

## HEPATITA EPIDEMICĂ ȘI HIPERTIROIDISMUL

I. Gavrilă, M. Gidali, M. Marina, A. Cucu

Lucrări experimentale și observații histopatologice făcute pe oameni au pus în evidență diferite leziuni hepatice în hipertiroidism.

Numeroase lucrări arată alterarea diferitelor funcții hepatice la hipertiroidieni. Cele mai constante alterări funcționale par să fie cele de disproteinemie. Este controversat faptul dacă tireotxicoza în sine poate da sau nu icter. Majoritatea autorilor descriu icterul în forma gravă a tireotxicozelor. *Milcu* inclină mai mult spre un rol favorizant al tireotxicozei în apariția unor hepatite virotice, punând sub semnul întrebării posibilitatea producerii unui icter tireoidian pur. Inseși cirozele tiroidiene ar putea fi ciroze posthepatitice.

*Milcu* și alți autori constată scăderea secreției biliare la animalele cu hipertiroidism experimental, și inhibarea acestui fenomen prin preparate de tiouracil. *Sirotkina* a demonstrat o lipsă a funcției antitoxice a ficatului la bolnavii de hipertiroidism. *Milcu* a descris scăderea acțiunii dinamice specifice a proteinelor la animalele cu ficatul lezat.

Apariția metodelor moderne, mai ales aplicarea izotopilor radioactivi, a contribuit la clarificarea unor probleme ale corelațiilor tireohepatice, mai ales în ce privește influența ficatului asupra funcțiilor tiroidiene. Astfel s-a dovedit cumulara radioiodului nu numai în tiroidă, dar și în ficat. Aceleași date au fost obținute și de un

colectiv din clinica noastră în colaborare cu laboratorul de radioizotopi. Tot prin aceste metode s-a arătat și pătrunderea tiroxinei în celula hepatică, îndeosebi în protoplasmă. Ficatul elimină tiroxină prin bilă, de asemenea o parte din tiroxină se transformă în triiodotiroxină și acid triiodotiroacetic, prin glicuroconjugare. S-a constatat că P. B. I. (iodul proteic) este constant ridicat în hepatita epidemică.

Sînt semnificative hipertiroxinemiile experimentale prin intoxicația ficatului cu  $Cl_4C$ . *Benedetti* găsește o hipercaptare de  $I^{131}$  în diferitele boli infecțioase acute, fără a fi studiat și hepatita epidemică. Prin triiodotironină marcată cu  $I^{131}$  s-a dovedit rolul ficatului în metabolismul hormonului tiroidian și anume deiodinarea, glicuroconjugarea și oxidarea acestuia.

Unii autori au descris circuitul entero-hepatic al tiroxinei și compușilor glicuronici atât la oameni, cit și la animale. De asemenea ficatul are un rol important în menținerea nivelului tiroxinemiei în sensul că un ficat deficient nu este capabil să prelucreze toată cantitatea de tiroxină, aceasta stagnînd în sînge. La hipertiroidieni tiroxinemia este și mai mare, iodul proteic din sînge crește și el, fapt care exercită un efect inhibitiv asupra hormonului tireotrop hipofizar, ducînd la o hipofuncție tiroidiană. Efectul inhibitiv sau stimulator al hipofizei se produce prin intermediul hipotalamusului.

Astfel se explică valorile scăzute de iodocaptare, găsite de *Scazziga*, *Vanotti* și alții, precum și de colectivul nostru, la bolnavii de hepatită epidemică.

Determinînd la 30 de bolnavi, în perioada de stare a hepatitei epidemice, captarea tiroidiană a  $I^{131}$ , am găsit o medie de 23% în 24 ore, adică mult sub nivelul normal. Totodată nivelul  $I^{131}$  în regiunea hepatică a fost de aproape 5% în 24 ore, pe cînd în circulația generală a rămas doar 3,48% în 24 ore.

### Cercetări personale

*Scopul lucrării* noastre este de a se urmări influența reciprocă dintre hepatita epidemică și hipertiroidism, pornind de la ipoteza de lucru că aceste două boli se influențează reciproc în cursul asociației lor, date fiind legăturile funcționale între tiroidă și ficat, amintite mai sus.

*Metoda de lucru* a fost observația clinică a cazurilor, precum și o serie de examinări de laborator privind funcțiile hepatice și în limita posibilităților cele tiroidiene. Aspectele clinice ale acestei asociații au fost foarte puțin studiate în literatură. Singurul material care ne-a stat la dispoziție în acest sens este cel publicat de *Milcu* în 1953, care prezintă 23 cazuri de icter la hipertiroidieni, cu 4 cazuri mortale. Autorul constată influența nefavorabilă reciprocă, dar mai ales a hipertiroidismului asupra hepatitei, pe care o consideră în majoritate virotică.

