

DUREREA ABDOMINALĂ ÎN CONTEXTUL UNOR MANIFESTĂRI CUTANATE

E.F. GEORGESCU*, FLORENTINA ILEANA CRISTOVICI**, IULIANA GEORGESCU***

Craiova

Rezumat

Autorii trec în revistă principalele stări patologice cutanate care în evoluția lor sunt asociate cu durere abdominală grupându-le în boli sistemice genetic determinate și boli dobândite. În prima grupă sunt incluse: edemul angioneurotic ereditar, sindroamele ereditare cu febră periodică, boala Fabry, porfiriile hepatice, mastocitoza. Cel de-al doilea grup include boli predominant cutanate asociate cu durere abdominală: urticarie, rozacee, herpes zoster și boli digestive cu manifestări cutanate - boala pancreatică.

Se subliniază importanța cunoașterii acestor manifestări cutanate în vederea orientării diagnosticului evitând astfel alegerea unor proceduri terapeutice invazive, total inutile.

Cuvinte cheie: durere abdominală, manifestări cutanate

Summary

The authors make a review of the main cutaneous pathologic manifestations being associated to the abdominal pain during their evolution; these cutaneous manifestations can be grouped in genetically determined systemic diseases and gained ones. The following are included in the first group: hereditary angioneurotic edema, hereditary syndromes with periodic fever, Fabry's disease, hepatic porphyria, mastocytoses. The second group includes predominant cutaneous diseases associated to abdominal pain such as: urticaria, acne rosacea, herpes zoster and some digestive diseases with cutaneous manifestations - pancreatic disease.

We reveal the importance of knowing these cutaneous manifestations as to get a good diagnosis thus avoiding to choose total inutile invasive therapeutic procedures.

Key words: abdominal pain, cutaneous manifestations

DermatoVenerol. (Buc.), 50: 117-128

Mai multe stări patologice cutanate se însoțesc în cursul evoluției lor de durere abdominală. Unele dintre acestea sunt boli sistemice genetic determinate precum edemul angioneurotic ereditar, sindroamele ereditare cu febră periodică, boala Fabry, porfiriile hepatice, mastocitoza. Altele sunt boli dobândite care la rândul lor pot fi predominant cutanate cum sunt urticaria, rozaceea, herpes zoster sau digestive în principal cu implicări dermatologice cum se întâmplă în boala pancreatică. În toate acestea, leziunile cutanate fiind ușor accesibile exami-

natorului, pot reprezenta importante semne orientative pentru diagnostic.

I. Boli sistemice genetic determinate

a. Edemul angioneurotic ereditar

Edemul angioneurotic este un edem subcutanat sau submucos limitat care persistă cel puțin 12 ore și care recidivează mai mult sau mai puțin frecvent, fiind cauzat de o sinteză defectuoasă și/sau o deteriorare funcțională a inhibitorului componentei C1 (C1 Inh) sau inhibitorul C1 esterazei (1, 2, 3, 4).

* Clinica Medicală II, Spitalul Clinic Filantropia, Craiova.

** U.M.F. Craiova, Policlinica Plus Medica, Craiova.

*** Policlinica Bunavestire, Craiova

Edemul angioneurotic poate fi ereditar sau dobândit. Edemul angioneurotic ereditar este o boală autozomal dominantă, rară, cu o prezentare tipică de edem difuz, nedureros și care nu lasă urmă la presiunea țesuturilor moi (5).

Gena responsabilă de boală este gena care codifică C_1 Inh, identificată pe cromozomul 11 q, 11-q 13. Sunt descrise două tipuri de edem angioneurotic ereditar, clinic indistincte. Pacienții care au o deleție a genei C_1 inh, sau o transcriere truncată, sunt incluși în tipul I, iar cei care au o singură substituție de bază, în tipul II (6).

Clinic, edemul angioneurotic ereditar apare în special la adolescenți și adulți tineri (20-40 ani) și se manifestă prin edeme localizate în principal la extremități, față, căi respiratorii și viscerele abdominale (5). Edemele subcutanate sunt dure, fixe, progresiv crescând în 24-48 ore și apoi, regresive în 3-5 zile. Ele sunt indolore, neinflamatorii, nepruriginoase și interesează în mod asimetric și imprezvizibil extremitățile membrelor și fața. Uneori, edemele coexistă cu erupții cutanate de tip rash, eritem polimorf, eritem marginat, dar niciodată cu leziuni de urticarie. Aceste edeme nu răspund la tratamentul cu corticosteroizi sau antihistaminice. Factorii declanșatori pot fi: traumatismele, stressul, anumite momente ale ciclului hormonal al femeii.

