

Spitalul unificat nr. 1 din Braşov, secţia de cardiologie  
(cond.: medic primar A. Huttmann)

## ISTORICUL HEPATITEI EPIDEMICE\*

A. Huttmann, Ana Ziriakus

Sub denumirea de „icter“, gălbănirea a fost bine cunoscută de *Hipocrate* și *Galen*. Această noţiune definea o pasăre galbenă, probabil sturzul sau mierla. *Plinius* relatează că dacă un bolnav icteric priveşte o astfel de pasăre, ea moare, iar pacientul se însănătoşeşte (1, 2, 3).

Despre epidemiile de hepatită epidemică din timpul antichităţii au rămas foarte puţine mărturii. Primele date concrete ne parvin din evul mediu despre

---

\* Comunicare prezentată la Consfătuirea regională de cadre medii a filialei USSM din Braşov, la data de 18 decembrie 1961.

o epidemie care a bintuit în rîndurile populației saxone din Germania de Sud în sec. VIII. Misionarul anglosaxon *Wynfrith* (672—754) care a desfășurat o acțiune de convertire la creștinism a populațiilor din Turingia și Hessa, relatează în anul 751 papei Zaharia despre călugării săi care s-au îmbolnăvit, predicînd printre locuitorii icterici. Papa l-a sfătuit într-o scrisoare, să izoleze călugării sănătoși de cei bolnavi și să nu le permită să mănînce împreună în aceeași sală de mese (2, 4, 5).

În timpul asediului insulei Minorca, în anul 1745, a izbucnit o epidemie de hepatită epidemică, boală care a primit denumirea de „icter de cîmp” (2,6).

Între luna februarie 1784 și sfîrșitul lui mai 1785 a bintuit la Brașov o epidemie de icter care a fost descrisă la cîțiva ani după aceea de medicul brașovean *Martin Lange* într-o lucrare intitulată „*Historia Icterorum Epidemicorum*”

Lucrarea urma să apară în volumul VIII al revistei Academiei Imperiale a cercetătorilor naturii. Volumul datat din 1791 a apărut mult mai tîrziu. Doctorul *Lange* care a murit la 17 iunie 1792 (12) nu și-a mai văzut lucrarea tipărită.

Din descrierea lui *Lange* reiese că hepatita epidemică a avut o mare răspîndire în Brașov, cuprinzînd toate clasele sociale, toate vîrstele și amîndouă sexele, fiind însă mai frecventă la adulți decît la copii. În timpul epidemiei s-a înregistrat numai un deces la un bărbat de 70 de ani, la care icterul s-a cronicizat. Boala a debutat la unele persoane prin fenomene acute, la altele în mod insidios. Toți bolnavii prezentau febră și tulburări digestive. La unii evoluția bolii a fost atît de ușoară încît le permitea continuarea nestingherită a activității, toți acuzînd însă o senzație de mare oboseală. La toți bolnavii culoarea pielii devenea galbenă, iar cea a urinei galben-închisă. Caracteristică era senzația de plenitudine abdominală care persista tot timpul, cît și apetitul foarte redus. Vomismentele erau frecvente, iar unii bolnavi prezentau colici. Deseori se observau și dureri de cap (1).

În această epidemie s-ar putea să fi fost vorba și de un icter infecțios de tipul bolii lui *Weil-Vasiliev*, mai ales că în acele timpuri curgeau ape prin toate străzile principale ale Brașovului, iar prezența unui mare număr de șobolani este rememoralată la Brașov de mai mulți autori. Totuși, faptul precizat de *Lange* că la acești bolnavi scaunul a devenit albicios și că nu a întîlnit de loc accidente hemoragice, pledează mai mult pentru o hepatită epidemică.

În afara epidemiilor se pare că morbiditatea și mortalitatea cauzate de hepatita epidemică au fost mici în țara noastră. Astfel s-au înregistrat la Brașov în 1790 printre 614 decese 11 cauzate de gălbînare (1,7%) (23), iar printre 1093 de bolnavi, ieșiți din spitalul din Botoșani între anii 1839—1845, s-au găsit numai 6 cazuri (0,54%) de „gălbînare” (10).

