u patogenezi i klinici akviriranih srčanih grešaka, a time, istovremeno, i njihovoj profilaksi i terapiji.

REUMATSKI KARDITIS

Danas nema više sumnje da između infekcije organizma A-streptokokama i nastanka reumatskog karditisa postoji kauzalni odnos. Ovo dokazuju, između ostalog, i uspesi profilakse karditisa pomoću kontinuirane terapije penicilinom. Međutim, patogenetski mehanizam razvitka reumatskog endokarditisa i miokarditisa nije još u potpunosti jasan. Rezultati dosadašnjih istraživanja patogeneze reumatske reakcije na srcu mogli bi se sažeti u nekoliko tačaka:

1. Za razliku od akutnog, postinfekcionog glomerulonefritisa, do kojeg relativno retko dolazi zbog toga što samo ograničeni broj sojeva A-streptokoka pokazuje afinitet prema bubrežnom tkivu, nastanak reumatskog karditisa nije vezan za neki određeni soj A-streptokoka (28).
2. Iako A-streptokoke (u obliku tzv. »L-formi«, po Vasiljevskom) mesecima, pa možda i godinama, mogu da egzistiraju u organizmu i za to vreme specifične toksine i antigene stvaraju, ovi uzročnici nisu mogli nikada biti dokazani u reumatski promenjenom srčanom tkivu (31).

3. Do danas se još nije uspelo dokazati da bar jedan od poznatih streptokoknih toksina (na primer streptolizin »O« ili »S«) izaziva reumatske promene u srčanom tkivu. Uticaj ovih egzotoksina ne bi se mogao dovesti u sklad ni sa dokazanim zaštitnim dejstvom penicilina u slučaju reumatske groznice, a ni sa činjenicom da se reumatska groznica javlja u pravilu tek nekoliko nedelja posle infekcije streptokokama.
4. Nije se uspelo dokazati ni da su endotoksini streptokoka uzrok reumatskih promena. S druge strane, ovi endotoksini su istovremeno specifični antigeni, tako da nije isključena rana neutralizacija ovih antigena, tj. endotoksina, što je izazivaju specifična antitela. Razume se da u ovakvom slučaju endotoksini kao uzrok reumatske afekcije nisu mogli postojećim metodama biti dokazani.
5. Ako je dakle tačno da su uzročnici, a ni njihovi toksini nisu odgovorni za razvitak reumatskog karditisa, onda nam ostaje jedino da shvatimo patogenezu ove bolesti kao posledicu jedne izvanredne, posebne imunološke reakcije organizma na:
 - ili specifične antigene A-streptokoka,
 - ili one antigene koji se stvaraju u tkivu (sekundarno!) pod uticajem A-streptokoka.

Od više antigenskih grupa kojima su A-streptokoke »nabijene« najveće značenje kao izazivaču reumatskih promena se pridaje tzv. »M-antigenu«, pored ostalog i zato što su odgovarajuća antitela mogla biti dokazivana u organizmu i godinama posle akviriranja streptokokne infekcije. U prilog ovome bi išla i činjenica da je frekvencija nastanka reumatskih promena posle A-streptokoknih infekcija 2,9%, a taj procenat se, po Goldbergeru (11), ocenjuje i kao šansa da u jednom organizmu dođe do reinfekcije istim sojem streptokoka posle preležane primarne infekcije tim sojem. Radilo bi se ovde dakle o abnormalnom imunološkom odgovoru već ranije senzibiliziranog organizma na reinfekciju istim sojevima streptokoka. Međutim, Foxovi radovi (7) iz 1964. god. pobijaju ove hipoteze i dokazuju da nije moguće u eksperimentu izazvati reumatske promene u tkivima »M-antigenom«, čak i u slučaju izvanredno snažne imunološke reakcije organizma.

Iz ovoga zaključujemo da senzibilizacija organizma na streptokokne antigene nije uzrok reumatske groznice. Rešenju ovog problema najviše su se približili, nesumnjivo, Watson i saradnici kada su dokazali da se u tkivima koja pod uticajem A-streptokoka upalno reaguju stvaraju sekundarni produkti koji sada, sa svoje strane, u predisponiranim organizmima (srce, zglobovi, mišići) senzibilizaciono deluju, tako da u ponovnom kontaktu sa streptokokama (ili, možda, samo s O-streptolizinom), tj. u slučaju infekcije, dolazi onda do reakcije slične Sanarelli—Schwartzmann-fenomenu, koja klinički imponira kao reumatska groznica (19, 32, 33).

SEROLOGIJA AKUTNE REUMATSKE UPALE NA SRCU

Reumatsku genezu karditisa u početnom stadiju često nije moguće dokazati samo kliničkim kriterijima. Diferencijal-dijagnostički dolaze u obzir u prvom redu srčane afekcije uslovljene direktno bakterijama, virusima, gljivicama (*Candida alb.* itd.), ili čak parazitima (toksoplazme, liste-

rije itd.). Pošto od rane dijagnoze reumatskog karditisa umnogome zavisi i uspeh terapije (po američkim statistikama je uspeh antireumatske terapije 90% ukoliko se sa njom počne pre pojave manifestnih kardijalnih simptoma, a 30% — ako lečenje počne tek pošto se karditis već razvio), to moramo u svakom slučaju pribeći laboratorijskim i serološkim dijagnostičkim pomagalima u slučaju sumnje na reumatsku afekciju srca. Pri tome nam kao opšti znaci upalnog procesa služe:

- pojačana, tj. ubrzana sedimentacija,
- povećanje alfa-2 i gama-globulina u serumu,
- pozitivni C-reaktivni protein.

Ako uz to serološke probe pokazuju da se u organizmu sada razvilo jedno izvanredno imunološko stanje usmereno prema odbrani od A-streptokoka, to možemo po tome već pretpostavljati da se ovde radi o reumatskom oboljenju.

Za dokazivanje ovog promenjenog imunološkog stanja organizma u slučaju reumatizma ima nekoliko reakcija:

1. reakcija aglutinacije čitavih bakterija, takozvana »L-aglutinacija« (Living-Agglutination);
2. dokazivanje antitela protiv različitih antigenskih komponenti A-streptokoka, i to:
 - a) protiv C-polisaharida, koji se nalaze u stromi i zidovima ćelija uzročnika;
 - b) protiv M-proteina, koji se nalaze na površini bakterija;
3. određivanje anti-O-streptolizinskog titra (AST), koji je najpouzdaniji kriterij postojanja reumatskog procesa; ukoliko AST pokazuje vrednosti od preko 250 jedinica i taj titar najmanje 3 sedmice perzistira ili se povećava, uputiće nas ovo na dijagnozu reumatske groznice; karakteristika je AST-a u slučaju reumatskog karditisa da ova reakcija ostaje povišena kroz čitav tok oboljenja, nekad i mesecima, za razliku od AST-a u slučaju banalne streptokokne angine, koji se vraća na normalu u roku od tri sedmice.

Značajno je da u tom slučaju tzv. »reuma-faktor« ostaje negativan (negativan Latex i Waaler—Rose-test), tako da na osnovu ovoga možemo serološki diferencirati reumatski karditis i eventualnu sekundarnu afekciju srca, većinom u formi izoliranog perikarditisa, u slučaju primarno-hroničnog reumatoidnog poliartritisa.

I pored svih ovih laboratorijskih i seroloških pomagala, često nije moguće samo na osnovu toga, a bez poznavanja anamneze, kliničkih nalaza i ostalih laboratorijskih podataka, sa sigurnošću utvrditi dijagnozu akutnog reumatskog karditisa, tim više što u poslednje vreme pojava mitigiranih i netipičnih kliničkih oblika nije više nikakva retkost. Naime, nijedna od gore navedenih imunoloških metoda nije potpuno specifična.