Între anii 1953—1961 am observat un total de 86 cazuri de hepatită epidemică asociată cu hipertiroidism, reprezentînd un procent de 2% din totalul cazurilor de hepatită internate în aceeași perioadă. Cu toate că frecvența acestei asociații nu este atât de semnificativă încît să permită concluzii sigure în legătură cu unii factori predispozanți tiroidieni în hepatita epidemică, totuși acțiunea favorizantă a hipertiroidismului poate fi socotită verosimilă.

Cercetînd repartizarea pe sexe, observăm un decalaj de 7/3 în favoarea femeilor, deci o diferență mai mică între sexe decît s-a observat la hipertiroidieni în general, media la noi în țară fiind de 5/1 (*Milcu*). Această scădere a decalajului se poate explica printr-o morbiditate ceva mai mare a hepatitei epidemice la bărbați decît la femei. Incidența sezonieră și grupele de vîrstă nu prezintă nimic remarcabil.

Este de notat raritatea cazurilor provenite din mediul rural, doar 12 din 26 cazuri, cunoscută fiind frecvența mică a hipertiroidismului în mediul rural în țara noastră.

### Influența hipertiroidismului asupra evoluției hepatitei epidemice

După date generale, vom analiza în primul rînd felul în care a evoluat hepatita epidemică la hipertiroidieni.

În cazurile de hepatită asociată cu hipertiroidism am observat o proporție ceva mai mare a formelor febrile, artralgice și alergice precum și o frecvență ceva mai scăzută

a formelor cu început icteric, asimptomatic, care au putut da naștere uneori la confuzii diagnostice cu hepatotoxice (alkiron etc.).

Frecvența mai mare a fenomenelor alergice și infecțioase se poate explica prin efectul excitant al hipertiroidismului asupra întregului organism.

Valorile date de noi pentru hepatita epidemică obișnuită sînt luate dintr-o lucrare anterioară a clinicii noastre.

Pentru o mai bună posibilitate de interpretare a diferitelor tulburări survenite, am împărțit cazurile noastre în 2 categorii. În prima categorie, notată în tabele cu I, se găsesc cazurile cu tulburări evidente tiroidiene, decelate clinic (tahicardie, transpirații, iritabilitate, diaree), dintre care 8 cazuri cu tiroidectomie.

În categoria II-a am încadrat cazurile cu hipertiroidism în antecedente, dar în prezent fără manifestări clinice active de hipertiroidism, dintre care 15 cazuri cu tiroidectomie.

În prima categorie am avut 46 cazuri, în a doua 40 cazuri.

*Forma clinică a hepatitei și hipertiroidismului.* Din punctul de vedere al formei afecțiunii, bolnavii noștri au prezentat forme benigne de hipertiroidism, afară de 4 cazuri de Basedow grav. Formele clinice ale hepatitei epidemice la cele două categorii de bolnavi reies din tabelul nr. I.

*Tabelul nr. I.*  
Formele clinice după gravitate

Formă ușoară	Hepatită epidemică + hipertiroid.		Hepatită epidemică II.
	I.	II.	
„ mijlocie	25 %	40 %	33 %
„ gravă	37,5 %	42,5 %	51 %
	37,5 %	17,5 %	16 %

Din tabel se constată un procent net mai mare al formelor grave de hepatită la prima categorie. Dacă la acest fapt adăugăm un procentaj de 3,5% (3 cazuri) letalitatea globală și de 7% din cazurile cu tulburări clinice active de hipertiroidism, ne vom da seama că hepatita epidemică evoluează în general mult mai sever la hipertiroidieni, decît la restul bolnavilor unde letalitatea este de 1,5%.

În continuare vom analiza durata bolii, durata și intensitatea icterului.

Am constatat că bolnavii din prima categorie, cu simptome active de hipertiroidism, au avut cea mai lungă durată medie, mult peste cifrele normale (44, 7 zile). Bolnavii fără tulburări active au avut o durată medie mai mică (36,7 zile), dar tot peste limitele duratei medii ale hepatitei epidemice obișnuite (30).

Durata icterului ne furnizează date analoage cu durata medie a bolii: 33,2 de zile în prima categorie 24,8 de zile în a doua, față de 18—20 de zile constatate la grupa de control.

Un aspect similar a prezentat intensitatea icterului și gradul bilirubinemiei, devenindu-se mai accentuate în cazurile cu tulburări tiroidiene.

Rezultatele testelor de disproteinemie sînt reprezentate în tabelul nr. II.

Din datele prezentate reiese că există o disproteinemie mai pronunțată la bolnavii de hepatită care prezintă și hipertiroidism, mai ales în faza activă, manifestată în special prin frecvența mare a pozitivității intense a reacțiilor utilizate.

