

Közlemény a m. kir. Ferencz József Tudományegyetem belgyógyászati klinikájáról.
(Igazgató: Dr. Ruzsnyák István egyetemi ny. rendes tanár.)

HAEMOGLOBINURIA ÉS C VITAMIN.

Irták: Dr. Armentano Lajos és Dr. Bentsáth Aladár.

A paroxysmalis haemoglobinuria keletkezésének a mechanizmusa a betegség ritka volta ellenére is — majdnem teljes egészében tisztázott. *Donath* és *Landsteiner* már 1904-ben kiderítették, hogy az ilyen betegek vérében autohaemolysin mutatható ki, amely egy thermostabilis és egy thermolabilis részből áll. A thermostabilis rész (amboceptor) abban különbözik a többi ismert haemolysintől, hogy csak hideg behatására kapcsolódik a vörösvértestekhez. A thermolabilis rész megfelel a normális vér complement tartalmának. A paroxysmalis roham oly módon jön létre, hogy valamelyik testrész lehűtése által a haemolyticus amboceptor a vörösvértestekhez kötődik, amelyek ezáltal sensibilisálódnak és a circulatíóban a testhőmérsékletű vérben a complement hatására feloldódnak. A haemolysis által felszabaduló vérfesték mennyiségétől függően jön létre a haemoglobinuria. Ha a szabad haemoglobin mennyisége meghaladja a vese küszöbértékét, úgy a veséken keresztül kiválasztódik. Ilyen módon érthetőkké válnak ezen betegségnek abortív, larvált alakjai. A paroxysmalis haemoglobinuriát tehát mindig megelőzi az intravitalis haemolysis. Az autohaemolysin keletkezése már kevésbé tisztázott. Ismeretes, hogy a paroxysmalis haemoglobinuriás betegek igen nagy részében a Wassermann-reactio positiv, illetőleg az anamnesisben lueses infectio mutatható ki: *Donath* és *Landsteiner* 99 eset közül 95-ben tudtak luest kimutatni. A haemolysin keletkezésében tehát a luesnek valamilyen szerepet kell játszania. Az eddigi vizsgálatok szerint a Wassermann-reactiót adó anyagok a haemolyticus amboceptorral nem azonosak, azokat különböző módszerekkel sikerült egymástól elkülöníteni (*Moro* és *Noda*, *Yamada*, *Matsuo*, *Jancsó* stb.). *Erich Meyer* és *Emmerich* az autohaemolysin képződését oly módon képzelik el, hogy ismétlődő vérzések a szervezetben autoimmunisatiós folyamatot indítanak meg, amelyek a haemolysin képződéséhez vezetnek. *Wichels* vizsgálatai szerint a beteg vörösvértestjeinek csak akkor van antigen hatásuk, ha azok allergiás szervezetbe kerülnek be. Ezt az allergiás állapotot hozná létre a lues: így az allergiás szervezetben létrejövő vérzések képesek autoimmunisatiós folyamatot megindítani, autohaemolysint termelni. Ezen felfogás mellett szólnak *Lüdtké* kísérletei is.

Salen a vörösvértestek sensibilisálódását colloid-chemiai úton igyekszik magyarázni. Szerinte a lehűtés által a vér bizonyos colloidjainak dispersitása csökken. A megváltozott dispersitás megváltoztatja a colloidok fizikális tulajdonságait is. A hideg hatására a durván dispergált colloídrészecskéket bizonyos sejtek (először az idősebb vörösvértestek) veszik fel, amelyek aztán elvesztik azon képességüket, hogy pénztekerccszerűen rendeződjenek el: úgy viselkednek, mint a sensibilisált sejtek.

A lueses eredet miatt természetes, hogy a paroxysmalis haemoglobinuria therápiájában elsősorban az antilueses kúra szerepel, amelyre számos esetben javulás, sőt gyógyulás következik be. Számos

eset ismeretes azonban az irodalomban, amikor az antilueses kezelés hatástalannak bizonyult. Ezért történtek próbálkozások más olyan anyagokkal, amelyek in vitro a Donath-Landsteiner-féle reakciót képesek megakadályozni. Így *Lindbom* és *Pringsheim* szerint a cholesterolin, *Burmeister* szerint pedig a CaCl_2 , illetőleg NaCl képes a sensibilisált vörösvértesteket az oldástól védeni. *Lichtmann* májtherápiával ért el jó eredményt. A betegeken azonban ezekkel az anyagokkal való próbálkozások épp úgy, mint más beavatkozások: auto-, heteroserum stb. nagyrészt hatástalannak bizonyultak (*Kumagai* és *Namba*), másrészt számos eset ismeretes az irodalomban, amelyekben az antilueses kúra nem szüntette meg a paroxysmusokat. A C vitamin anyagcserének tanulmányozása közben egy tipusos paroxysmalis haemoglobinuriában szenvedő betegnek nagy adag ascorbinsavat adtunk i. v. azzal a céllal, hogy az ascorbinsav a veseküszöbértékének megváltoztatásával nem befolyásolja-e a haemoglobinuriát. Meglepő módon már egy C vitamin injectio után az azelőtt könnyen kiváltható roham nem jelentkezett, amint az a következőkben röviden ismertetett kórtörténeti adatokból kitűnik.

