

AKADEMIJA NAUKA I UMJETNOSTI BOSNE I HERCEGOVINE

RADOVI

KNJIGA XLIV

ODJELJENJE MEDICINSKIH NAUKA

KNJIGA 16.

Urednik
PAVEL ŠTERN,
redovni član Akademije nauka i umjetnosti
Bosne i Hercegovine



SARAJEVO
1972

JOSIP JEŽIĆ* I MEHMEDALIJA IBROVIĆ

HEMOLITIČKO-UREMIČKI SYNDROM — OZBILJNA TEŠKOĆA USPJEŠNE TERAPIJE VEZIKALNE HEMATURIJE GOVEDA

(Primljeno na sjednici Odjeljenja medicinskih nauka 8. X 1971. godine)

Kao neposredan uzrok letalnog svršetka hematuričnih životinja navodi se obično maligni proces na mokraćnom mjehuru sa konsekutivnom kaheksijom čitavog organizma. Samo pojedinačno u kontaktu s iskusnim praktičarima u nekim regionima mogli smo čuti i za smetnje u mokrenju, ali je to redovno pripisivano malignim novotvorinama lociranim na ulazu u ureteru. Rjeđe je ta pojava pripisivana ugrušcima koji su zatvorili lumen uretre. Opturacija urinalnih prohoda spominjana je osobito kod muških životinja, misleći pri tom na fleksuru u sigmoideji penisa.

Svaki pokušaj terapije vezikalne hematurije stavlja pred nas dvije dileme koje još nisu našle prave odgovore. Prva je dilema sadržana u pitanju: radi li se o bolesti čitavog organizma ili je to samo lokalno oboljenje mokraćnog mjehura? U stvari, danas se nalazimo pred nešto drugačije formuliranim pitanjem: da li je hematurija prvenstveno bolest čitavog organizma, sa promjenama u mjehuru kao posljedicom općeg oboljenja, ili se radi o bolesti mokraćnog mjehura sa nizom posljedica na čitavom organizmu? Ovo pitanje je vrlo slično problemu humane medicine: da li je primaran lokalni proces tumora ili je tumor samo posljedica općeg oboljenja. Druga je dilema sadržana u pitanju: da li je hematurija jedinstvena bolest sui generis, tj. bolest konstantne određene etiologije, jedinstvene patogeneze, možda i jedinstvene kliničke i patomorfološke slike, pa i jedinstvene terapije, a eventualno i preventive. Ježić i Janjatović (5—54) na osnovu svojih iskustava u Bosni došli su do zaključka da mora postojati izvjestan etiopatogenetski pluralitet u našoj hematuriji. U tom smislu je B. Jakšić (5—53) već 1953. postavio pitanje: da li su hematurije u našoj zemlji i brojnim drugim po čitavom svijetu međusobno identične?

Lako je zaključiti kakve teškoće iz ovih dilema proizlaze za eksperimente sa ciljem terapije. U prvoj dilemi mi smo se opredijelili za opće oboljenje, što smo i prilično dokumentirali (5). O drugoj dilemi mi smo

* Adresa autora: Akademija nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine.

vodili računa na taj način što smo slučajeve na kojima smo radili dijelili na one koji su imali posve sačuvanu sposobnost grušanja krvi te se u mokraći uvijek moglo naći ugrušaka [Gorišek i saradnici (5—41), Begović i saradnici (1)], i na one kod kojih nije bilo ugrušaka u mokraći s jednostavna razloga što su procesi grušanja i protrombinsko vrijeme bili znatno usporeni.

U pokušajima u Zagrebu i Kalinovici (porijeklo Banja Luka) vjerojatno se radilo o normalnom grušanju, u kasnijim pokusima u Sarajevu namjerno smo već birali bolesne životinje s usporenim grušanjem.

I upravo tu smo doživjeli iznenađenje: sreli smo se sa pojavom hemolitičko-uremičkog sindroma, o kome ovdje izvještavamo.