Afectarea căilor aeriene superioare se întâlnește în 70% din cazuri, edemul laringian punând adesea în joc viața pacientului (25% mortalitate).

Simptome gastrointestinale, uneori izolate, sunt adesea observate incluzând dureri abominale, greață, vomă și diaree apoasă. Uneori pacienții (14-34%) sunt supuși laparotomiei din cauza durerii abdominale. Diagnosticul angioedemului ereditar trebuie să fie inclus în diagnosticul diferențial al pacienților care suferă de edem difuz și/sau disconfort abdominal mai ales în condițiile existenței unui istoric familial al acestei boli (5).

Afectarea pleurală este posibilă ca și unele manifestări neurologice cauzate de edemul cerebral (hemipareze, crize convulsive).

Biologic, analizele absolut necesare sunt: dozarea C_3 și C_4 , dozarea cantitativă a C_1 Inh și analiza funcțională a C_1 Inh. Deficitul C_1 Inh antrenează activarea permanentă a C_4 și C_2 astfel încât C_4 este constant și permanent scăzut în timp

ce CH_{50} și C_2 scad numai în timpul puseelor putând fi normale în afara crizelor, iar C_3 este, dimpotrivă, totdeauna normal. În plus, scăderea bazofilelor pare un marker fidel al activității bolii (7). Dozarea inhibitorului C_1 esterazei permite distincția a două tipuri de edem angioneurotic ereditar.

- Tipul I - cel mai frecvent include 85% din cazuri și este cauzat de o sinteză deficitară a C_1 Inh (niveluri scăzute ale C_1 Inh);
- Tipul II reprezintă 15% din cazuri și este consecința unei anomalii funcționale a C_1 Inh (concentrația C_1 Inh este normală dar nivelul activității funcționale este scăzut). Diagnosticul edemului angioneurotic ereditar în general poate fi stabilit în jurul vârstei de 7 - 12 ani după primul atac, dar și mai târziu și chiar după 50 de ani. În astfel de cazuri întreaga familie, inclusiv membrii asimptomatici trebuie investigați.

Diagnosticul angioedemului ereditar se bazează pe criterii precise validate de Grupul I European de studiu al edemului angioneurotic ereditar (Tabelul I).

Tratamentul crizelor frecvente sau severe se face cu danazol (crește sinteza C_1 Inh) 50-600 mg/zi în raport cu răspunsul clinic. Se poate recurge de asemenea la agenți antifibrinolitici precum acidul tranexamic 3-8 g. Atacurile moderate răspund la danazol 200 mg/8 h, acid tranexamic 1-2 g la 4 ore. Atacurile cu risc vital necesită administrarea de concentrate de C_1 Inh, 25 u/Kg. Acest tratament este efectiv în primele 30 de minute după injectare. Trecerea la doze descrescând de danazol (600 mg/zi - 8 zile, apoi 400 mg/zi, 8 zile și 200 mg/zi 8 zile) este apoi necesară. Profilactic se impune administrarea de danazol 600 mg/zi 5 - 10 zile înaintea oricărei intervenții chirurgicale obișnuite (extracții dentare, amigdalectomie) iar în cazul unor intervenții de urgență concentrat de C_1 Inh 25 u/Kg trebuie să fie recomandat (7, 8).

b. Sindroame ereditare cu febră periodică și manifestări cutanate

Febra periodică este definită de recurențe ale febrei care persistă câteva zile până la câteva săptămâni, separate prin intervale asimptomatice cu durată variabilă (9). Cauzele pot fi infecțioase, inflamatorii sau neoplazice. Deosebit de acestea,