Tok akutnog reumatskog karditisa želimo da prikazemo na jednom tipičnom slučaju:

- W. A., 23 godine, ž. sp. (istorija bolesti IV, 928/64), primljena na Kliniku 29. IV 1964. Bolesnica navodi da je u mladosti često imala gnojne angine; 1955. izvršena je tonsilektomija. Krajem 1962. osetila je prvi puta bolove i dispneju pri telesnim naporima. U januaru 1964. javlja se temperatura (maksimum 39,6° C), koja, sa kraćim prekidima, ne prestaje do upućivanja na Kliniku. U

vreme prijema je bolesnica febrilna ($38,2^{\circ}\text{C}$), srčana akcija je tahikardna (oko 110/min.), krvni pritisak iznosi 120/75 mm Hg. Auskultacijom srca se otkriva glasni presistolni šum sa punktumom maksimumom u IV interkostalnom prostoru levo, na rubu sternuma. EKG i rendgen ukazuju na hipertrofiju i dilataciju leve pretkomore i desnog srca. SE: 20/52 po Westergreenu. Leukociti variraju između 7 000 i 13 000 u cm^3 . Elektroforeza pokazuje disproteinemiju sa povećanjem alfa-2 i gama-globulina na 0,92 g % (11,2%), odnosno 2,09 g % (25,5%). Serološka ispitivanja daju sledeće rezultate: CRP = ++, Latex i Waaler—Rose-test = negativni, AST = 625 jedinica. U daljem toku varira AST između 333 i 1 250 jedinica, ali ne pada nikada na normalu. Dijagnoza: akutni reumatski endokarditis, sekundarno mitralna stenoza. 17. XI 64. se bolesnica podvrgava komisurotomiji; tada se nalaze karakteristična reumatska srašćenja mitralnih zalisaka, a pato-histološki, na materijalu iz srčanog mišića dobijenog biopsijom prilikom operacije, i znaci akutnog reumatskog procesa.

SEROLOGIJA HRONIČNO-PROGREDIJENTNIH REUMATSKIH PROMENA NA SRCU

Ove promene se odlikuju jednim novim imunološkim fenomenom, koji srećemo u onim oblicima endokarditisa i miokarditisa koji recidiviraju ili već od početka pokazuju hronično-progredijentan tok bez tendencije izlečenja. Radi se o stvaranju antitela u samom srčanom tkivu, i to u subendokardijumu, arterijelnim sudovima intersticijuma, sarkolemi mišićnih vlakana i Aschoffljevim čvorićima — dakle u predelima koji su najviše pogođeni upalnim promenama u slučaju reumatskog karditisa. Već 1953. se uspelo pokazati (Vorlaender — 29) da se antigenski supstrat ovih antitela nalazi u samom srcu. Iako do danas nije bilo moguće hemijski identificirati ovaj antigen, uspelo se eksperimentalno potaknuti stvaranje korespondentnih »srčanih« antitela — kako ekstraktima srčanog tkiva (23), tako i ekstraktima A-streptokoka. Deponiranje ovako nastalih antigen-antitelo-kompleksa u tkivu se odvija uz pomoć vezivanja komplementa (15). Hess, Ziff i saradnici su imunofluorescentnim metodom dokazali te imun-komplekse u:

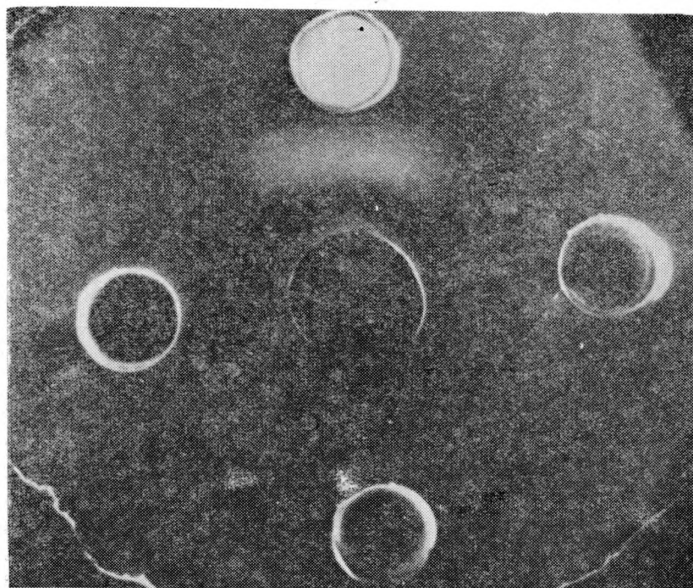
- 63,4% slučajeva aktivnog reumatskog karditisa,
- 16,4% slučajeva inaktivnog reumatskog karditisa (postreumatske srčane greške, itd.),
- 70% slučajeva reaktivacije reumatskog procesa posle operacija na srcu (13).

Naša istraživanja ovog vrlo interesantnog imunološkog fenomena (30, 27) pokazuju da se u ovom slučaju javlja delovanje jednog kompleksnog, »višefaznog« antigena, koji se sastoji iz bakterijske komponente (polisaharidi A-streptokoka) i proteinske komponente srčanog tkiva. Ovde deluje proteinska komponenta zbog svog haptenskog karaktera determinantno na stvaranje antitela, pri čemu unakrsne reakcije sa zdravim, od reumatskih promena pošteđenim, srčanim tkivom u smislu »autoagresije« nisu isključene. Mi pretpostavljamo dakle da u srčanom tkivu vezani antigenski kompleksi i kontinuirano imunološko »razračunavanje« orga-

nizma sa njima jesu uzrok poznate autonomne, od infekta neovisne, progredijencije reumatskog procesa, a također i čestih recidiva posle operativnih korektura na srčanim zaliscima. Za kliniku ove postavke imaju važnost utoliko što pokazuju da se pravovremenom antibiotskom profilaksom može sprečiti stvaranje antigenskih kompleksa u srčanom tkivu (isključuje se bakterijska komponenta) i na taj način izbeći kasnija neadekvatna imunološka reakcija organizma. Osim toga, pošto se ovde radi o jednom imunološkom fenomenu svojstvenom samo hroničnoj reumatskoj afekciji endokarda i miokarda, a koji se ne javlja u slučaju nereumatskih formi karditisa ili srčanih grešaka druge geneze, to mu pripada i diferencijalno-dijagnostička vrednost.