În secolele al XVIII-lea și al XIX-lea campaniile militare frecvente au contribuit la o înmulțire a epidemiilor de hepatită epidemică. În consecință boala a fost denumită „boala militară”, „icter soldătesc”, „icter de campanie” etc.

În timpul războaielor napoleoniene, *Larrey*, chirurgul-șef al armatei franceze, a observat icterul epidemic la armata franceză, turcă, prusacă și polonă (9). În timpul războiului american de secesiune s-au înregistrat între anii 1863—1865 22.509 de cazuri de hepatită epidemică, cu 1616 decese (7,2%) (2,8). În timpul războiului franco-german din 1870—1871 boala a apărut mai ales în rîndul trupelor pîsace (6). Ea s-a manifestat și în timpul războiului burilor din Africa de sud (1899—1902) (2). În timpul Primului Război Mondial boala a apărut sub forma epidemică în iarna anului 1915 în rîndurile armatei austro-ungare (11). În anul 1917 icterul a cuprins Moldova, îmbolnăvind un mare număr de oameni, morbiditatea variînd între 2 și 50% în diferitele unități. Această epidemie a fost studiată îndeaproape de *Cantacuzino* (4). În cel de Al Doilea Război Mondial hepatita epidemică a luat la un moment dat caracterul de pandemie, îmbolnăvind mai

întii armatele cantonate în jurul Mării Mediterane. În anul 1940 boala a bîntuit printre trupele germane din Belgia, Franța de Nord și Norvegia, iar după aceea a apărut și în China, India, Australia, Iran și Irak (2). În acest război s-au îmbolnăvit numai din rindurile armatei germane aproximativ 5—6 milioane de soldați (15).

Din punct de vedere patogenetic, deja *Hipocrate* și *Galen* au privit trecerea bilei în sînge drept cauza icterului (3). În evul mediu, *Hildegard* din Bingen (1098—1179) a privit gălbinarea ca urmare a unui surplus de bilă, provocat de umorile patologice, de febră sau de o minie puternică și de lungă durată. Acest surplus de bilă ar penetra în ficat, intestine și alte organe, ducînd la vătămarea organismului, așa „precum oțetul puternic trece printr-un vas nou” (13). Mai tîrziu s-a adăugat acestui factor cantitativ și cel mecanic în explicarea mecanismului icterului. Astfel, într-un caiet de notițe dintr-un curs de „Collegium clinicum” ținut în 1771 de profesorul *Kraus* la facultatea de medicină din Leipzig, studentul brașovean *Johann Gottlieb Plecker* (1745—1795) înșiră pe o pagină și jumătate tot ce s-a știut atunci referitor la icter (14). După profesorul *Kraus* icterul se împarte în două categorii mari: I. icterul idiopatic (grupa de care ar aparține astăzi hepatita epidemică) și II. icterul simptomatic care urmează în mod secundar unei alte boli.

După părerea sa, din grupa icterelor simptomatice fac parte:

1. Icterul cauzat de umorile viscoase. În această concepție se remarcă rămășițele învățăturii hipocratice despre cele patru umori și despre dereglarea echilibrului dintre ele în anumite boli. În lumina cunoștințelor noastre actuale, în această categorie s-ar putea plasa icterul hemolitic.

2. Icterul prin calculi biliari, deci ceea ce denumim astăzi icter mecanic.

3. Icterul spasmodic la care gălbinarea este provocată de staza biliară care urmează spasmelor de lungă durată. Această stare spasmodică ar duce la iritația coledocului și a vezicii biliare, iar subiectiv la anxietate, vomitări și leșinuri.

Concepția despre inflamație privită ca o reacție a organismului față de orice vătămare a fost publicată de *John Hunter* în 1794 (16). Cu 4 ani mai tîrziu *Ph. Finel* constată că inflamația se împarte după țesuturile prinse, recunoscînd deci inflamații ale pielii, ale mucoaselor, ale seroaselor, ale parenchimului etc. (17).

