

## CERCETĂRI CLINICE ȘI MORFO-FUNCȚIONALE CU PRIVIRE LA INTERESAREA FICATULUI ÎN REUMATISMUL BOUILLAUD-SOKOLSKI LA COPII \*

T. Lustig, Gr. Gherman, Irina Grün, A. Bicleșanu, Mariana Deac,  
Latona Schlezak

Numeroși autori (21, 12, 13), clinicieni și anatomo-patologi, admit deopotrivă interesarea ficatului în boala reumatică; există însă o divergență de păreri asupra specificității fenomenelor hepatice apărute.

După părerea unor autori (21, cit. 9, 7) tulburările hepatice în reumatism sînt legate de modificările circulatorii și ciroza hepatică, dezvoltată uneori pe bază reumatică, este ciroză de stază.

Bazzanella (1), efectuînd studiul histologic al ficatului prin puncție-biopsie hepatică la 31 reumatici adulți, găsește că aspectul microscopic nu este caracteristic bolii reumatismale și că nu există un paralelism între testele de disproteinemie și aspectul histologic. Substratul morfologic al hepatomegaliei (steatoză, congestia și infiltrația moderată focală), ar fi determinate de decompensare cardiacă infraclinică și toxicitatea salicilică.

Totusi, numeroși alți autori (8, 12, 13, 9, 18, 19) în baza observațiilor lor clinice, biochimice sau histomorfologice interpretează modificările ficatului în boala reumatică ca manifestarea procesului reumatic însuși.

Pe plan anatomo-patologic Klinge (8), Roessle, Feldmann (cit. 6) au adus contribuțiuni care fac să dispară orice îndoială privind participarea ficatului în boala reumatică, fără a dovedi însă evoluția spre ciroză a hepatitei reumatice.

Lutembacher (12), explorînd ficatul în boala reumatică prin funcția galacto-pexică și studiindu-l și sub raport histologic, definește modificările constatate ca hepatită reumatică.

Tudoranu, Hurmuzache și colab., constatînd perturbări ale unor factori de coagulare, le raportează de asemenea la leziunile hepatice de natură reumatică.

Lupu și Ciobanu consideră că leziunile specifice reumatice sînt rare, dar că sînt frecvente modificările datorite permeabilității de membrană în glanda hepatică, la care se adaugă uneori rolul insuficienței miocardice.

Nicolau (16) consideră de asemenea că este greu să se precizeze dacă leziunile hepatice sînt de infecția reumatică, de insuficiența circulatorie sau chiar de tratamentul intensiv cu salicilat de sodiu; pe baza leziunilor constatate, mai ales a celor de stază, autorul vorbește de „ficatul reumatic”.

Prin lucrările lui Moga (14, 15), Hărăgus (6), Gherman-Papilian (4, 5) se aduc date în sprijinul afectării ficatului în boala reumatică.

Studiind 32 bolnavi, suferind de boală reumatică în vîrstă între 9—57 ani, majoritatea adulți, Gr. Gherman și V. V. Papilian descriu leziuni hepatice cu o evoluție infraclinică în cursul bolii reumatismale, puncția bioptică hepatică fiind metoda de explorare care le pune în evidență.

În lucrarea de față ne-am propus să studiem:

1. precizarea frecvenței interesării ficatului în boala reumatică la copii;
2. descrierea modificărilor morfologice ale ficatului în boala reumatică la copii, unde vîrsta exclude influența factorilor toxici și parțial a celor medicamentoși;

\* Comunicare la U.S.S.M., Pediatrie, Cluj, martie 1966.



*Fig. nr. 1:* Distrofie granulo-vacuolară a celulelor hepatice. Col. hematoxilină-eosină. Leitz oc. 6× ob. 12



*Fig. nr. 2:* Distrofie grasă a celulelor hepatice. Col. hematoxilină-eosină. Leitz oc. 6× ob. 12



*Fig. nr. 3:* Stază capilară. Hiperplazia și hipertrofia moderată a celulelor Kupffer. Col. hematoxilină-eosină Leitz oc 6× ob. 12.