K. S. 36 é. földműves. Felvéve 1935. dec. 10. Anamnesis: Két év óta — ha hideg időben meztláb dolgozik — »véres vizelet« lép fel, amely csak egy napig szokott tartani. Vérvizelésével egyidejűleg gyakran volt borzongása, szédülése s a következő napokon feltűnő gyengének érezte magát. Fiatal korában luest szerzett.

Status: Halvány, sápadt arc, mérsékelt emphysema, a nagy erek felett halk, systoles zörej, lép nem tapintható. Vizeletében minimális fehérje mutatható ki. Vörösvértetszáma: 2.5 millió, Hgl: 42%, fehérvérszám: 8100, thrombocytaszám: 270.000. Capillarisresistentia *Borbély* szerint 32 Hgcm. Vörösvértrestresistentia 0.42-nél kezdődő, 0.34-nél teljes haemolysis. Wassermann-reactio: +++

XII. 13. 15 percig tartó hideg lábfürdő után tipusos paroxysmalis haemoglobinuria.

XII. 18. Donath—Landsteiner reactio positiv. Az alsó végtagnak 30 perces lehütése ismét tipusos haemoglobinuriás rohamot vált ki (hidegrázás, 39.4°C-ig emelkedő temperatura, lépduzzanat stb.). A roham alatt és előtte meghatározott vörösvértrestresistentia hypotoniás NaCl oldattal szemben: 0.42—0.32.

XII. 28. 600 mg C vitamin, i. v. 5 perc múlva 15 perces lehütés sem haemoglobinuriát, sem egyéb tüneteket nem vált ki, bár a Donath-Landsteiner reactio most is positiv.

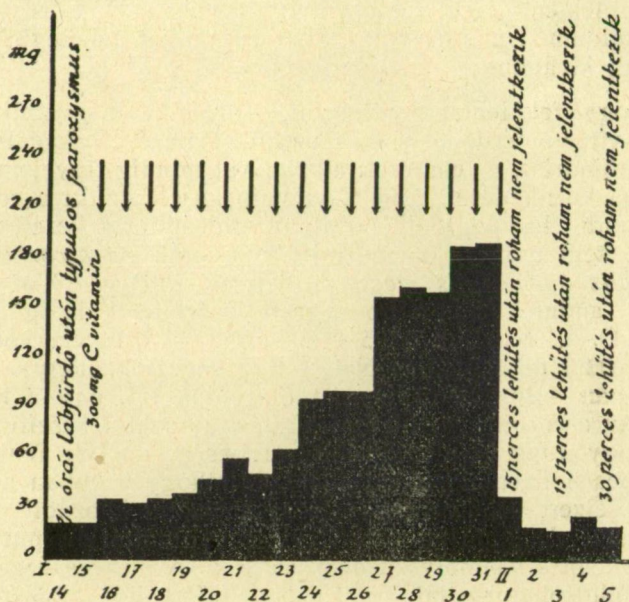
I. 14. 15 perces lehütés után tipusos paroxysmus.

Ezután vezettük be a betegnél az ascorbinsavkezelést, még pedig I. 16-tól I. 31-ig naponta 300 mg C vitamin i. v. adagolásával.

Ekkor a kezelést abbahagyva, II. 1-től III. 31-ig 8 ízben próbálkoztunk 30 perc lehütéssel rohamot kiváltani — minden alkalommal negativ eredménnyel. A Donath—Landsteiner reactio — bár minden alkalommal positiv volt — a legutolsó kísérlet alkalmával már csak 1 : 1, illetőleg 1 : 2 hígításban.

Amint a kórtörténeti adatokból kitűnik, egy C vitamin (600 mg) injectio a haemoglobinuriás rohamot tökéletesen kivédte. A hatásmechanizmus és a hatás időtartamának meghatározása végett szükségesnek látszott annak eldöntése, hogy a betegben hypovitaminosis kimutatható-e, vagy sem. E célból az általunk alkalmazott módszer

szerint naponta 300 mg ascorbinsavat adtunk i. v. a már jelzett napokon, miközben állandóan figyelemmel kísértük (jodometriás és dichlorphenol-indophenol módszerrel), hogy mikor választja ki a beteg a vizelettel bevitt C vitaminnak 50%-át. A beteg telítéséhez 13 nap volt szükséges (1. ábra), tehát a beteg igen nagyfokú »vitamindeficit-



ben» szenvedett. A telítés után nemcsak a mesterséges, de spontan rohamok sem jelentkeztek.