NASA EKSPERIMENTALNA ISKUSTVA

Usporedno s ovim radom, u posebnoj publikaciji (4) iznosimo sedam grupa raznih pokušaja terapije koji su uglavnom svršili bez rezultata. Usporedne studije etiopatogeneze bolesti sa usmjeravanjem na terapiju i preventivu nisu samo izraz želja i nastojanja za bržim okončavanjem radova, nego mnogo više pritisak, prinude činjenica da se studiji mogu vršiti samo na spontanim oboljenjima razmjerno skupih životinja. Sitne eksperimentalne životinje i laboratorijska istraživanja mogu služiti samo kao dopuna. U sedam spomenutih neuspjelih postupaka na 39 životinja bilo je nekoliko slučajeva trajno izliječenih, a nekoliko sa privremenim poboljšanjem. To je govorilo da je patološki proces ipak reverzibilan i da bi se i hematurija možda ipak mogla liječiti. Nastavljajući te radove, mi smo jednog dana raspolagali izvjesnim saznanjima o mogućnosti medikamentoznog uspostavljanja normalnog grušanja krvi.

Radost je bila kratkotrajna. Životinje su zaista počele lučiti svjetliju mokraću, ali su brzo izostali uobičajeni široki mlazovi i prešli su u curak i kapanje praćeno pojavama tzv. tenzema, mučnim grčevima životinja, sa skorim prelazom u anuriju. Istina, u prvi čas opće stanje životinja nije se pogoršalo, ali se osim bistre mokraće nije moglo govoriti ni o nekom poboljšanju. Rektalna palpacija otkrivala je povećanje mokraćnog mjehura. Punktiranjem mjehura a i kateteriziranjem dobivali smo nevelike količine dosta bistre mokraće. Dobar dio takvih životinja privodili smo prinudnom klanju, ali nas je veći dio iznenadio naglim uginućem dan-dva kasnije. Uostalom, nismo ni forsirali klanje, jer se radilo o manje vrijednim, a sada još i teško bolesnim životinjama sa mesom određenog mirisa. U toku 1970. i 1971. izgubili smo na ovaj način 11 životinja u zavodskim pokusima, a 4 na terenu.

Sumnja u uremiju je bila opravdana, ali je prije konačne dijagnoze žrtvovano još nekoliko životinja, jer nalazi još nisu bili sasvim jasni.

Nekoliko riječi o uremiji životinja

Pod pojmom uremije podrazumijevamo autointoksikaciju organizma nastalu retencijom urina ili potpunim prestankom stvaranja urina [S. Begović (5—6), koga citiramo i dalje].

Sporadična uremija nastaje razvojem patoloških procesa na samom urogenitalnom traktu, osobito na bubrezima, pa se tada obično

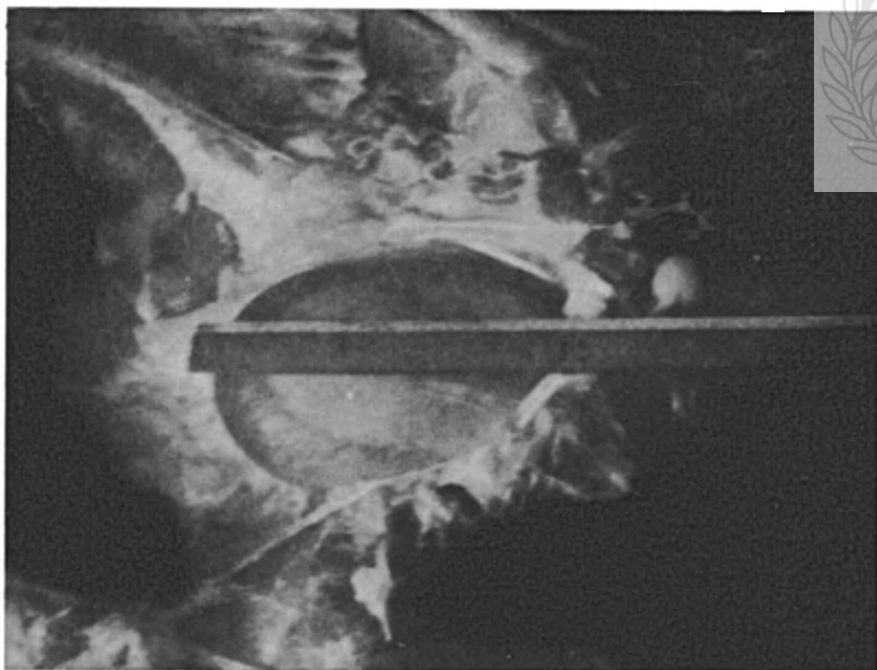
govori o renalnoj uremiji. Ekstrarenalnom uremijom nazivamo pojave izazvane patološkim procesima izvan bubrega. Eksperimentalna uremija se najlakše postiže podvezivanjem uretera. Uremiji obično prethodi oligurija, a zatim anurija.