VSH nu a prezentat modificări față de comportarea din hep. epidemică și nici comportarea leucocitozei nu s-a deosebit de cea cunoscută.

Hepatomegalia a fost foarte pronunțată în proporție de 60%, iar în 33% din cazuri, ficatul a fost de consistență mai fermă sau chiar dură.

În ce privește complicațiile, am găsit în 6 cazuri sindrom hemoragiar, în 5 cazuri semne de mare insuficiență hepatică, în 2 cazuri complicații biliare și în alte 2 cazuri tendință la cronicizare și ciroză. Sub aceste aspecte cazistica noastră nu se deosebește de celelalte cazuri în general.

*Tabelul nr. II.*  
Testele de disproteinemie  
Reacția Takata

	Hepatită epidemică + hipertiroidism		Hepatită epidemică
	I.	II.	
Negativitate	16%	30%	25%
Pozitivitate	30%	30%	72%
Pozitiv. intensă	55%	40%	3%
Reacția Thymol			
Negativitate	8,8%	6,6%	6%
21—30 u. f.	8,8%	13,6%	13%
31—40 u. f.	17,6%	16,8%	57%
41—50 u. f.	17,6%	30%	
Peste 50	47,2%	33%	24%
Reacția Grinstead			
Negativitate	4,5%	0%	17%
Pozit. slabă	28%	42,5%	20%
Pozitivitate	39,5%	45%	56%
Pozitiv. intensă	28%	12,5%	7%

În unele din cazurile noastre s-au executat și alte câteva determinări de laborator importante pentru valoarea lor prognostică și diagnostică. Astfel, sideremia s-a găsit mărită în 4 cazuri (peste 120 microg) și micșorată într-un caz (50 microg).

Colesterolemia a fost subnormală în 5 cazuri, normală în 2 cazuri și mărită într-un caz. Se poate explica valoarea mică a colesterolului sanguin atât prin hipertiroidism, cât și prin hepatita epidemică, în ambele boli valoarea colesterolului sanguin fiind micșorată.

Transaminaza (metoda colorimetrică Dubach) a fost găsită mult mărită în toate cazurile unde s-a determinat, fiind în majoritatea lor peste 500, iar valoarea maximă pînă la 1500; de asemenea aldolaza (metoda Ananiev—Obuhov) a fost mărită (22—44u). Amilazemia a fost găsită în toate cazurile normală (sub 16 U. W.).

Proba cu eter a fost negativă în toate cazurile, afară de 2 slab pozitive, cu bilirubinemia mari.

## II. Influența hepatitei epidemice asupra hipertiroidismului

În prealabil trebuie să precizăm faptul că a fost foarte greu de urmărit evoluția tulburărilor tiroidiene ale bolnavilor noștri, deoarece înainte de internarea în clinică ei nu au fost în observația noastră și nu au avut asupra lor decât foarte puține date privitoare la studiul bolii lor cronice. Majoritatea acestor date au fost examinări mai vechi sau mai recente ale metabolismului bazal. Astfel a fost foarte greu să apreciem multe din tulburările mai ales neurovegetative, digestive și subiective ale bolnavilor, multe din acestea fiind prezente și în hepatita epidemică. Cu aceste rezerve, interpretăm cazurile observate de noi.

Vechimea hipertiroidismului a fost diferită, între 2 și 31 ani. Indicele de bază pe care ne-am bazat a fost pulsul tahicardic, ca semn al hipertiroidismului (mai ales pulsul în timpul somnului) cu atât mai mult cu cât în hepatita epidemică pulsul este normal sau bradycardic. Am observat tahicardie între 80—100/min. la cca 30% din cazuri, un puls peste 100/min. doar în 2 cazuri, bradicardie în 8% din cazuri și majoritatea de peste 62% au prezentat un puls normal între 60—80/min. Semnificativ este faptul că la ieșirea din spital, în convalescență, la 34% frecvența pulsului a crescut la 90—100/min.

Peste 50% din cazurile noastre au prezentat tulburări tiroidiene evidente, manifestate în primul rînd prin: tahicardie, instabilitate, transpirație, diaree, iar în marea lor

majoritate aceste fenomene s-au accentuat în decursul bolii, fără însă a prezenta semne grave de tireotoxicoză. Desigur că persistența tulburărilor tiroidiene a fost cu atât mai constantă, cu cât hipertiroidismul a fost mai grav.

În vederea aprofundării studiului corelațiilor clinice tireohepatice am executat determinări de radioiodocaptare tiroidiană a  $I^{131}$  la 30 de bolnavi de hepatită epidemică și am constatat o netă tendință de hipocaptare, concordând cu cercetările lui *Berand*, *Scazziga* și *Vanotti*. La un singur caz cu semnele clinice ale unei hipertiroidii minore, iodocaptarea la 24 ore a fost normală (40%), dar nici aici nu a fost modificată, cum se întâmpla în hipertiroidism.

