

DESPRE ASPECTELE CLINICO-BIOLOGICE ALE ICTERELOR CRONICE FAMILIALE NEHEMOLITICE CU BILIRUBINĂ CONJUGATĂ ÎN SER

L. Kasza, D. Szilágyi, Éva S. Márer, P. Székely, Margareta Makai, A. Palencsár

În ultimii patru ani am avut ocazia de a diagnostica și de a urmări nouă cazuri de icter cronic familial nehemolitic cu bilirubină conjugată în ser, dintre care două de tip Dubin-Johnson și șapte de tip Rotor. Pe marginea acestor cazuri avem prilejul de a face unele considerațiuni în legătură cu formele de manifestare clinică și biologică ale celor două sindroame încă incomplet conturate din punct de vedere clinic și neelucidate în privința etiopatogenei lor.

Icterul cronic de tip Dubin-Johnson, cunoscut în general sub denumirea de icter cronic idiopatic, a fost descris în 1954 aproape concomitent de acești autori (6) și de *Sprintz și Nelson* (18) pe baza aspectului caracteristic al imaginii histopatologice a ficatului. În anii ce au urmat numărul îmbolnăvirilor recunoscute a crescut repede, astfel că în 1958 *Dubin* (7) sintetizează într-un articol datele a 30 de cazuri. În literatura patriei găsim descrierea a opt cazuri, dintre care două sînt observații personale (8, 9, 12, 13).

În 1948 *Rotor, Manahan și Florentin* (14) au semnalat o formă particulară a icterului cronic cu bilirubină conjugată în ser, cu structură hepatică normală, observînd patru bolnavi în sinul aceleiași familii. Publicarea lor pare însă a fi fost dată uitării, deoarece cazul următor a fost semnalat numai în 1959 de către *Schiff și colab.* (16). Cu tot interesul stîrnit, numărul publicațiilor privind cazuri de sindrom Rotor, abia depășește pînă în prezent cifra de 20. Ne găsim în situația privilegiată de a fi putut observa un total de 7 bolnavi cu icter cronic de tip Rotor, ceea ce reprezintă un material unic prin bogăția sa (10, 11).

Tabloul clinic și biologic al ambelor sindroame, deși prezintă unele deosebiri, poate fi socotit asemănător prin simptomele lor majore. Ambele apar, în majoritatea cazurilor, în a doua sau a treia decadă a vieții, cu icter de intensitate variabilă care durează timp de decenii, cu simptomatologie subiectivă minimă. Icterul este nu numai simptomul dominant, dar de obicei și unic, hepato-splenomegalia sau alte semne clinice revelatoare ale suferinței hepatice lipsind total sau fiind nesemnificative. În ambele cazuri îmbolnăvirea apare de multe ori familial. Din punct de vedere biochimic, ele se caracterizează prin hiperbilirubinemie cu predominarea fracțiunii conjugate, prin hiperbilirubinurie, prin retenția bromsulfaleinei și a substanțelor de contrast utilizate pentru colecistografie. Diferența majoră între ele este de ordin morfologic. Structura hepatică este integră, lipsind atît fenomenele degenerative cît și cele inflamatorii mai exprimate. În sindromul Dubin-Johnson se constată însă depozitarea sub forma unor granule mari a unui pigment, care prezintă anumite caractere ale lipofuscinelor dar și ale melaninei, pigment a cărui natură este deocamdată controversată.

Cele două sindroame, atât de asemănătoare clinic și biochimic par a fi două forme de manifestare ale aceleiași îmbolnăviri. Argumentul principal în favoarea acestei păreri este observația, deocamdată unică, a lui *Arias* (1), care în cadrul unei familii a găsit două cazuri de icter cronic de tip Dubin-Johnson și unul de tip Rotor.

Cazurile noastre și investigația în familiile unora din bolnavii noștri ne-au permis să facem anumite observații în legătură cu unele aspecte clinico-biologice, care deviază de la manifestarea tipică a bolii.