Vrednost imunološke dijagnostike najbolje ćemo sagledati ako usporedimo već navedenu istoriju bolesti sa sledećom:

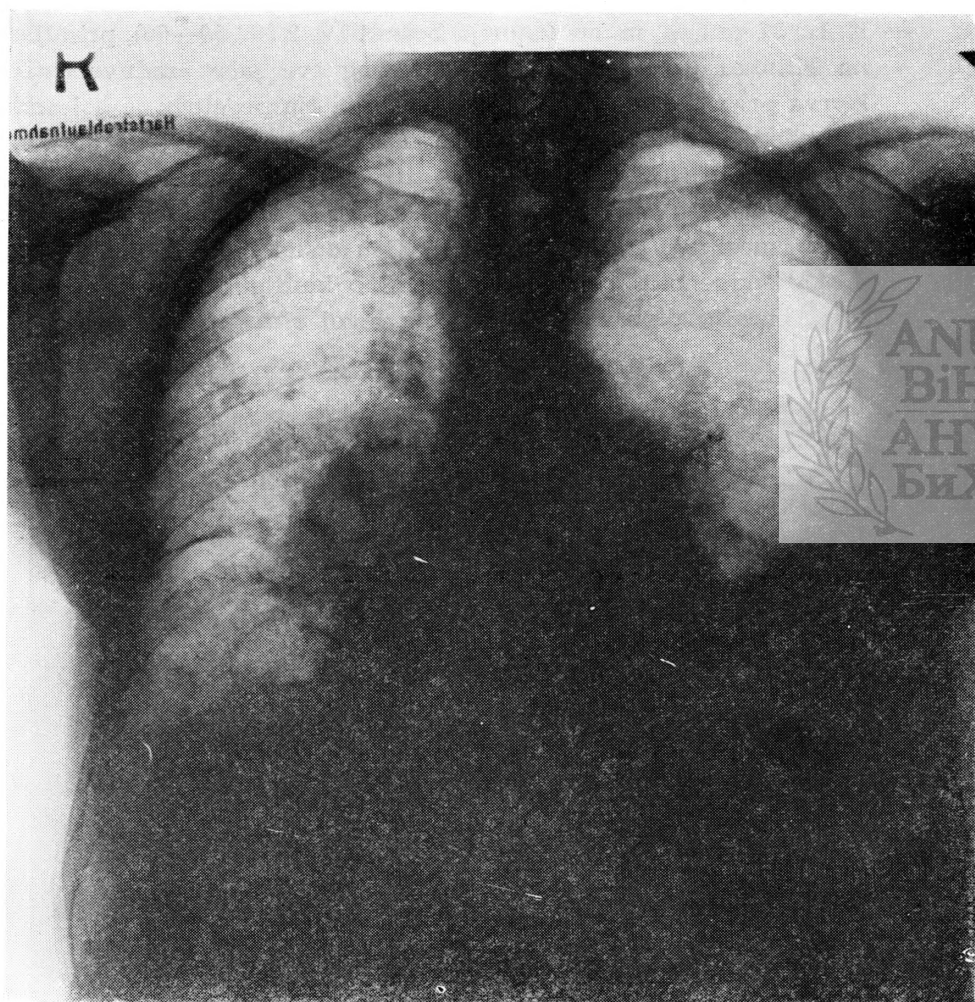
- K. L., 37 godina, m. sp. (istorija bolesti IV, 2 992/59—60), primljen na Kliniku prvi puta 4. III 1960. zbog sve jače »zaduvanosti«, isprva pri radu, a kasnije i u mirovanju. Na pregledu je bolesnik afebrilan, s izrazitom cijanozom usana i dispnejom; na srcu se auskultira dijastolički ekstraton (»III ton«); šumova nema. Srčana akcija je nešto ubrzana — 80 do 90 udara u minuti. Krvni pritisak iznosi 160/110 mm Hg. U EKG-u znaci hipertrofije desnog srca. Rendgenološki nalazimo mitralno konfigurirano srce; osim toga, bazalni pleuralni eksudat na levoj strani sa priraslicama.



Slika 1.

Precipitacija u agar-gel-testu po Ouchterlonyu; dokaz antitela protiv antigenskih imun-kompleksa u srcu (u sredini serum pacijenta, gore /beli krug/ ekstrakt srčanog tkiva)

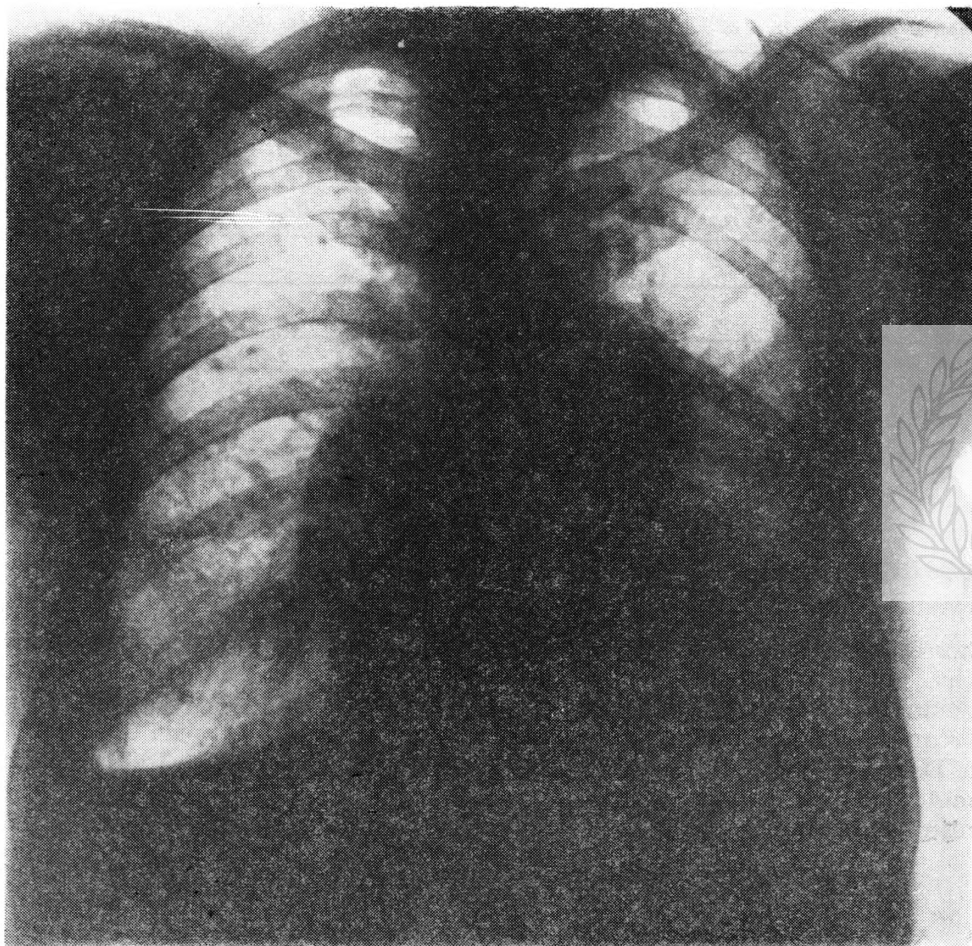
SE je ubrzana: 44/76 po Westergreenu, krvna slika normalna. Elektroforeza: povećanje alfa-2 globulina na 0,9 g % (10,8%) i gama-globulina na 2,6 g % (35,5%). Serološki status: CRP = (+), reuma-faktor negativan (Latex i Waaler—Rose-test), AST sa 7 250 jedinica enormno povećan. Uspeva se dokazati sada i postojanje antitela protiv reumatskih antigen-kompleksa u srčanom tkivu putem precipitacije u agar-gel-testu po Ouchterlonyu. Na osnovu ovoga postavlja se dijagnoza hronično-progredijentnog



Slika 2.

Rendgenska snimka pacijenta K. L. prilikom prijema na Kliniku. Leva pretkomora je zbog mitralne stenoze proširena, bazalno se nalazi pleuralni eksudat

reumatskog endo-miokarditisa. U daljem toku suzbija se reumatski proces kortikosteroidima i antibioticima, AST pada lagano u toku sledećih meseci i do vrednosti od 625 jedinica. Javlja se stenoziranje mitralnog ušća, tako da 25. VII 1960. mora da se izvede komisurotomija. Posle toga recidivira reumatski proces akutno, tako da je godinama potrebna intenzivna antireumatska terapija.



Slika 3.