Mai remarcăm faptul că nici un caz nu a prezentat marea dramă tiroidiană, cu fenomene grave, contră basedowiană etc.

3 cazuri au prezentat semnele unei insuficiențe hepatice și moartea s-a produs prin distrofie hepatică acută, ca și în cazurile comunicate de *Milcu*.

**Discuții.** Din cele de mai sus rezultă că hepatita epidemică evoluează mai sever la indivizii cu hipertiroidism, observându-se un net paralelism între gravitatea hipertiroidismului și a hepatitei epidemice. Lucrările experimentale citate, care pun în evidență alterări hepatice la tiroidieni, explică într-o măsură elocventă cauza acestor fenomene.

În cadrul hipertiroidismului se produce o acțiune toxică cu influență directă asupra parenchimului hepatic: în același timp la hipertiroidieni există și o stare de hiperexcitabilitate de natură extero- și interocectivă, care la rîndul ei influențează nefavorabil starea ficatului și prin intermediul sistemului nervos.

Mai puțin evidentă este influența hepatitei epidemice asupra hipertiroidismului. Nu s-au observat fenomene deosebit de grave de hipertiroidism, iar acolo unde s-au găsit tulburări tiroidiene mai severe, ele nu au putut fi puse în mod sigur pe seama hepatitei epidemice. Este adevărat că orice stress, deci și o infecție acută poate agrava hipertiroidismul, dar în același timp, cercetările noastre și ale altor autori arată că iodul radioactiv pune în evidență o tendință de hipoactivitate tiroidiană în leziunile hepatice.

În contrast cu hipocaptarea iodului radioactiv, am observat în concordanță cu constatările altor autori un indice al iodului proteic (PBI) mai ridicat. Studiile noastre în curs caută să elucideze în ce măsură există într-adevăr o hipoactivitate tiroidiană prin inhibiție diencefalo-hipofizară, cauzată de o tiroxinemie mărită, consecutivă leziunilor hepatice.

Această asociație morbidă poate fi cauza și a unor dificultăți diagnostice și terapeutice. Astfel, în unele cazuri, bolnavii sau medicii nu sesizează anumite manifestări incipiente minore ale hepatitei epidemice, cum ar fi unele tulburări neurovegetative, digestive sau altele, atribuindu-le bolii de bază, hipertiroidismului. De asemenea apariția unui icter la un hipertiroidian pune problema unui icter toxic basedowian. În urmă cu câțiva ani, se suspecta frecvent icterul toxic la cei tratați cu preparate de tiouracil; azi se admite de cei mai mulți autori că aceste preparate nu numai că nu au un rol nociv, ci dimpotrivă, au un efect hepatoprotector.

De altfel dificultățile de diagnostic în această asociație sînt cele ale hepatitei epidemice în general.

Bolnavii noștri au fost tratați conform formei clinice și evoluției. În 24 de cazuri s-a aplicat corticoterapia, cu efecte bune asupra hepatitei epidemice și bine tolerată de bolnavii hipertiroidieni. În cazurile noastre nu s-a aplicat preparate de tiouracil în perioada icterică, fenomenele de hipertiroidism au fost combătute prin sedative, evitîndu-se natural opiaceele și reducîndu-se la minimum barbituricele.

În rezumat gravitatea acestei asociații se prezintă mai ales sub forma evoluției mai severe a hepatitei, atrăgînd atenția asupra unei urmări deosebite a acestor cazuri și a unui tratament complex și bine individualizat.

Se impune de asemenea continuarea și lărgirea cercetărilor mai ales în privința stării funcționale a tiroidei în cadrul hepatitei prin examinări complexe (metabolism bazal, radioiodocaptare, indicele de conversiune), deoarece în acest domeniu sînt cele mai multe probleme necunoscute sau controversate.

1. *In concluzie* studiind asociația morbidă a hepatitei epidemice cu hipertiroidismul pe un număr de 86 bolnavi, am constatat o netă influență nefavorabilă a hipertiroidismului asupra evoluției clinice și a probelor de laborator în hepatita epidemică.

2. Influența hepatitei epidemice asupra hipertiroidismului pare mai puțin constantă și mai puțin decelabilă. Indicele de iodocaptare al bolnavilor de hepatită epidemică a fost găsit în general scăzut.

3. Terapia complexă cu asociere de cortizon a avut o influență favorabilă asupra evoluției ambelor boli.

4. Sînt necesare cercetări ulterioare pentru precizarea funcțiilor tiroidiene la bolnavii de hepatită epidemică.

*Sosit la redacție : 18 iunie 1962.*

*Bibliografia la autori.*