A C vitamin tehát képes a paroxysmalis haemoglobinuriát kivédeni. Hogy ez a hatás tartós-e, vagy csak bizonyos ideig áll fenn, azt természetesen csak a további megfigyelések dönthetik el. A legutolsó kísérletünk mesterséges roham kiváltására 2 hónappal történt a legutolsó ascorbinsav injectio adása után, ekkor a C vitamin még mindig védett.

A C vitamin ezen hatásának magyarázatánál többféle lehetőségre gondolhatunk. Így a beteg vére complement tartalmát elveszíthette, vagy anticomplementaer hatásúvá válhatott, minthogy paroxysmalis haemoglobinuriánál — különösen gyakori rohamok után — ilyen állapotok előfordulnak. Ezt a lehetőséget kizártuk a vér complement tartalmának többszörös meghatározásával.

A complement meghatározáshoz először az amboceptor haemolysáló képességét állapítottuk meg a szokásos módon. A titráláshoz 5%-os birkavörösvért est emulsiót és 1 ccm 20-szorosára felhígított tengerimalac savót használtunk. A haemolysint a végtiternél négyszer nagyobb töménységben alkalmaztuk. A haemolyticus rendszert 10-szeresére felhígított embersavónak emelkedő mennyiségével hoztuk össze, úgy, hogy sorozatunk 0.01—0.1 ccm natív savónak megfelelő hígításból állott. A leolvasásnál azt a hígítást vettük a vér complement mennyiség mértékének, amely csöben a haemolysis 10 perc múlva

37° C mellett teljes volt. Ez a beteg savójánál 0.03 ccm nativ savónak felelt meg. A C vitamin kezelés kihagyása után két hét múlva ugyanezt az értéket kaptuk.

Hasonló kísérleti feltételek mellett normális egyénekben 0.03—0.04 értéket találtunk.

A complement jelenlétét bizonyította még a D. L. reactio, amely minden alkalommal positiv volt, akkor is, amikor a betegben rohamot nem sikerült kiváltani.

Mint hogy fel lehetett tételezni, — amint már említettük, — hogy a C vitamin csupán a veseküszöb emelésével akadályozta meg a haemoglobinuriát, a lehűtések alkalmával mindig figyelemmel kísértük a serum viselkedését. Míg C vitamin kezelés előtt a roham alatt a serum mindig haemoglobin tartalmú volt, addig a kezelés után egy alkalommal sem tudtunk haemolysist kimutatni. *Az ascorbinsav tehát az intravitalis haemolysis megakadályozása által védte ki a haemoglobinuriát*, amint ezt in vitro végzett kísérleteink is igazolták. Ha ugyanis a D. L. reactiot (0.25 ccm serum + 0.1 ccm vörösvértest-emulsio + 0.25 physiologiás NaCl) úgy végeztük, hogy a physiologiás NaCl-ban 4 mg ascorbinsavat oldottunk fel, úgy a haemolysis kimaradt. Az ascorbinsav oldatból hígítási sorozatot készítve megállapítottuk, hogy 2 mg az a legkisebb mennyiség, amely a fenti beállítás mellett képes a haemolysist kivédeni. Mint hogy azonban ascorbinsav hatására a jelzett rendszerben már savhaematin képződik, a kísérleteket megismételtük pufferezett C vitamin oldattal; a pufferezett C vitamin azonban a haemolysist nem védte ki. A pufferezést primaer és secundaer phosphatoldattal (m/15 Na₂ HPO₄-ból 91.5 ccm, m/15 KH₂PO₄-ból 8.5 ccm — Ph 7.8) végeztük olyan módon, hogy 150 mg ascorbinsavat 18 ccm pufferoldatban oldottunk fel. Mint hogy hypertoniás oldatok befolyásolják a D. L. reactiót, pl. 10%-os Na₂CO₃ oldatból már 0.05 ccm elegendő a D. L. reactio megakadályozására; emiatt a Na₂CO₃ nem alkalmas az ascorbinsavnak e célból való közömbösítésére, viszont a jelzett pufferoldat a D. L. reactiót nem befolyásolja. A C vitaminnak haemolysist gátló hatása in vitro tehát savhatáson alapul.

Hogyan akadályozza meg a C vitamin a haemolysist? Bár az in vitro végzett kísérletek nem teljesen mértékadók, mégis azt gondoljuk, hogy kísérleteinkkel közelebb jutottunk a kérdés megoldásához. Ha normális egyén vörösvértesteit 2 órán keresztül pufferezett ascorbinsav oldattal hozzuk össze, majd azután az ascorbinsavat fiziologiás NaCl oldattal kimossuk, e vörösvértestek a paroxysmalis haemoglobinuriás beteg savójának hatására a Donath—Landsteiner reactióban éppúgy haemolysist szenvednek, mint az előzőleg C vitaminnal nem kezelt vörösvértestek. Ez a kísérlet amellettt szól, hogy az ascorbinsav nem a vörösvértestekre hat, nem a vörösvértesteken idéz elő olyan változást, amely védené őket a haemolysin hatásától.