Kontrolna snimka pacijenta K. L. dve godine posle izvršene operacije na srcu (komisurotomija!); dalje povećanje leve pretkomore kao izraz restenoziranja mitralnog ušća usled reaktiviranja reumatskog endokarditisa

Ovisnost toka bolesti u slučaju recidivnog reumatskog endomiokarditisa od terapije i koreliranje kliničkih i seroloških nalaza pri tome prikazujemo u tabeli I.

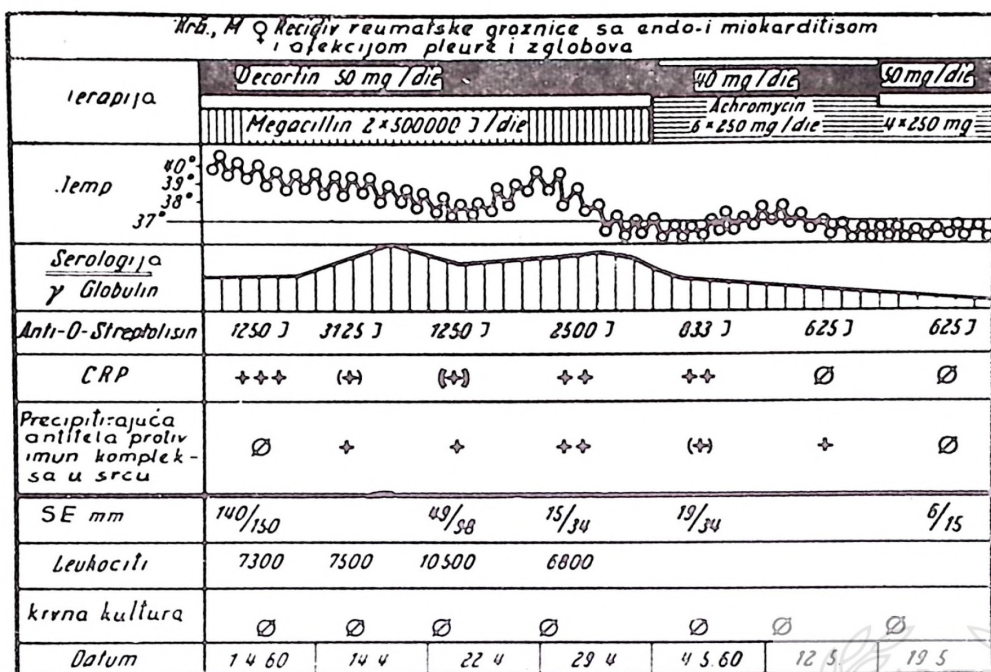


Tabela I

Tok bolesti i nalazi kod jednog pacijenta sa recidivnim reumatskim endokarditisom i miokarditisom

REAKTIVACIJA REUMATSKOG PROCESA POSLE OPERACIJE NA SRCU

Poznato je da posle operacija na srcu, a naročito posle mitralne komisurotomije, često dolazi do recidiva reumatskog procesa. Kao što smo videli, tada uspeva u 70% slučajeva da se u srčanom tkivu dokažu reumatski imun-kompleksi. S druge strane, ne retko, javljaju se posle srčanih operacija tipične komplikacije, koje je Soloff 1953. prvi opisao (21), a Dressler 1962. (3) nazvao postkardiotomnim sindromom. Imunološkim metodama je moguće razlikovati ovaj postkardiotomni sindrom — koji nije reumatski uvetovan — od aktiviranja reumatskog procesa na srcu:

- u prilog reaktiviranju reumatskog procesa govori porast AST-a i dokaz prisustva antitela koja cirkuliraju — protiv srčanih antigen-kompleksa — u agar-gel-testu po Ouchterlonyu; tome klinički odgovara postepen razvitak bolesti sa subfebrilnim temperaturama, a bez leukocitoze, te promene u auskultacionom nalazu u EKG-u;
- protiv reaktiviranja reumatskog procesa, a za areumatski postkardiotomni sindrom, govori negativni AST i nedostatak antitela koja cirkuliraju — protiv srčanih antigen-kompleksa — uz postojanje nespecifičnih upalnih znakova kao što je pozitivni CRP, disproteinemija u serumu sa povećanjem alfa-2 i gama-globulina

i povišena sedimentacija. Klinički će postojati nagli početak bolesti sa leukocitozom, visokom temperaturom, često hemoptojom i razvitkom seroznog pleuritisa i perikarditisa.

	Postkardiotomni sindrom	reumatski recidiv iza operacije
Promene na endo i miokardu	Ø	++
Afekcija perikarda	++	(+)
Hemoptoja	+	(+)
Leukocitoza	++	(+)
AST	Ø	+++
Imun-kompleksi u srcu (precipitirajuća antitela)	Ø	++

Leg + = obilgato
 Ø = neg
 (+) = neobilgato

Tabela II
 Razlikovanje postkardiotomnog sindroma od reumatskog
 recidiva posle operacije na srcu

SEROLOGIJA POSTKARDIOTOMNOG I POSTMIOKARDINFARKTNOG SINDROMA

Ni patogeneza, pa ni serologija, ova dva sindroma nije do danas potpuno rasvetljena. Oba je tek u najnovije vreme Dressler (3) opisao kao morfološke jedinice, ali oni nisu ni u kome slučaju retkost. U slučaju postkardiotomnog sindroma se radi o komplikacijama posle operacija na srcu, koje, za razliku od »klasičnih« komplikacija (infekcija, embolija, itd.), posle izvesnog kraćeg ili dužeg intervala nastupaju i odlikuju se jakim bolovima u toraksu i karakterističnom kliničkom simptomatikom. Još nepotpuna imunološka ispitivanja su pokazala da se ovde, najverovatnije, radi o autoimunizaciji na srčano tkivo. Iako na prvi pogled slična, ova autoimunizacija nema s imunološkim procesima u slučaju reumatskog karditisa nikakve veze; ona nije zavisna od prisustva streptokoknih antigena, pa ne dolazi ni do porasta AST-a.

— W. B., 49. godina, ž. sp. (istorija bolesti IV, 1517/63). Bolesnici je 10. V 1964. izvršena komisurotomija zbog mitralne stenoze reumatske geneze. Prilikom operacije se ne nalaze znaci aktivnog reumatskog procesa, AST je normalan, antitela protiv reumatskih antigen-kompleksa u srcu nisu nađena. 6 sedmica posle operacije naglo se pogoršava stanje pacijentkinje, dolazi do jakih bolova u toraksu i dispneje, na srcu se auskultira perikarditično trenje, razvija se levostrani pleuralni eksudat. Temperatura varira između 38° i 39° C, SE je ubrzana = 24/44 mm. Serološki nalazimo znakove inflamatornog procesa, ali AST ostaje normalan (50 jedinica); također nema antitela »protiv srca« u agar-gel-testu. Radi se dakle o postkardiotomnom sindromu — terapija kortikosteroidima i ovde ubrzo poboljšava stanje.

Slično je i u slučaju postmiokardinfarktnog sindroma. Tu dolazi, dve ili više sedmica posle infarktiranja miokarda, do naglog porasta temperature praćenog bolovima u grudima, leukocitozom i stvaranjem seroznog pleuralnog eksudata, a često i znakovima perikarditisa i infiltracije pluća koje rentgenološki imponiraju kao bronhopneumonična ognjišta. U EKG-u nema znakova reinfarkta; transaminaze i kreatin-fosfo-kinaza ostaju normalne. Diskutuje se da li je uzrok ovoj komplikaciji antigensko dejstvo nekrotiziranog srčanog mišića ili, možda, fermenti koji se u slučaju infarkta oslobađaju iz tkiva i dovode do stvaranja odgovarajućih antitela. Van sumnje je da i postmiokardinfarktni sindrom počiva na fenomenu autosenzibilizacije na »vlastiti miokard« — odgovarajuća antitela je Fatenkov uspeo serološki dokazati u 28 od 30 slučajeva postmiokardinfarktnog sindroma (5). Međutim, ni ovaj fenomen nije identičan sa stvaranjem reumatskih imun-kompleksa u slučaju endokarditisa i miokarditisa.