Tabelul I. Criterii de diagnostic ale edemului angioneurotic

| Criterii clinice | |
|--|---|
| <p><i>Majore</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - angioedem subcutanat limitat neasociat cu urticarie care persistă cel puțin 12 ore și recidivează frecvent; - dureri abdominale idiopatice recurente care persistă cel puțin 6 ore; - edem laringian recurent. | <p><i>Minore</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Istoric familial de edem recurent și/sau dureri abdominale recurente și/sau edem laringian recurent. |
| Criterii biologice | |
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Concentrația C 1 Inh sub 50% din valoarea normală; concentrația proteinei este măsurată pe două eșantioane distincte de la același individ cu vârsta > 1 an. 2. Activitatea funcțională a C 1 Inh sub 50% din valoarea normală; activitatea proteinei este măsurată pe două eșantioane distincte de la același pacient > vârsta de 1 an. 3. Decelarea unei mutații care modifică gena responsabilă de sinteza și/sau funcția C 1 Inh. | |
| <p><i>Diagnosticul pozitiv = cel puțin 1 criteriu clinic major + 1 criteriu biologic.</i></p> | |

există un grup de sindroame cu febră periodică ereditare. Acest grup include trei sindroame distincte care asociază febra periodică, manifestări viscerale și cutanate: *febra mediteraneană familială, sindromul hiperglobulinic D și febra hiberniană* (9).

Febra familială mediteraneană este cel mai frecvent sindrom febril periodic afectând predominant populația din Bazinul Mediteranean (evrei, arabi, turci și armeni). Boala este neobișnuită la alte populații deși au fost descrise cazuri la greci, italieni, cubanezi și belgieni. Este o boală ereditară cu transmitere autozomal recesivă, gena responsabilă (MEFV) fiind localizată pe brațul scurt al cromozomului 12 (10), codificând o proteină (pyrin sau marenostin) a cărei funcție precisă este încă necunoscută (9).

Febra familială ereditară se exprimă prin crize scurte, fără nici o regularitate, cu debut brusc atingând rapid punctul culminant. Aceste crize comportă de manieră izolată sau asociată pusee febrile, dureri abdominale și / sau toracice, manifestări articulare și cutanate. Aproximativ 90% din pacienți au prima criză înainte de vârsta de 24 de ani (11). Accesele febrile sunt constante în evoluția bolii și se însoțesc în general de alte simptome. Febra înaltă se instalează brusc, cu frisoane și scade rapid în 6 - 96 ore (9).

Crizele dureroase abdominale survin în cursul evoluției la 95% din pacienți (12) și reprezintă cea mai frecventă modalitate de debut (55%). Durerea brutală, intensă, predomină în hipocondrul drept sau epigastru. Ea difuzează în tot abdomenul, se însoțește rapid de o febră

înaltă, de vomă și de o întrerupere a tranzitului. Perceperea unei apărări, a unei contracturi difuze sau localizate completează această prezentare chirurgicală. Manifestările sunt cu atât mai înșelătoare cu cât există o hiperleucocitoză, expunând pacientul la o intervenție chirurgicală care descoperă o congestie a peritoneului, uneori cu un exudat minim, bogat în fibrină și în leucocite, steril. Crizele abdominale încep să cedeze după 6 - 12 ore și dispar complet în 24 - 48 ore. Deosebit de aceste manifestări tipice, există și cazuri cu durere abdominală ușoară (13).

Durerea toracică este raportată la 30% pacienți ca urmare a unei pleurite (12) și numai la 1% datorată unei pericardite (14).

Monoartrita este unica manifestare articulară în timpul crizelor la 75% din pacienți (9).

Manifestările cutanate pot fi asociate sindromului din a doua copilărie. Leziuni cutanate erizipel - like pe gambă sau picior, considerate a fi manifestări clinice specifice bolii, sunt prezente la 7 - 40% din pacienți (15). Sunt placarde roșii vii, cu limite nete și reliefate, inflamatorii și foarte dureroase. Bărbații tineri (în special sub 20 de ani) pot prezenta edem acut și sensibil la nivelul scrotului (16). Eruptii urticariene, eczematiforme, veziculobuloase sau nodulare au fost de asemenea raportate. O amiloidoză renală și/sau digestivă poate complica boala. Colchicina previne atacurile febrile în 60% din cazuri și reduce semnificativ numărul atacurilor la alte 20 - 30% din cazuri (13).

Sindromul hiperimunoglobulinic D, individualizat în 1984 de Van der Meer se carac-

terizează prin atacuri febrile recurente la intervale mai mult sau mai puțin regulate cu debut precoce în copilărie, însoțite de cefalee, acuze abdominale (durere, vomismente, diaree) și o creștere policlonală a IgD în ser (> 100 ui/ml) (17).

Defectul genetic fundamental responsabil de acest sindrom constă într-o deficiență a mevalonat-kinazei (MK) ca urmare a mutațiilor genei MVK localizată pe brațul lung al cromozomului 12 (18, 19). La pacienții cu sindrom hiperimunoglobulinic D activitatea enzimei MK este redusă până la 5-15% din normal. Această deficiență apare evidentă în timpul puseelor febrile când substratul său, acidul mevalonic se acumulează în plasmă, iar excreția sa urinară este ușor crescută.