Dok je slika uremije kod čovjeka vrlo teška i sa dosta karakterističnih simptoma, kod životinja se većina tih simptoma nikako ne razvija ili se teško registrira. Da je simptomatologija uremije životinja nedovoljno poznata, dade se zaključiti donekle i odatle što patofiziologije, pa i Begovićeva, pretežno o njoj govore na osnovu iskustava stečenih na čovjeku. Kod bubrežne insuficijencije sa slikom uremije dolazi i do poremećaja transmineralizacije: u krvnoj plazmi povišeni su kalij, fosforna kiselina i magnezij, a smanjeni klor, natrij i kalcij.

U isto vrijeme organizam se nalazi u jakoj acidozi posebne vrste, dok kalcij pada vrlo nisko. Nas je možda malo kolebalo što su u našim slučajevima nivoi uree bili tek neznatno povišeni. Na žalost, kasno smo uvidjeli da su naše pretrage bile suviše rijetke, tako da je među pojedinim pretragama moglo biti više dana, a razvoj uremije je vrlo brz. Ionako oskudni simptomi uremije kod životinja bili su u našim slučajevima zakamuflirani teškom i često napredovalom hematurijom.

Patomorfološki nalazi

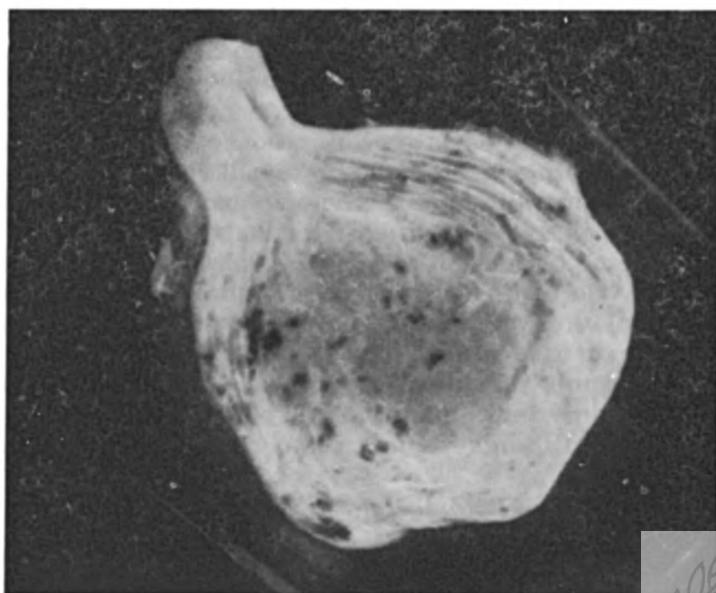
Nalazi post mortem stavili su nas pred jednu još veću zagonetku. Četiri sekcije vršene su pod improviziranim mogućnostima, dok su os-



Sl. 1.