— U jednom slučaju koji smo mi posmatrali (E. L., 57 godina, m. sp., istorija bolesti IV, 2 397/64) dolazi 12 dana posle infarkta miokarda do porasta temperature na 39,2° C, praćenog jakim bolovima u levoj strani toraksa i sve jaćom dispnejom. Uporedo sa tim razvijaju se obostrani pleuralni eksudati; na srcu se kraće vreme auskultiraju perikarditićni šumovi. Reinfarkt se isključuje EKG-om i normalnim fermentnim nalazom (transaminaze i kreatin-fosfo-kinaza ne pokazuju povećan aktivitet). Serološki status je također negativan. Radi se dakle o postmiokardinfarktnom sindromu.

Klinički tok i odgovarajuće serološke nalaze kod jednog drugog pacijenta sa postmiokardinfarktnim sindromom ilustrujemo tabelom III.

Postmiokardinfarktni sindrom

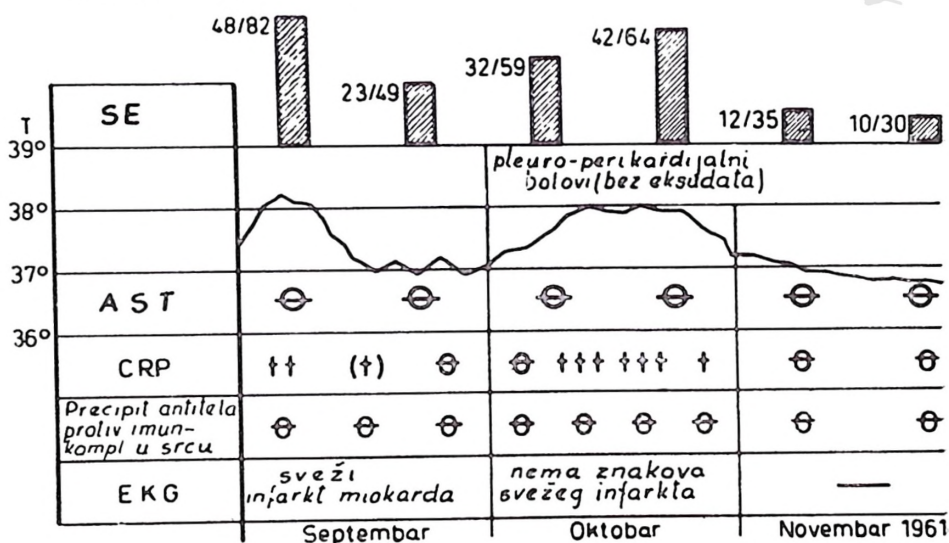


Tabela III

Tok bolesti i serološki nalazi kod jednog bolesnika sa postmiokardinfarktnim sindromom

BAKTERIJELNE FORME KARDITISA

Dok se u slučaju reumatskih formi endokarditisa upalni proces odvija na primarno neoštećenim srčanim zaliscima uz izvanredno snažan imunološki odgovor organizma (»povišeni imunitet«), u slučaju subakutnih bakterijskih afekcija srca dolazi u 62% slučajeva sekundarno do infekcije endokarda kao kasne komplikacije preležanog reumatskog karditisa, i to tek po povratku imunološkog stanja organizma na normalu. Veliko je pitanje nisu li i onih 12% slučajeva (po Schölmerichu — 20) koji imponiraju klinički kao primarno oboljenje u stvari također nastali na bazi diskretnih oštećenja srčanih zalisaka nakon supkliničkih formi reumatske groznice. Iako imunološko stanje organizma u slučaju subakutnih endokarditisa, tj. endokarditisa lente, nije povišeno, on je ipak u stanju da se odupre uzročnicima bolesti, tj. da bakterije potisne iz krvotoka u tkivo, što dokazuje 30% sterilnih krvnih kultura u slučaju formi karditisa. Kao izraz imunološkog »razračunavanja« naći ćemo u ovome slučaju nespecifične znakove upalnog procesa, ali neće biti povišenog AST-a, niti će se naći ranije opisani reumatski imun-kompleksi u srčanom tkivu. Izuzetno, ako se bakterijski subakutni endokarditis razvije neposredno posle reumatske upale, bez slobodnog intervala između njih, postojaće još uvek povišeni AST, uz istovremen razvitak kliničkih znakova bakterijske infekcije endokarda (temperatura, otok slezine, itd.). U ovom slučaju, povišeni AST se gubi, po našim iskustvima, u roku od tri sedmice, tako da ćemo i ovde posle nekoliko kontrola AST-a imati jasnu sliku.

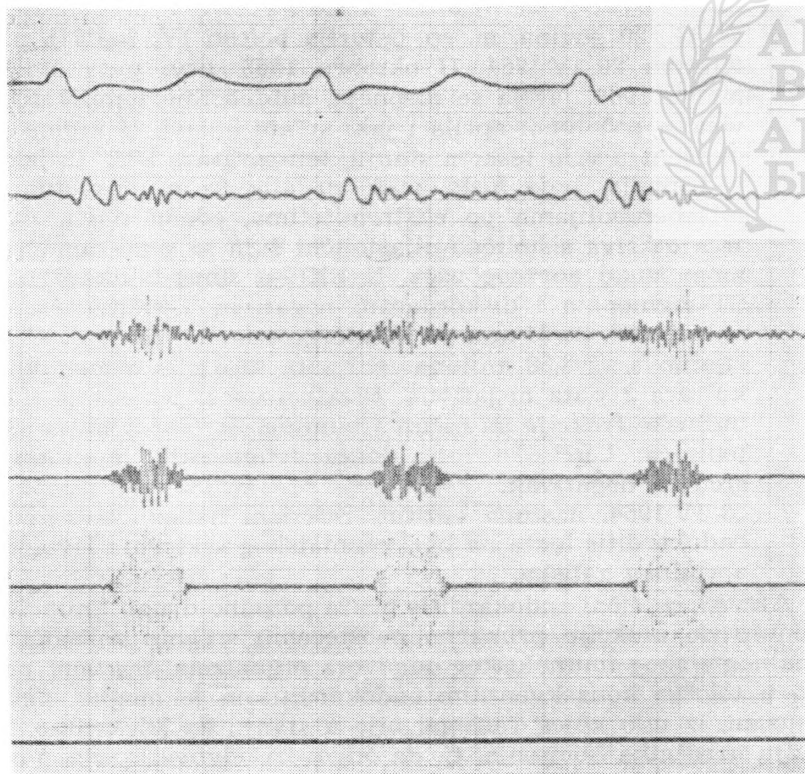
— W. G., 20 godina, m. sp. (istorija bolesti IV, 865/64), primljen na Kliniku 20. IV 1964. U oktobru 1953. prvi puta otoci nogu. U martu 1964. javlja se dispneja, subfebrilne temperature, treskavica, a početkom aprila i jaki srčani bolovi. U vreme prijema je pacijent u vrlo teškom stanju, temperatura 38,2° C, jaka cijanoza i dispneja, boja kože »café-au-lait« sa crvenkastim tačkastim mikroembolijama po ekstremitetima, edemi nogu. Auskultacija srca otkriva sistolično-dijastolični šum sa punktumom maksimumom iznad aortnog ušća. U EKG-u sinus-tahikardija, depresija ST-segmenata i diskordantni negativni T-valovi. Laboratorijski nalazi: SE: 32/67 mm po Westergreenu, 14 200 leukocita, diferencijalno b. o.; 3,58 miliona eritrocita, 10,8 g % hemoglobina. Krvna kultura 3 puta negativna. Elektroforeza: povećanje alfa-2 i globulinske frakcije na račun albumina. Serološki status: AST = 125 jedinica; CRP = ++++; dokaz reumatskih imun-kompleksa u srcu = negativan.