În literatură, *Bynum* (4), *Cattan* (5), *Brette* (2) și *Sallet* (15) citează câteva cazuri cu icter cronic de tip Dubin-Johnson la care au constatat prezența melaniei în urină. În cazul descris de *Bynum* (4) patologul a fost de părere că pigmentul depozitat în ficat ar fi și el melanină.

În legătură cu această observație menționăm că la unul dintre bolnavii noștri, cu sindrom Dubin-Johnson (M. Z. de 21 ani, nr. fecii de obs. 1712 1959), la un moment dat am constatat prezența melaniei în urină, care pînă atunci lipsea. Cauza am găsit-o în faptul că bolnavul era purtătorul unui nev pigmentar, care între timp s-a malignizat. În urma radioterapiei și a tratamentului cu P-radioactiv, melanuria a dispărut.

Această observație ar putea reprezenta substratul unei ipoteze, atât în privința naturii pigmentului depozitat în hepatocite, despre care unii afirmă că ar fi melanină (20), cât și referitor la relația dintre cele două variante ale icterului cronic familial nehemolitic cu bilirubină conjugată în ser. În cazul existenței unui focar melanogen (nev pigmentar în cazul nostru) la un individ care prezintă simultan și acel defect excretoric al hepatocitului ce caracterizează această boală, pigmentul este reținut în ficat și icterul cronic va apare sub forma variantei Dubin-Johnson, eventual chiar cu melanurie, iar în caz contrari se va manifesta ca sindrom Rotor. Confirmarea sau infirmarea acestei supoziții necesită investigații minuțioase în această direcție în viitor, deoarece literatura de pînă acuma nu menționează prezența sau lipsa cauzeilor, care ar fi putut duce la melanogeneză exagerată.

Faptul că aceste două tipuri de ictere cronice apar frecvent familial, face foarte plauzibilă presupunerea că ele sînt cauzate de o eroare congenitală de metabolism, care are ca urmare retenția bilirubinei conjugate, a bromsulfaleinei, a substanțelor de contrast și eventual a acelei substanțe încă neidentificate care formează pigmentul depozitat în hepatocite în sindromul Dubin-Johnson. Totuși în antecedentele eredo-claterale ale celor 9 cazuri ale noastre, numai la un singur bolnav cu sindrom Rotor, am reușit să punem în evidență acest caracter familial. Acest fapt, oarecum în discordanță cu datele din literatură, ne-a determinat să facem examinarea membrilor familiilor a 4 bolnavi cu icter cronic de tip Rotor.

Investigațiile noastre s-au soldat cu rezultate surprinzătoare. Din cei 69 membri de familie, aparent sănătoși, la 9 am constatat o retenție de bromsulfaleină net patologică, însoțită sau nu de o bilirubinemie peste limita superioară a valorilor normale. Aceste simptome biochimice patologice erau prezente în fiecare caz, la unul sau chiar la ambii părinți ai bolnavului.

După cît cunoaștem, astfel de cercetări, în legătură cu sindromul Rotor, lipsesc pînă în momentul de față. Deoarece în interpretarea celor constatate, nu ne putem sprijini pe date cunoscute, trebuie să recurgem la legătura cu sindromul Dubin-Johnson.

În această variantă a icterului cronic cu bilirubină conjugată se cunoaște că există forme clinice evidente, dar incomplete, în unele cazuri excreția bromsulfaleinei sau a substanțelor de contrast fiind normală. Nu de mult *Burka* (3) a semnalat cazuri anicterice de sindrom Dubin-Johnson. În fine *Schoenfield* (7), la fratele aparent sănătos al unui bolnav cu simptomatologia completă, a constatat ca simptom unic o imagine histopatologică a ficatului tipică acestei boli.

Datele din literatură confirmă deci veracitatea afirmației lui *Burka* (3), că sin-

dromul Dubin-Johnson poate să se manifeste nu numai sub forma sa completă, ci și sub forme oligo- sau chiar monosimptomatice.