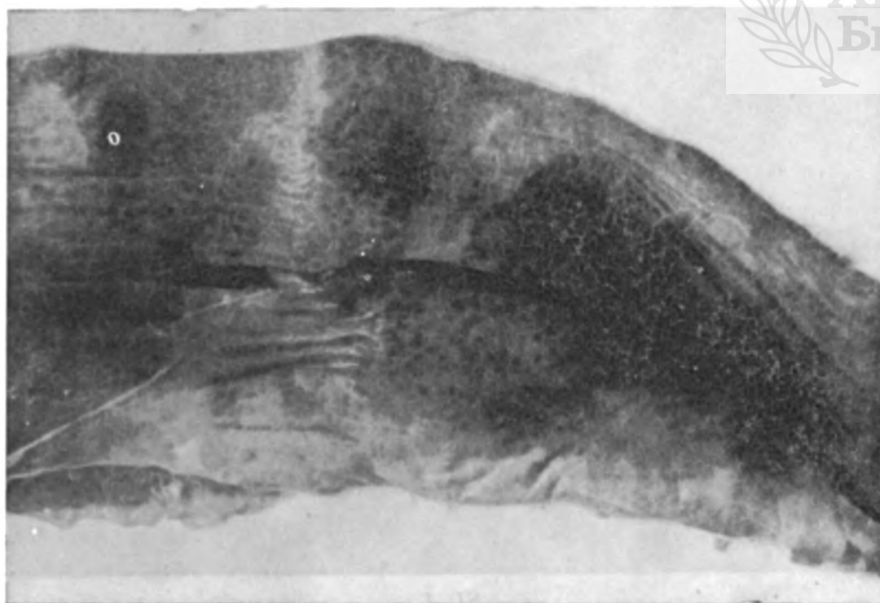
Mjehur je nekoliko puta povećan uslijed obturacije uretre krvnim udrušcima. Nakupljena mokraća u mjehuru puna je kompaktnih ugrušaka u veličini i boji zrele šljive. (Originalni snimak).

tale obavljali naizmjenice docenti F. Sudarić i A. Džuvic u Zavodu za patološku anatomiju (šef prof. dr E. Gavez) u našem prisustvu. Tri priložene slike u boji, nažalost štampane u crno-bijeloj tehnici, ilustriraju najveći dio ovih nalaza. Mjehuri su bili s dužim promjerom i do 35 cm,



Sl. 2.

Otvoreni mokraćni mjehur je još uvijek dilatiran. Na površini sluznice vidljivi su ledirani krvni sudovi. (Originalni snimak).



Sl. 3.

Slezena sa hematomima. (Originalni snimak).

dakle nekoliko puta povećani, puni ugrušaka u veličini šljive i većim, konzistencije mekane šljive, ali gumaste čvrstoće, tamnocrvenkaste, skoro plavičaste boje. Kraj njih svijetla žućkasta mokraća s manjim primjesama krvi. Isto tako, bila je zgrušana i krv u srcu, samo su ugrušci bili svježiji i mekani, te su se pri laganom pritisku drobili. Ispražnjeni mjehur bio je samo malo veći od normalnog, stijenke su mu bile bez zadebljanja, na sluznici mjehura su vidljive samo brojne sićušne lezije, zapravo rupice kroz koje je u lumen mjehura curila još nezgrušana krv. Znači da se krv grušala tek u mjehuru, jer kroz one rupice nije mogla isticati zgrušana krv; da je bilo takvog grušanja, došlo bi do ustavljanja hematurije, a to je bio cilj svih pokusa.

Na nekoliko mjesta nađena su petehijalna krvarenja na sluznicama. U slezeni su bili prilično veliki hematomi, kako se vidi na trećoj slici. Pravo iznenađenje, zbog kojeg i predajemo stručnoj javnosti ova naša iskustva, tek dolazi; u krvnim sudovima krv je bila posve negrušana, a peritonealna šupljina je bila ispunjena priličnom količinom negrušane tamnocrvene krvi. Crna, katranasta tečna krv nama veterinarima uvijek vodi misli na slične pojave kod antraksa. Srećom, ovdje se nije radilo o tome, ali je to tim više iznenađivalo jer nismo poznavali ovaj fenomen, te nam je, u stvari, humana medicina dala odgovor.