23. IV 1964. nastupa egzitus. Sekcioni nalaz: ulcerozno-polipozni endokarditis lenta na bazi reumatskog srašćenja levog i stražnjeg aortalnog zaliska.

Akutni, septični endokarditis pruža potpuno drugu imunološku sliku. Tu dolazi do afekcije primarno neoštećenih srčanih zalisaka u slučaju normalnog slabog imunološkog odgovora organizma. Septični prodor bakterija u telo sa konzekventnim endokarditisom je moguć samo zato što organizam, iz bilo kojeg razloga, nije u stanju da adekvatno reaguje na invaziju uzročnika oboljenja, tj. da odgovori odgovarajućim imunološkim reakcijama. Ovaj »snižen imunitet« će se i serološki izraziti u imun-elektroforezi u vidu gubitka gama-1 M-globulinske frakcije, koja je nosilac imunoloških svojstava seruma kod čoveka, a — ne retko — ćemo naći

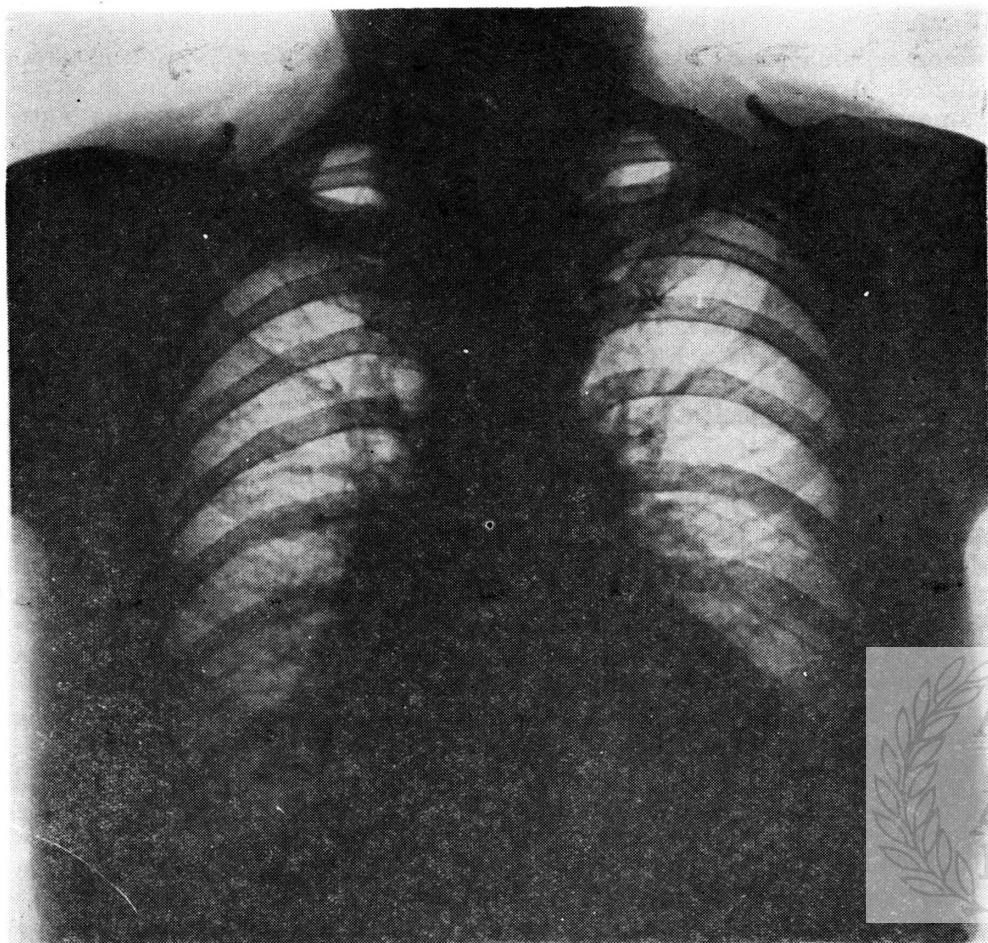
i u elektroforetskom dijagramu manjak gama-globulina (tzv. »sindrom nedostatka antitela«). Naravno, i ovde je serološki status (AST, itd.) negativan.

- M. S., 58 godina, ž. sp. (istorija bolesti IV, 24/64), primljena na Kliniku 7. I 1964. Bolesnica je obolela nekoliko sedmica pre toga; javile su se febrilne temperature do 39°C , treskavica, bolovi oko srca i jake palpitacije. U vreme prijema je pacijentkinja febrilna ($39,0^{\circ}\text{C}$), postoji jaka cijanoza usana i slabije izraženi otoci na nogama. Na srcu se auskultira grubi sistolični šum sa punktumom maksimumom iznad aortalnog ušća (slika 4). EKG pokazuje teško oštećenje miokarda. Na rendgenskom snimku se vidi dilatacija leve komore i početka aorte, koja u kimogramu pokazuje samo slabe pulzacije. Laboratorijski nalazi: SE: 46/75 mm; krvna slika: 10 000 leukocita, diferencijalno b. o.; 4,7 miliona eritrocita, 12,4 g % hemoglobina. U krvnoj kulturi uspeva nekoliko puta da se izoliraju nehemolitične streptokoke osetljive na penicilin i antibiotike širokog spektra. Elektroforeza ne pokazuje nikakvu disproteinemiju. AST je, sa 50 jedinica, vrlo nizak. CRP jako pozitivan = + + +. Nema precipitacije u agar-gel-testu po Ouchterlonyu kao dokaza reumatskih imun-kompleksa u srcu. Na osnovu kliničkih i seroloških nalaza radi se o akutnom septičnom endokarditisu. Intenzivna penicilinska terapija dovodi do poboljšanja i posle 4 meseca se pacijent otpušta kući.



Slika 4.

Fonokardiogram bolesnice M. S., registrovan iznad aortalnog ušća



Slika 5.

Rendgenski snimak toraksa bolesnice M. S.; primećuje se dilatacija leve komore zbog sekundarne stenoze aortalnog ušća

Iz svega ovoga se može izvući zaključak da vrsta i klinička slika endokarditisa u prvom redu zavise od imunološke reakcije organizma, a manjim delom tek od bakterijskog uzročnika:

- u slučaju »povišenog« stanja imuniteta dolazi do reumatskog procesa,
- u slučaju »sniženog« stanja imuniteta dolazi do akutnog, septičnog endokarditisa,
- između ta dva imunološka ekstrema, tj. u »normalnom« stanju imuniteta, razvije se subakutni endokarditis, tj. endokarditis lenta.

Da li ovo pravilo vredi i za virusne i parazitarne forme endokarditisa, do danas nije još potpuno razjašnjeno (1).