Probabil din cauza acuzelor dispeptice cu care deseori debutează hepatita epidemică, medicii englezi *Stokes* și *Graves* credeau că prima modificare în această afecțiune ar fi o duodenită catarală, inflamație care ar cuprinde în mod secundar și căile biliare (11). În anul 1865 *Virchow* și-a însușit această concepție, fiind de părere că inflamația catarală a căilor biliare ar duce la formarea unui dop mucus la nivelul papilei lui Vater (2, 11). Acestei concepții i s-a afiliat și clinicianul francez *Broussais* (6). În urma acestor păreri, icterul a primit denumirea de icter cataral, menținînd-o grație autorității lui *Virchow*, timp de aproape 30 de ani.

La autopsii dopul mucus incriminat nu s-a găsit decît foarte rar. *Virchow* explicînd acest fapt de necontestat prin observația că stările catarale ale mucoaselor suferă modificări după moarte.

În sfîrșit, în anii 1885—1887, în cursurile sale ținute la Academia medicochirurgicală, clinicianul rus *S. B. Botkin* face un pas important înainte, declarînd următoarele: „Sîntem de mult timp convingiți de faptul că icterul cataral este o boală infecțioasă, întrucît altfel nu ne-am fi putut explica simptomele acute ale acestei boli, ca de pildă splenomegalia, lezarea rinichilor și în sfîrșit, frecvența izbucnirii de epidemii ale acestei boli”. Tot *Botkin* este acela care adoptă concepția despre natura hepatică a icterului. Cu date histopatologice el susține că în ficat „există procese inflamatorii difuze, analoage cu cele care se observă în general în procesele infecțioase”. În plus afirmă că atrofia galbenă acută a fica-

tului nu ar fi decît gradul maxim al modificărilor care se observă și în icterul cataral (4).

În urma acestor concepții noi, pediaterul rus *Kissel* a propus în anul 1898 ca icterul infecțios să fie denumit „boala lui *Botkin*” (4), denumire care s-a închețat în multe țări.

În anul 1883, *Vasiliev* (un elev al lui *Botkin*), diferențiază hepatita epidemică de icterul produs de leptospire, boală care a fost ulterior descrisă în anul 1886 de *Weil* (18). Agentul patogen al acestei boli a putut fi descoperit abia în 1914 de cercetătorii japonezi *Inada* și *Ino*, purtînd denumirea azi de *Leptospira ictero-haemorrhagica* (4).

Cu toate constatările lui *Botkin*, cei mai mulți medici totuși au continuat să atribuie căilor biliare punctul de plecare al icterului infecțios. În 1887 *Aufrecht* a găsit în așa numitul icter cataral o îmbolnăvire acută a parenchimului hepatic, denumind-o „parenhimatoză acută” (19). Totuși acest lucru a părut verosimil și nefiind verificat de nimeni, a fost dat uitării.

În anul 1915 *Eppinger* a observat că în Carpații de Nord, printre combatanții armatei austriace s-au găsit multe cazuri de icter intens, lipsite aproape în întregime de o simptomatologie subiectivă. Mulți din acești soldați au rămas pe poziții, iar la trei din ei, decedați în urma impuscării, *Eppinger* nu a găsit la microscop nici un semn de catar al canalului coledoc. În schimb, în parenchimul hepatic s-au găsit semnele unei degenerări grave ale celulelor hepatice, cu comunicații largi între capilarele biliare, care explicau trecerea bilei în sînge. În comunicarea sa autorul a subliniat necesitatea de a privi icterul cataral ca o boală difuză a parenchimului hepatic (11).

În anul 1919 *Lindstedt* a creat noțiunea de „hepatită epidemică” (5), care — cu toate că nu a fost imediat acceptată — a devenit astăzi denumirea oficială a bolii.