Recurgem la încă o analogie din domeniul icterelor cauzate de defecte metabolice. Recent, Szabó și Ébrey (19) au avut ocazia să observe două cazuri de icter de tip Crigler-Najjar, boală ereditară cauzată de lipsa capacității de glucurono-conjugare a ficatului. Cu ocazia anchetei familiale au descoperit mai multe persoane, între care și părinții, cu capacitatea de glucurono-conjugare diminuată.

Luând în considerare legătura strânsă dintre cele două variante ale icterului cronic cu bilirubină conjugată, sîntem de părere că acele persoane din familiile bolnavilor noștri cu sindrom Rotor, la care s-a pus în evidență retenția patologică a bromsulfaleinei și eventual o hiperbilirubinemie discretă, sînt purtătorii formei fruste, subclinice a bolii. Această situație corespunde stării heterozigote. Rezultatele cercetărilor noastre constituie un argument, că astfel de forme există nu numai în cadrul sindromului Dubin-Johnson, ci și în cel al variantei Rotor. Pe de altă parte ele furnizează date pentru clarificarea aspectului genetic al acestei boli.

Demonstrarea existenței microsimpltomelor clinico-biologice corespunzătoare stării heterozigote este indispensabilă pentru încadrarea acestei boli cu aspect familial în rîndul erorilor congenitale de metabolism.

Sosit la redacție: 9 noiembrie 1964.

Bibliografie

1. ARIAS M.: Amer. J. Med. (1961), 31, 510; 2. BRETTE R., TOLOT F., TIS-SOT A., BRYON P.: Arch. Mal. App. Dig. et Nutr. (1964), 53, 727; 3. BURKA E. R., BRICK J. B., WOLFE H. R.: Amer. J. med. Sci. (1961), 240, 746; 4. BYNUM W. T.: Gastroenterology (1957), 33, 97; 5. CATTAN R., ACAR J., RANGIER M., JOUBAUD A., HABIB R.: Sem. Hôp. Paris (1960), 36, 3019; 6. DUBIN J. N., JOHNSON F. B.: Medicine (1954), 33, 155; 7. DUBIN J. N.: Amer. J. Med. (1958), 24, 268; 8. GAVRILESCU ȘT., MUNTEANU M.: Viața Medicală (1959), 6, 257; 9. KASZA L., D. GROSS E., TUKA P., SCHULLER L., PALENCȘĂR A.: Viața Medicală (1961), 8, 197; 10. KASZA L., SZEGŐ V., SZILÁGYI D., KOVÁCS F.: Medicina Internă (1962), 14, 993; 11. KASZA L., SZÉKELY P., SZABÓ G., KÚRTY E., MAK-KAI M., CSIZMÁS J.: Peditria (1963), 12, 505; 12. MĂRCULESCU T., WASSERMANN L., SCHNEER J. H., DRĂGAN S.: Viața Medicală (1963), 10, 161; 13. NEGOIȚĂ C., WASSERMANN L., BERNEAGĂ O.: Rev. Med. Chir. Iași (1963), 67, 147; 14. ROTOR A. B., MANAHAN L., FLORENTIN A.: Acta med. philippina (1948), 5, 37; 15. SALLET: cit. Brette R.; 16. SCHIFF L., BILLING B. H., OIKAWA Y.: New Engl. J. Med. (1959), 260, 1315; 17. SCHOENFIELD L. J., MCGILL D. B., HUNTON D. B., FOULK W. F., BUTT H. R.: Gastroenterology (1963), 44, 101; 18. SPRINZ H., NELSON R. S.: Ann. int. Med. (1954), 41, 952; 19. SZABÓ L., ÉBREY P.: Acta pediat. hung. (1963), 4, 153; 20. WEGMANN R., RANGIER M., ETÉVÉ J., CHARBONNIER A., CAROLI J.: Sem. Hôp. Paris (1960), 36, 1761.