Clinic, simptomul dominant este febra care se instalează brusc, atinge 40° , pentru ca după 3 - 5 zile să scadă treptat. Dureri abdominale acute, însoțite de vărsături și/sau diaree apoasă sunt aproape totdeauna prezente. Se pot asocia limfadenopatii și manifestări articulare, îndeosebi poliartralgiei sau artrite simetrice nedestructive.

Manifestările cutanate apar la mai mult de 80% din pacienții cu sindrom hiper IgD și au ca predominanță topografică membrele inferioare. Leziunile sunt polimorfe, aspectele fiind în ordinea frecvenței: eritem maculo-papulos, urticarie, noduli eritematoși, eritem inelar sau polimorf, rash eritematos nespecific și chiar purpură infiltrată și peteșii (20, 21, 22).

Biologic, în timpul crizelor se instalează rapid un sindrom inflamator cu creșterea vitezei de sedimentare a hematiilor, leucocitoză cu polinucleoză neutrofilă majoră, nivele înalte ale proteinei C reactive și amiloidului A în ser, activarea rețelei de citokine, dar elementul fundamental de susținere a diagnosticului este titrul înalt al IgD cu valori ce depășesc 100 ui/ml.

Terapeutic, nici un tratament nu s-a dovedit a fi cu siguranță benefic. Unele ameliorări au fost obținute cu colchicină, dar studii privind doza în care aceasta trebuie administrată pentru obținerea unui rezultat cât mai benefic, sunt în curs.

Febra hiberniană sau sindromul periodic asociat cu receptor TNF, descris pentru prima dată în 1982 într-o familie irlandeză (23), ulterior raportată în mai multe grupuri etnice, se apropie mult de sindromul hiper IgD, dar valoarea IgD este totdeauna sub 100 ui/ml. La pacienții cu acest

sindrom au fost identificate unele mutații nonsens în gena pentru receptorul TNF tip 1, localizată pe cromozomul 12p13 (24). Sindromul asociază febră, dureri abdominale intense, crampe la nivelul unui grup muscular și leziuni cutanate. Cele mai evocatoare leziuni cutanate sunt plăci edematoase inflamatorii recidivante localizate mai ales pe membre. Edemele periorbitare cu sau fără conjunctivită sunt de asemenea obișnuite. Au mai fost descrise leziuni infiltrate și purpurice sau plăci eritematoase (9).

c. Boala Fabry (Angiokeratom difuz)

Boala Fabry, denumită de asemenea angiokeratoma corporis diffusum este o boală de metabolism moștenită, legată de cromozomul X, datorată mutațiilor în gena care codifică alfa galactosidaza A (25).

Deficiența enzimei duce la depunerea progresivă de glicosfingolipid în lizozomi în aproape toate tipurile de celule și țesuturi, realizând o boală multisistemică. Acest substrat glicosfingolipid cu radicali α galactosil este predominant reprezentat de globotriasylceramida a cărei acumulare la hemizigoții cu Fabry este de 30 - 300 de ori mai mare decât nivelul normal (26). Al doilea glicosfingolipid, galabiosylceramida este de asemenea acumulat la concentrații înalte la acești pacienții și depus în rinichi, pancreas, inima dreaptă, plămân, ganglioni spinali simpatici, sediment urinar. Au mai fost identificate două glicosfingolipide adiționale în pancreasul hemizigoților cu Fabry care au antigene sanguine de grup B (27).

Incidența bolii a fost estimată la 1/40.000 (28). Clinic, boala Fabry este o boală multisistemică asociată cu o mare variabilitate în expresia clinică, mai ales printre femei. Cele mai multe femei heterozigote, purtătoare ale defectului genetic, sunt de obicei asimptomatice. Forma completă a bolii se observă la bărbații hemizigoți. Primele simptome survin în copilărie, între 5 și 10 ani și includ crize dureroase abdominale severe, parestezii la extremități declanșate de efort, modificări ale temperaturii, emoții. Treptat, apar leziuni cutanate sub formă de mici pete roșii violacee, de 0,5 - 1 mm, ușor reliefate și uneori acoperite de o scuamă hiperkeratozică. Aceste leziuni cutanate (angiokeratoame) prezintă o distribuție simetrică, se dezvoltă lent și cresc