S-a trecut apoi la etapa identificării germenului patogen, cauzator al bolii. După ce rînd pe rînd au fost incriminați mulți microbi cunoscuți dinainte, în anul 1938 *Siede* și *Meding* au reușit să efectueze culturi ale unui virus filtrabil prin inoculări pe membrana corioalantoidă a embrionului de găină (4). Cu un an mai tirziu, *Roholm* și *Iversen* introduc punctia hepatică în scopul biopsiei, constatînd primii, pe omul viu, că în hepatita epidemică lipsesc modificări patologice la nivelul căilor biliare, acestea fiind însă prezente din abundență la nivelul celulelor hepatice (2, 5, 20).

Transmiterea hepatitei de la om la om i-a reușit pentru prima dată în 1942 lui *Voegt* care a folosit extrase din bila duodenală și din urina ictericilor (5). În 1944, *Essen* și *Lembke* au infectat „voluntari” cu ouă de găină emulsionate și infectate în prealabil cu materiale hepatice. Deși aceste experimente sînt de condamnat din punct de vedere deontologic, ele dovedesc că hepatita epidemică este cauzată de un virus filtrabil. În anul 1945 cercetătorul sovietic *Jdanov* a reușit și a confirmat experiențele privind cultivarea virusului pe oul de găină, preparînd în același timp din aceste culturi un antigen pentru reacția de fixare a complementului. Școala romînească și anume *Nicolau* și colab. au descris în această boală incluzii nucleare care furnizează o dovadă în plus pentru natura ei virotică (4).

Între anii 1942 și 1945 s-au făcut multe studii, legate de numele lui *Voegt*, *Cameron* și colab., *M. Callum* și *Bradley*, *Havens*, *Paul* și *Van Rooyen*, *Finlay* și *Willcox*. Aceștia au constatat că hepatita epidemică este cauzată de un virus hepatotrop filtrabil, rezistent la temperatura de 50 de grade Celsius timp de o jumătate de oră. În primele zile de boală, virusul se găsește în sîngele și scaunul bolnavilor. Din păcate nu s-a găsit încă un animal de laborator, la care să se poată transmite boala cu certitudine (2).

În anii 1946—1948 *Jdanov* a demonstrat că virusul bolii lui *Botkin* se înmulțește în embrionul de găină, fără a provoca însă o infecție vizibilă, fapte cunoscute și de la virusul parotiditei epidemice și al febrei Pappataci.

Prezența acestei infecții invizibile a fost dovedită de către cercetătorii sovietici cu ajutorul reacției de fixare a complementului, metodă numită „metoda curbelor antigenice” (21).

Astăzi se știe că hepatita epidemică recunoaște două forme distincte: hepatita prin virus tip A. și hepatita prin virus tip B. Virusul tip A, provoacă hepatita epidemică, iar virusul tip B. produce hepatita serică (numită și hepatită prin ser omolog). Intre aceste două forme de hepatită epidemică nu există deosebiri din punct de vedere clinic. Cele două forme se deosebesc însă prin următoarele fapte:

1. Ele nu prezintă o imunitate încrucișată.
2. Virusul hepatitei epidemicice se găsește în scaunul bolnavilor, iar cel al hepatitei serice numai în singele lor.
3. Hepatita epidemică prin virus A are o perioadă de incubatie de 20—30 de zile, iar hepatita serică prin virus B de 60—90 de zile.
4. Letalitatea hepatitei epidemicice este de aprox. 0,2%, iar cea a hepatitei serice de 4—6%.
5. Hepatita epidemică este o boală de sezon, cu frecvență maximă toamna. hepatita serică se întâlnește în tot cursul anului (27).

O altă formă de hepatită a fost descrisă de acad. Nicolau și colab., care o numesc hepatită sclerogenă. Afecțiunea duce la distrugerea structurii hepatice și la înlocuirea parenchimului cu țesut conjunctiv. Autorii au putut izola un virus, care se deosebește de cel al hepatitei epidemicice prin următoarele caracteristici: este mai mic decât acesta, are o mărime de 90 milimicroni în loc de 180 milimicroni și un aspect sferic, în timp ce virusul hepatitei epidemicice este poliedric (8). În ultimul timp virusul hepatitei sclerogene se întâlnește la noi mai rar decât acum cîțiva ani.