Krvni sudovi u mjehuru

Gotovo svi naši stručnjaci [I. Arnautović (5—3), S. Begović, V. Butozan, (5—16), H. Džuvic, (5—26) (5—52), Martinčić (5—68), Sofrenović (5—103, 104) Stamatović (5—105), Varenika (5—109)] koji su se bavili hematurijom dali su i priloge o promjenama u mokraćnom mjehuru. Nalazi su vrlo različiti: od neznatnih promjena do teških pojava malignizacije. Ipak, u jednom se svi slažu, a to je da su krvni sudovi ozbiljno ledirani: od jednostavnih proširenja i lezija kapilarnog sistema, do ozbiljnijih promjena na intimi krvnih sudova i zadebljanja stijenki. Šta više, nalazi beogradskih istraživača [Sofrenović, Stamatović, Bratanović (5—103, 104, 105)] idu dalje: još zdrave nehematurične životinje u hematuričnim rajonima pokazuju u velikom procentu alteracije u vaskularizaciji.

Nas ovdje prvenstveno interesuju proširenja kapilara i arteriola, kao razne varice, ektazije i angiomi, pretežno na ventralnoj stijenci mjehura. Interesantno je u ovom smislu da se mogu naći i uspoređivanja ovih promjena sa analognim promjenama kod čovjekovih hemoroida.) U svakom slučaju, moramo pretpostavljati da su kapilarna strujanja lezijama i rastezanjem stijenke prekinuta, te u stvari imamo pred nama arteriole sa širim otvorima, koji se prostim okom vide na praznim mjehurima kao tačkaste rupice. Takvih rupica se može naći i na desetine, pa nije čudo da strujanje krvi, mjesecima i godinama, toliko proširi ove lezije da stvore mogućnosti za isticanje znatnih količina krvi.

RAZMATRANJE, TUMAČENJE I ZAKLJUČCI

Mjeseci su prolazili u razmišljanju i studiju fenomena, u konzultacijama sa fiziolozima i hematolozima i — u ponavljanju pokusa. Osim

negrušanja krvi, kod antraksa nismo u pristupačnoj nam literaturi našli ništa slično, pa ni kod hematurije. Ipak smo mogli na kraju registrirati dva mišljenja koja se na neki način dopunjuju.

Jedno mišljenje govori o laminoznom, slojevitom, i turbulentnom kretanju krvi. U ravnim ili jedva zavijenim sudovima krv se kreće u tankim slojevima koji se obavijaju u cjevastom lumenu, te se skoro nikako međusobno ne miješaju. Tako bismo objasnili što se krv u velikim krvnim sudovima nije grušala. Suprotno tome, kretanje krvi u proširenim prostorima je turbulentno. Takvo je stanje za naš slučaj u srcu i mokraćnom mjehuru. Tu je laminarno kretanje isključeno. Turbulencija vodi do konglomeracije, do povećane koncentracije trombocita. Trombociti luče tromboplastine, koji povećavaju koagulabilnost, sposobnost zgrušavanja u toj široj lokaciji.

Antagonistički na grušanje mogli bi djelovati i razni drugi litički faktori koji se mogu naći u krvi pod izvjesnim ne sasvim normalnim stanjima. To su lizoplastin ili profibrolizin, urokinaza, koji se smatraju produktima tkivnog heparina, odnosno mastocita. Ljubica Nešić i J. Ježić (6) našli su histološki u paratireoideji hematuričnih goveda razmjerno povećanje mastocita. Mastociti luče heparin, histamin i serotonin (H. Selye, 7). Sve su to, po našem mišljenju, znakovi odbrane organizma od određenih opasnosti. Heparin usporava ili sasvim sprečava grušanje krvi, ali djeluje samo u krvi. Ne djeluje u mokraći. Time bismo objasnili negrušanje krvi u krvnim sudovima, a grušanje u mokraći. Otvoreno bi ostalo: zašto se ipak grušala krv u srcu, gdje je moralo biti heparina. Iz nalaza se vidi da je do grušanja došlo tek post mortem, jer su ugrušci u srcu bili posve svježiji. Možda bismo tu za tumačenje, dakle, mogli iskoristiti prethodnu tezu da turbulentno kretanje u širim prostorima povećava koncentraciju trombocita, čime je mogao istovremeno biti neutraliziran heparin.