NEBAKTERIJSKI, IMUNOLOŠKI USLOVLJEN ENDOKARDITIS

Za ove vrste karditisa karakteristično je da nikad nemaju za posledicu trajno oštećenje srčanih zalisaka; ne dolazi dakle do srčane greške. Kao prototip može poslužiti Libman—Saks-endokarditis u slučaju visce-

ralnog eritematodesa. Etiologija ovog oboljenja je nepoznata, dok je patogenetski u prvom planu abnormalno imunološko razračunavanje organizma s antigenima vlastitih ćelijskih nukleoproteina (tzv. »eritematodes-faktorima«). Radi se o »autoagresiji«, jednom vrlo interesantnom fenomenu u imunologiji, koji u poslednje vreme dobija sve više na značaju. Po Fricku (8), to je stanje u kome organizam gubi »sposobnost samoraspoznavanja« (failure of selfrecognition). Libman—Saksov endokarditis većinom nije samostalno oboljenje endokarda, već samo organska manifestacija procesa autosenzibiliziranja u slučaju visceralnog eritematodesa. Pored kliničkih znakova (nekonstantni šumovi na srcu, promena konfiguracije srca, promene u EKG-u nastale usled popratnog miokarditisa, itd.), uputiće nas na ovu dijagnozu i nalaz tzv. eritematodnog faktora u serumu, kao i fenomen fagocitoze ćelija eritematodesa u LE (lupus eritematodes)-testu.

Analogno ovome, poznato je da i periarteritis nodosa dovodi do promena na srcu u vidu fibroznog, parijetalnog endokarditisa — endocarditis parietalis fibroplastica — Löffler. I ovde igraju ulogu autoimunizacioni procesi, tj. »autoagresija«; mehanizam ovih procesa međutim nije rasvetljen i serologija nam ovde ne može dijagnostički pomoći. Karakteristična za ovu vrstu endokardijalne afekcije je periferna eozinofilija, pored postepene dekompenzacije srca usled stalnog zadebljavanja endokarda, što sprečava kontrakcije srca (10).

Teškoće koje se javljaju u dijagnostici ove bolesti prikazaćemo na osnovu sledećeg slučaja:

- W. M., 35 godina, m. sp. (istorija bolesti IV, 188/60). Početkom 1960. kod pacijenta se javlja stalan umor, inapetencija i slabost. U vreme pregleda se otkriva povećana slezina i eozinofilija u perifernoj krvi od 80% (!) uz leukocitozu od 16 000. Prilikom prijema na Kliniku bolesnik se tuži na bolove u grudima pri disanju, on je febrilan (39,5° C), bled, obliven znojem i odaje utisak teškog bolesnika. Prilikom pregleda se nalaze povećane limfne žlezde u aksilama i ingvinumu do veličine oraha; auskultacijom srca se ne otkriva nikakav šum; krvni pritisak iznosi 145/90 mm Hg. Rendgenološki se nalazi pleuralni eksudat bazalno levo i povećanje srca in toto. SE: 58/103 mm. Leukociti variraju između 10 000 i 26 500, a eozinofili predstavljaju 55 do 85% svih leukocita. Na osnovu ovih nalaza se pomišlja isprva na eozinofilnu leukemiju; ovo se uspeva onda isključiti putem sternalne punkcije i cito-hemijskih ispitivanja koštane srži. U daljem toku bolesti stupa kardijalna insuficijencija u prvi plan, iako EKG, rendgenski nalazi, kimogrami, oksimetrija, fonogram i balistogram ne pokazuju naročite promene. Tek pomoću retrogradne kateterizacije srca sa merenjem pritiska u trenutku sistole i diastole i na osnovu kardiograma posle dovođenja kontrastnog sredstva, uspeva se ustanoviti znatno smanjenje komornog lumena leve komore zbog zadebljanja endokarda, usled čega je minutni volumen i reduciran. Dijagnoza glasi: fibroplastični endokarditis u slučaju periarteritisa nodosa. U daljem toku se javljaju manifestacije bolesti i na drugim organima; kortikoidna terapija dovodi do remisije.

Osvrnimo se konačno i na ulogu srca u slučaju primarno-hroničnog reumatoidnog artritisa. U 10% slučajeva dolazi tada do perikarditisa, a samo u 3% do miokarditisa i popratnog endokarditisa; samo izuzetno dolazi ovde do razvitka srčane greške. Razlikovaćemo ovakvo sekundarno lokaliziranje upalnog procesa na endokardu i miokardu u slučaju reumatskog, tj. reumatoidnog artritisa od primarne reumatske afekcije srca lako pomoću tzv. »reuma-faktora«: u prvom slučaju će »reuma-faktor« (Latex i Waaler—Rose-test) biti pozitivan, a u drugome samo AST.

Neke tipične nalaze u slučaju različitih formi endokarditisa prikazujemo u tabeli IV.

	SE	CRP	α_2 Glob	γ Glob	AST	krvna kultura	reuma- faktor	imun- kompl. u srcu	Eri- tema- todes faktor
Reumatski endokarditis		+++ 				∅	∅	+	∅
subakutni endokarditis ie. lenta		++ 				+ ∅	∅	∅	∅
septični endokarditis		++ 				+ ∅	∅	∅	∅
Libman- Saks- endokarditis		++ 				∅		∅	+

Leg.



Tabela IV

Kliničke forme endokarditisa s odgovarajućim serološkim nalazima

TERAPIJSKE KONZEKVENCije

Terapijske konzekvencije koje proizlaze iz navedenih činjenica se ukratko svode na sledeće:

1. Endokarditisi koji se razvijaju direktno ili indirektno na bazi infekcije moraju se antibiotski tretirati. Ovo važi kako za bakterijske forme, gde će antibiotici neposredno delovati na uzročnika, tako i za reumatske forme, gde će antibiotik sprečiti stvaranje i vezivanje reumatskih imun-kompleksa u srčanom tkivu. U ovu svrhu je dosada najbolje poslužio penicilin, koji — visoko doziran (u ekstremnim slučajevima do 100 miliona jedinica dnevno) kao što je poznato, deluje i baktericidno. Cilj je sprečiti stvaranje defekta zalisaka, a ovo će uspeti samo u slučaju pravovremenog početka lečenja.
2. Antibiotiska (tj. penicilinska, u ovom slučaju) profilaksa reumatske groznice uspeva da spreči recidiv karditisa time što eliminiira streptokokne infekcije. Ukoliko je konzekventno sprovedena, sprečiće nastanak srčane greške.
3. U slučaju bakterijskih, imunološki uslovljenih karditisa najuspešnija je antiflogistička terapija, eventualno uz podršku kortikosteroidima.
4. U svim forama reumatskog endokarditisa i miokarditisa, kao i u slučaju reumatskog recidiva posle operacija na srcu, preporučuje se kombinacija: antibiotici + kortikosteroidi (tj. antiflogistici).
5. U najnovije vreme se pokušava u slučaju imunološki uslovljenih karditisa, pa čak i progredijentnih formi reumatskog karditisa, primena imunodepresivnih metoda. Pod ovim se podrazumeva terapija citostaticima (uglavnom derivatima 6-merkaptopurina — na primer azatioprin = »Imuran«), koji također koče ili potpuno sprečavaju imunološke reakcije u organizmu. Ova terapija je u slučaju nekih »autoagresivnih« oboljenja, kao što je visceralni eritematodes, i kod nas pokazala već zavidne uspehe.

ZAKLJUČAK

Inflamatorna oboljenja endokarda i miokarda, koja dovode do nastanka srčane greške, ovisna su, direktno ili indirektno, od bakterijske infekcije. Klinička slika i patogeneza ovih oboljenja ne zavise međutim samo od uzročnika već velikim delom i od imunološkog stanja organizma i njegovog načina reagovanja na uzročni agens.