În lucrările apărute între anii 1957 și 1961, acad. Nicolau și colab. explică rezultatele contradictorii obținute în izolarea virusului, prin variațiunile virusurilor care dau naștere apariției unor tipuri noi. În plus trebuie ținut cont și de prezența unor virusuri biofizice, care pot duce la rezultate greșite (25).

După o experiență de mai mulți ani, *Rightsel* și colab. au reușit, în anul 1961, să izoleze din serul bolnavilor de hepatită epidemică trei tulpini de virus transmisibil, avînd mărimea de 12—18 milimicroni și un efect citopatogen asupra unor culturi de celule. Două din cele trei tulpini au provocat la om în caz de transmitere parenterală o hepatită epidemică tipică cu probe hepatice patologice. Virusul a apărut în singele celor infectați la 35—42 de zile după infecție. Nici aceste experiențe nu sînt însă compatibile cu deontologia medicală (24).

În anul 1961 *László, Péter, Filep, Abraham, Bálint, Paál, Domokos, Kasza,* și *Bedő* au comunicat că au reușit cu ajutorul metodelor electronoptice și serologice să izoleze din singele, din filtratul materiilor fecale și din lichidul cefalorahidian al unor bolnavi de hepatită epidemică, corpusculi elementari, avînd mărimea de 10—70 milimicroni, care puteau fi considerați ca agenții patogeni ai hepatitei epidemicice. Reacția de fixare a complementului, executată cu serul sanguin al bolnavilor, a confirmat că corpusculii elementari izolați, joacă un rol în cursul hepatitei epidemicice. Autorii au mai comunicat în 1963 că în urma inoculării embrionilor de găină în vîrstă de 9 zile cu ser, materii fecale, lichid cefalorahidian, suc duodenal de la bolnavi de hepatită epidemică, apar în 37,7% a cazurilor leziuni în ficatul embrionilor cit și creșteri ale valorilor aldolazei în lichidul amniotic-alantoidian. Și virusul izolat de la bolnavii de hepatită epidemică a provocat o creștere a titrului aldolazei. La microscopul electronic s-au găsit în celulele hepatice infectate, modificări patologice similare cu cele din celulele hepatice ale bolnavilor suferinzi de hepatită epidemică (23).

Se-a observat de mai mult timp că hepatita epidemică se poate transmite și prin anumite manevre medicale, mai ales prin injecții cu seringi și ace insuficient

sterilizate. Această „hepatită de inoculare sau siringă“ nu este identică cu hepatita serică, cauzată de virusul B. Prin siringă se pot transmite atât hepatita A, cit și hepatita B (8). În felul acesta pot lua naștere epidemii întregi de hepatită epidemică. Astfel se cunoaște epidemia descrisă de *Lurmann* încă în anul 1885 după vaccinare antivariolice (2). *Serghiev*, *Tareev* și *Contaeva* au observat în Crimeea în anul 1938 apariția unei hepatite la 5—6 luni după administrarea unui vaccin contra Febrei Pappataci. Boala a apărut numai la acele persoane, care au primit o anumită serie de vaccin, care conținea — cum s-a constatat mai târziu — ser de la un fost bolnav de icter (4).

În anul 1942 în Statele Unite ale Americii, după o inoculare profilactică contra Febrei Galbene s-au observat 28.000 de cazuri de hepatită epidemică cu 62 de cazuri mortale (0,22%). După îndepărtarea serului uman din vaccin, nu s-au mai înregistrat cazuri de hepatită epidemică. În Anglia s-au semnalat cazuri de hepatită epidemică și după înlocuiri de ser de convalescent după pojar și parotidită epidemică (2).