A beteg vérének complement tartalma a C vitamin kezelés alatt és utána nem változott, nagy mennyiségben volt kimutatható akkor is amikor mesterséges úton nem sikerült a betegnél a rohamot kiváltani. Ez tehát kizárja azt a feltevést, hogy az ascorbinsav a comp-

lement elpusztítása útján hat. Emellett szólnak az in vitro végzett kísérletek: a C vitamin akkor is véd, ha a Donath—Landsteiner reactióhoz nagymennyiségű friss complementet adunk.

Minden valószínűség szerint tehát az ascorbinsav az amboceptorra hat. Flangulyozzuk, hogy a D. L. reactio akkor is positiv maradt, amikor a betegnél $\frac{1}{2}$ óras lehűtéssel sem lehetett rohamot kiváltani: az autohaemolysin a beteg véreből tehát nem tűnt el. Ha azonban Kumagai és Namba szerint meghatároztuk az amboceptor mennyiségét, akkor kiderült, hogy annak mennyisége lényegesen csökkent: csak 1 : 2 hígításban volt még positiv. Ugyanerre lehetett következtetni abból is, hogy 5 perces lehűtés már nem volt elegendő ahhoz, hogy a D. L. reactio positiv legyen. Ezek a vizsgálatok amellett szólnak, hogy az általunk adott C vitamin mennyiség az autohaemolysint teljesen nem tüntette el a vérből, csak olyan nagy mértékben csökkentette, hogy a betegséget larvált állapotba hozta. Ugyanezt az eredményt érték el Kumagai és Namba antilueses kezeléssel. A fentiekből az is érthetővé válik, hogy miért szükséges az in vitro kísérlethez aránylag sokkal több C vitamin, mint in vitro.

A beteggel kapcsolatosan még egy nagyon érdekes megfigyelést eszközöltünk: a C vitaminnal való telítés után (II. 5) a *Wassermann reactio negativ lett* és négy hétig negativ maradt és jelenleg is csak gyengén positiv (2+). Ez az észlelésünk szintén amellett szól, hogy az ascorbinsav az antigenre hat — bár a lueses antigen és a haemolysin nem azonosak.

Salen elmélete szerint a C vitaminnek a serum nevezett colloid-jainak dispersitását kellene megváltoztatnia, lehetséges, hogy a dispersitas fokozásával akadályozza meg a vörösvértestek sensibilizálódását. Erre vonatkozólag további vizsgálatok szükségesek, valamint abban az irányban is, hogy befolyásolja-e a C vitamin az egyéb haemolysineket, mint pl. az immunhaemolysist, a maláriás vérfesték-vizelést stb. befolyásolja-e a Wassermann reactiót más lueses egyénekben is stb.

Vizsgálataink eredményét összefoglalva azt mondhatjuk, hogy a C vitamin egy paroxysmalis haemoglobinuriás betegben, akiben kifejezett C vitamin deficit volt kimutatható — megszüntette a spontan rohamokat, sőt azok mesterséges úton sem voltak eddig kiválthatók. Nemcsak in vivo, hanem az in vitro végzett kísérletek is igazolták, hogy az ascorbinsav képes az intravitalis haemolysist megakadályozni. A C vitaminnak ez a hatása in vivo az autohaemolysin mennyiségének csökkenésén, in vitro pedig annak teljes közömbösítésén alapszik. A betegnél a Wassermann reactio a C vitaminnal való telítés után átmenetileg (4 hét) teljesen negativ lett.

Irodalom:

Armentano: Z. klin. Med. 1936. I. — Borbély: Münch. m. Wschr. 1930. I. 886. — Burmeister: Z. klin. Med. 1921. 92. 19. és 135. o. — Donath és Landsteiner: Münch. m. Wschr. 1904. No. 36. 1590. Z. klin. Med. 1906. 58. 173. — Jancsó és Csiky. Lechner emlékkönyv 1915. — Kumagai és Namba: Dtsch. Arch. Klin. Med. 1925. 156. 257. — Lichtmann: Med. Klin. 1930. I. 729. — Lindbom: Z. klin. Med. 1913. 79. 147. — Lüdtke: Dtsch. m. Wschr. 1924. 103. — E. Meyer; Bethe: Bergman VI/1. k. 586. o. — Moro és Noda: Münch. m. Wschr. 1909. 545. — Pringsheim; Münch. m. Wschr. 1912. 1757. o. — Salen: Acta med. scand. Suppl. 1925. 11. k. 1—704, 1931. 75. 612.