U studiju literature zadržali smo se na onom što su pisali C. Gianantonio, M. Vitaccio, F. Mendilaharsu, A. Ruty, I. Mendilarzu (3, 1964) i M. C. Brain (2, 1969). Poslednji je u skupnom referatu u »Aggiornamenti in Ematologia« dao prikaz »hemolitičko-uremičkog sindroma« u humanoj medicini. Termin su prvi postavili 1955. Gasser i saradnici (cit. po Brainu) u opisu akutne hemolitičke anemije na bazi fatalne bubrežne insuficijencije kod djece i mladih osoba. Bilo je sličnih izvještaja s raznih strana, ali je Gasser sve pojave lijepo klasificirao kao jednu »entita morbosu autonomu«. Uzroci, u načelu, leže u »nephropatia acuta fatale«, vjerojatno na nekim akutnim glomerulonephritisima sa počecima nekroza.

Razumljivo je da je u humanoj patologiji opisano dosta slučajeva drugih uzroka uremije, ali je klinička i patomorfološka slika ostala jednaka. Tako je opisano i više slučajeva na bazi oligurije usljed renalne insuficijencije ili anurije bez bliže definirane etiologije. Čitav proces opturacije prohoda urina u našim pokusima počeo je solidnim ugrušcima pod djelovanjem naše medikamentacije.

U našim prethodnim pokusima nije bilo ovakvih pojava, iako smo pokuse obavljali na 39 životinja (4). To je sasvim razumljivo, jer nije uspijevalo uspostaviti normalno grušanje. Hemolitičko-uremički sindrom se pojavio tek kad je opća terapija dovela do vraćanja normalnoj

koagulaciji, koja je dotle bila jako usporena. Prema tome, ovi nam negativni rezultati mogu ovdje služiti kao kontrole, jer je dobar dio životinja bio iz istih regiona.

Opturacije su počele ugrušcima na uretri. Nepotpuni zastoj mokraće je rastao. Povećanje mokraćnog mjehura rastezalo je stijenke i time povećalo i rupice kroz koje je curila krv u lumen mjehura. Prilikom maksimalnog punjenja mjehura vršen je i dvostruki pritisak (rastezanje stijenki i pritisak obilatog sadržaja u mjehuru) na završetke uretera koso položene u dorzalnoj stijenki mjehura. Protok mokraće sprečavan sada na dva mjesta, bio je uskoro potpun: došlo je do anurije. Zbog čisto mehaničkog karaktera ove anurije u početku, mogla bi se nastala uremija nazivati ekstrarenalnom, uspoređujući je sa stanjem poslije podvezivanja uretera. Ipak, moramo pretpostavljati da ovaj zastoj mokraće uzrokuje i više funkcionalnih, fizioloških i biokemijskih poremećaja u bubrezima i u krvi. Ne samo visok procenat uree u krvi, nego i sama blokada bubrega i tzv. »mokrenje u tkivo«, kao i drugi znakovi uremije uzrokuju acidozu, a pad kalcija i pojava heparina sprečavaju grušanje krvi u krvnim sudovima, jačajući istovremeno dijapedezu, ekstravazaciju.

Vrlo brzi procesi vezani za sindrom uremije tumače naglo pogoršanje stanja bolesne životinje i iznenadni egzitus.

Sva ova paradokсна i suprotna djelovanja mogu se lako razumjeti ako ih pravilno redamo u vremenskom redoslijedu. Mi nemamo ovdje ni razloga ni materijalne osnove da bliže ulazimo u tumačenje ovih mehanizama. Zadovoljavamo se samo konstatacijom da suština ovih pojava zaista odgovara onome što humana patologija podrazumijeva pod »hemolitičko-uremičkim syndromom«.