În toată lumea sînt cunoscute cazuri de hepatită epidemică după transfuzii de sînge, ceea ce a dus la excluderea donatorilor de sînge care în antecedente au suferit de hepatită epidemică.

*Sosit la redacție: 28 septembrie 1963.*

### Bibliografie

1. V. BOLOGA: Studii și cercetări de bibliologie, București (1955), 1, 262; 2. E. R. CULLINAN: Dtsch. Med. Wschr. (1937), 82, 237; 3. H. KALK: Dtsch. Med. Wschr. (1957), 82, 1637; 4. FR. KOPPICH și colab.: Hepatita epidemică, Boala Botkin, București (1953), 7, 9, 11, 261, 263; 5. L. DABIS, I. MAGYAR: A virushepatitiszek. Budapest (1955), 4, 7, 10, 24; 6. R. FARQUELLE, D. CHRISTOL: Encyclopédie médico-chirurgicale. Paris Vol. II. Nr. 8065, F. 10, 7. L. STERN: Zur Geschichte der wissenschaftlichen Leistung der deutschen Akademie der Naturforscher „Leopoldina“, Berlin (1952), 39; 8. M. VOICULESCU: Medicina Internă, București (1956), vol. III. 95; 9. F. V. BORMAN: „Militärkrankheit. Medizin. Klinik. (1940), 36, 261; 10. P. PRUTEANU: Contribuție la istoricul spitalelor din Moldova, București (1957), 140; 11. H. EPPINGER: Ikterus. Neue Deutsche Klinik. Vol. V. Berlin și Viena (1930), 275; 12. J. TRÄUSCH: Schriftsteller-Lexikon der Siebenbürger Deutschen. Vol. II. Brașov (1870) 324; 13. H. SCHIPPERGES: HILDEGARD VON BINGEN: Heilkunde: Salzburg (1957), 237; 14. JOHANN GOTTLIEB PLECKER: Ex. Collegio Clinico D. Krausii (1771), 35—36. Manuscris; 15. H. REPLOH, K. A. PRIMAVESI: Dtsch. Med. Wschr. (1960), 85, 801; 16. H. E. SIGERIST: Grosse Ärzte. München (1932), 145; 17. Ibidem, pag. 206; 18. WEIL: Arch. klin. Med. (1886), 39, 209 (citat de 11); 19. AUFRECHT: Arch. klin. Med. (1897); 40.619; 20. DIBLE. MC. MICHAEL, SHADOCK (1943) cit. 2.; 21. J. SINKOVICS: Die Grundlagen der Virusforschung, Budapest (1956), 202, 219, 320; 22. MARTINI LANGE: Recensio remediumum praecipuorum Transylvanicis domesticorum. Offenbach (1788), 38; 23. Siebenbürgerische Quartalschrift (1791), 2, 108; 24. W. A. RIGHTSSEL: J. Amer. med. Ass. (1961), 177, 671, citat. Dtsch. Med. Wschr. (1961), 86 2408; 25. Acad. ȘT. S. NICOLAU: Hepatitele infecțioase inframicrobiene. București (1957); 26. ȘT. S. NICOLAU: Studii și cercetări de inframicrobiologie (1961), 12, 185; 27. ȘT. S. NICOLAU, N. CAJAL: Giorn. di Malattie Infett. e Parasit. (1960), 486; 28. ȘT. S. NICOLAU, S. BIBERI-MOROIANU, N. CAJAL: Giorn. di Malattie Infett. e Parasit. (1960), 492; 29. J. LASZLO, M. PETER, GY. FILEP, S. ABRAHAM, E. BALINT, GY. PAAL, L. DOMOKOS, L. KASZA, S. BEDO: Rev. Med. (1962), 8, 45; 30. I. LASZLO, M. PETER, V. FILEP, L. LORINCZ, A. ABRAHAM, ZS. ALMASI, ZS. TINKL, J. BOTH, L. KASZA, I. CSIKY: Revista Medicală (1963), 159, 9; 31. W. SIEDE: Dtsch. med. Wschr. (1962), 87, 318;