Pri tome su za sve forme endokarditisa karakteristični nespecifični serološki fenomeni kao izraz upalne reakcije: povišena sedimentacija, disproteinemija sa povećanjem alfa-2 i gama-globulina i pozitivni C-reaktivni protein (CRP).

U slučaju reumatskog karditisa karakteristična je pojava antitela protiv A-streptokoka u visokom titru, koja, za razliku od banalnih streptokoknih infekcija (angina, itd.), tada perzistiraju duže vreme — u svakom slučaju duže od 3 sedmice. Osim toga, javljaju se specifični imunološki

kompleksi (antigen-antitelo-kompleksi) upravljani protiv srčanog tkiva, u kojima i antigeni A-streptokoka igraju izvesnu ulogu. Ovde je imunološki otpor organizma na takvoj visini da za upalni proces nisu više odgovorne bakterije, već imunološki obračun sa njihovim antigenima.

Subakutni bakterijski endokarditis (tj. endokarditis lenta) karakterizira nedostatak imunološkog obračuna s antigenima A-streptokoka, a gore opisani imun-kompleksi, tipični za reumatski proces na srcu, ne nalaze se. Uglavnom se radi o sekundarnoj infekciji već oštećenih zalisaka na bazi prijašnjih reumatskih procesa, a samo u 11% slučajeva postoji kongenitalna srčana mana. Ovde je imunološki otpor organizma, u odnosu prema reumatskom karditisu, smanjen, ali je imunološka rezistencija još uvek tolika da uspeva potiskivanje bakterija iz krvotoka. Radi se dakle o direktnoj borbi uzročnika i organizma.

Sasvim na niskom nivou je, međutim, rezistencija organizma u slučaju akutnog, septičnog endokarditisa, koji često napada i primarno neoštećene zaliske. Imunološki otpor je minimalan, bakterije ostaju u krvotoku te dolazi do septičkih metastaza u udaljene organe.

S druge strane, razlikujemo i, neovisne od infekta, imunološki uslovljene forme karditisa. U ovom slučaju, patološki proces počiva na abnormalno povišenoj sposobnosti organizma da razvija autoimunizacione fenomene. U tim slučajevima ne dolazi u pravilu do ireverzibilnih promena na zalisima, nema srčane greške. Prototip ovakvog oboljenja je Libman-Saksov endokarditis u slučaju visceralnog eritematodesa.

Na osnovu imunologije endokarditisa i miokarditisa nastaju terapijske konzekvencije, u kom slučaju naročito interesira pitanje da li će ubuduće biti moguće one forme karditisa u kojima dominira preintenzivni imunološki odgovor organizma uzročniku ili one u kojima se radi o autoimunizacionim fenomenima, o »autoagresiji«, tretirati imunodepresivnim sredstvima, u prvom redu citostaticima.

BRANKO SARVAN und KARL O. VORLAENDER

KLINISCH-IMMUNOLOGISCHEN ASPEKTE ENTZÜNDLICHER ERKRANKUNGEN DES ENDO- UND MYOKARDS

ZUSAMMENFASSUNG

Klinik und Immunologie der entzündlichen Erkrankungen des Endo- und Myokards wurden an Hand der Kasuistik dargestellt und eingehend diskutiert. Besonderes Interesse galt den immunologischen Phänomenen bei rheumatischer Karditis; eigene Untersuchungen über zellgebundene Immun-Komplexe im Herzgewebe wurden beschrieben. Es wurde festgestellt, daß Pathogenese und Klinik der Endokarditis nicht nur vom Erreger, sondern sehr wesentlich auch von der immunologischen Reak-

tionslage des Organismus geprägt werden. Die Unterscheidung der verschiedenen Endokarditisformen ergibt sich aus dem Vergleich klinischer Befunde zu den Ergebnissen der Immunologie. Daraus entstehen Konsequenzen für die Therapie, wobei auf die Frage eingegangen wird, ob es in der Zukunft möglich sein wird durch eine immuno-depressive Therapie die autonome, immunologisch bedingte Progredienz gewisser Endokarditisformen zu beeinflussen.

LITERATURA

1. Burch, G. E., de Pasquale U. P.: Ann. Heart Journ. Vol. 67, 6, 721, 1964.
2. Carlson, A. S., Kellner, A., Bornheimer, A. W., Fellmann, E. B.: Journ. exp. Med. 106, 15, 1957.
3. Dressler, W.: Amer. Heart Journ. 63, 757, 1962.
4. Dressler, W.: Amer. Journ. Medic. 18, 591, 1955.
5. Fatenkov, V. N.: Arkh. 33, 5, 11 (1961), citirano po R. Markoffu.
6. Faßbender, M.: Nauheimer Fortbildungslehrgänge, 29 Tgg. D. Steinkopf, Darmstadt, 1964.
7. Fox, E. N.: Journ. of Immunology 93, 826, 1964.
8. Frick, P. G.: Schweiz. Med. Wschr. 93, 687 (1963).
9. van der Geld, H.: Lancet, 1964, II, 617.
10. Gherman, G., Niculescu, Al., Serban, Al., Caluser, I.: Z. ges. Inn. Med. 18, 827, 1963.
11. Goldberger, E.: Acta med. Scand. 161, 347, 1958.
12. Guse, L. B., Pearce, M. C.: A. M. A. Archiv. of. Int. Med. 112, 56, 1963.
13. Hess, E. V., Fink, Ch. U., Taranto, A., Ziff, M.: Journ. of Clin. Investigation Vol. 43, 5, 886, 1964.
14. Kaplan, M. H., Bolande, R., Rakita, L., Blair, I.: New Engl. Journal Medic. Vol. 271, 13, 637, 1964.
15. Klein, P., Burkholder, S.: Deutsche Med. Wschr. 2001, 1959.
16. Markoff, R.: Schweiz. Med. Wschr. 94, 647, 1964.
17. Moeller, H. C.: Medizin. Klinik I, 289, 1962.
18. Piening, O.: Medizin. Klinik II, 1750, 1964.
19. Rajka, E.: Allergie u. allergische Erkrankungen, Akademie Kiado, Budapest 1959, I-539, II-742.
20. Scholmerich, P.: Handb. Inn. Med. 4. izd., IX, Springer, 1960.
21. Soloff, L. A. i sar.: Circulation 8, 481, 1953.
22. Steffen, C.: Klin. Wschr. 211, 1958.
23. Steffen, C.: Z. f. Rheumaforschung 21, 476, 1962.
24. Tichy, H., Seidel, K., Heidemann, G.: Lehrbuch d. Rheumatologie, Berlin, 1959.
25. Trenckmann, H., Hagert, M.: Z. ges. Inn. Med. 1, 1, 1965.
26. Vinogradov, V. I.: Interna Terap., Moskva, 34, 41, 1962.
27. Vorlaender, K. O.: Allergie u. Asthma 9, 252, 1963.

28. Vorlaender, K. O., Braun, H. J., Grenzmann, M.: Münch. med. Wschr. I, 21, 1965.
29. Vorlaender, K. O.: Dtsch. Gesell. f. Inn. Med. XV, 68 Konges, 479, 1962.
30. Vorlaender, K. O., M., Ley, Schaede, A.: Dtsch. med. Wschr. I, 87, 628, 1962.
31. von Wasielewski, E.: Med. Welt I, 27, 1963.
32. Watson, B. R.: Yale Journ. Biology 20, 81, 1947, cit. iz Zbl. gesamt. Inn. Med. 120, 6, 1949.
33. Watson, B. R., Rothbard, S., Vanamu, P. J.: Journ. exp. Med. 26, 535, 1964.