J. JEŽIĆ UND M. IBROVIĆ

DAS HÄMOLYTISCH-URÄMISCHE SYNDROM, EINE ERNSTHAFTE SCHWIERIGKEIT IN DER ERFOLGREICHEN THERAPE DER VESICALEN RINDERHÄMATHURIE

ZUSAMMENFASSUNG

Es wurde eine allgemeine Therapie der vesicalen Rinderhämaturie und zwar einer Variante der verlangsamten Koagulation — versucht, mit dem Ziel einer Normalisation des Koagulationsprozesses. In dem Fällen, wenn dies, wohl auch nur vorübergehen gelang, kam es zu einer Uretraobturation durch Blutgerinsel, zu einer Harnstockung, zu einer Blasenverbreitung und zu einem Ureterenverschluss durch Kompression.

Eine allmähliche Stockung im Harnabfluss fing mit einer Oligurie an, um bald in eine Anurie überzugehen, mit einer Voraussetzung von funktionellen und biochemischen Veränderungen in den Nieren und im Blute. Klinisch wurde es offenbar durch eine schroffe Verschlimmerung des allgemeinen Zustandes mit einem Urämiebild, was zu einer Zwangsschlachtung, beziehungsweise zu einem Lethalende in ein bis zwei Tagen führte. Wir hatten elf solche Fälle im Institut und vier auf dem Terrain.

Post mortem wurde die Blase sehr vergrößert aufgefunden, gefüllt mit solidem pflaumenblauen Gerinsel, während der Harn fast klar war. Auch das Herz war mit frischem Gerinsel gefüllt, das sehr leicht zerbröckelte. Im Gegensatz dazu war das Blut in den Blutgefäßen nicht koaguliert und eine grössere Menge unkoagulierten Blutes wurde in der Peritonealhöhle aufgefunden. In der Milz wurden einige grössere Hämatome gefunden, manchmal stellenweise auch Petechien.

Diese paradoxe Erscheinung des Blutgerinnens in Herz und Harn bei einer Nichtkoagulation in den Blutgefäßen könnte man derart erklären: die Urea im Blute mit einer Urämie, Mastozyten in der Gegend der Parathyroidea mit verstärkten Heparinmengen, eine Acidosis und Kalziumfall im Blute. Analog mit Fällen beschrieben in der Menschenmedizin, auf Basis verschiedener Nephropathien, besonders bei Kindern und jüngeren Personen, schlagen wir für diese Inzidenzerscheinungen die Benennung »Hämolitisch-urämisches Syndrom« vor.

Erfahrungen aus solchen Fällen suggerieren, dass man die Therapieversuche von multi-kausalen Prozessen der vesicalen Hämaturie auf parallele allgemeine und lokale Eingriffe gründen sollte. Einseitige Eingriffe werden wahrscheinlich keine zufriedenstellenden Resultate ergeben.

LITERATURA

1. Begović S. Ježić J., Tafro A.: Koagulatrombocitogrami i hematogrami hematuričnih krava u nekim rejonima SR BiH. Radovi ANU-XXXVII, knj. 14, Sarajevo 1969, 133—142.
2. Brain M. C.: La sindrome emolitico-uremica. Aggiornamenti in Ematologia. Il Pensiero Scientifico, Roma 1969.
3. Gianantonio C., Vitaccio M., Mendilaharsu F., Ruty A., Menndilaharsu I.: The hemolytic — uremic Syndrome. J. Pediatr., 1964.
4. Ježić J., Ibrović M.: Sedam negativnih pokušaja terapije vezikalne hematurije goveda. Rad štampan u ovoj knjizi.
5. Ježić J., Šegota T., Pokrajčić B.: Glaciofluvijalna erozija u prošlosti naše planete kao primarni faktor pandemičnosti i endemičnosti hipofunkcije tireoideje ljudi i životinja. Radovi ANU-XXXVII, knj. 14, 85—132.
6. Nešić Ljubica, Ježić J.: Histološki prilozi proučavanju vezikalne hematurije goveda. Sarajevo 1971. (u štampi).
7. Selye H.: The Mast Cells. Washington 1965.