Fig. nr. 4: Infiltrat limfo-histiocitar la nivelul unui spațiu port. Col. hematoxilină-eosină. Leitz oc. 6 × ob. 12

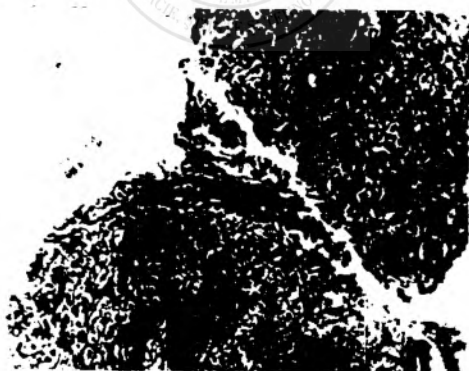
Fig. nr. 5: Fibroza unui spațiu port cu discrete infiltrate limfo-histiocitare. Col. hematoxilină-eosină. Leitz oc. 6 × ob. 12



Fig. nr. 6: Fibroza spațiului port, condensarea, fragmentarea și topirea fibrelor reticulare. Impregnare Gömöri. Leitz oc. 6 × ob. 12



*Fig. nr. 7:* Infiltrație limfo-histiocitară la nivelul unui spațiu port. Ct.l. hematoxilina-cosină. Leitz oc. 6 × ob. 12



*Fig. nr. 8:* Fibroza spațiului port. Impregnare Gömöri  
Leitz oc. 6 × ob. 12

Tabelul nr. 1.

Nr. curent	Numele și prenumele	Vârsta	Focia de observatie	Forma clinică	Traversarea hepatică	Funcția biligenetică		Sindrom hepatopriv		Sindrom citoliză			Sind. inflam. nespecific				Tratament	
						B.S.P	Hiperbilirubinemie	Urobilino-genurie	Quick	T. proconvertină	Hipoalbuminemie	TGO	TGP	Aldolaza	Takata-Ara	Greenstadt		Mc. Lagan
1	K. E.	11	708/68	Cardita primara	□	-	-	+	□	+	-	-	+	-	-	-	-	A
2	G. E.	7	826/65	"		+	+	+	-	+	-	-	+	-	-	-	-	A+C
3	T. V.	11	1988/65	" gl. nef R	+	-	-	+	-	+	-	-	+	+	-	+	-	P
4	M. M.	11	2195/62	Card. art. I	-	-	-	+	-	-	-	-	+	+	-	-	-	A+C
5	G. F.	13	1558/64	"	-	±	-	+	-	+	-	-	-	+	+	-	-	A+C
6	P. D.	10	1871/65	"	-	±	-	+	-	+	-	-	+	±	+	-	-	A
7	T. A.	13 1/2	2152/63	"	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	A+C
8	D. R.	10	872/68	" + hep.	□	±	±	+	□	+	-	-	+	+	+	+	+	A
9	S. T.	6	1674/68	" + gl. nef R.	-	-	-	-	-	+	-	-	-	±	+	-	±	P
10	B. M.	15	2020/63	" II	+	-	-	+	-	-	+	+	-	±	+	+	-	A+C
11	T. S.	9 1/2	1968/65	"	-	-	-	+	-	+	-	-	+	±	-	+	-	A
12	P. I.	15	1776/64	"	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	A
13	R. V.	11	2051/64	"	-	-	-	-	-	+	-	-	±	+	+	+	-	A+C
14	M. C.	11	419/65	"	-	±	±	±	-	+	-	-	-	±	-	+	-	A+C
15	K. I.	12	874/65	"	-	±	-	+	+	+	-	-	-	±	-	-	-	A+C
16	C. A.	15	1742/66	"	+	-	-	+	-	+	-	-	-	-	+	-	-	A+C
17	K. Z.	14	1746/65	"	+	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	A
18	V. I.	14	879/65	" III	-	-	-	+	+	-	-	-	-	+	+	+	+	A
19	M. G.	15	1767/65	"	-	-	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	A
20	R. A.	10	115/64	Coree + c	□	-	-	+	□	-	-	-	-	-	-	-	-	A+C
21	P. F.	12	639/64	" ca	-	-	-	-	-	-	-	-	-	±	-	-	-	A+I
22	B. E.	11	434/65	" ca	-	-	-	+	+	+	-	-	-	±	-	-	-	A+I
23	P. A.	12	178/64	" c	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	±	-	-	ACI
24	K. S.	15	722/65	"	□	±	±	±	□	+	-	-	-	-	-	-	-	A+I
25	H. M.	12	24/64	Cardita decomp.	□	-	-	+	□	-	+	-	-	-	+	-	-	A+C
26	S. L.	7	310/64	"	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+	+	-	-	A+I
27	C. N.	10	498/65	"	□	±	±	±	□	+	-	-	±	+	+	-	-	
28	T. D.	15	598/66	"	□	±	-	+	□	+	-	-	-	+	+	-	-	
29	G. C.	11 1/2	1920/63	"	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-	

A = Aspirină  
C = Corticosteroizi  
P = Piramidon  
I = Luminal



3. corelarea unor modificări funcționale cu substratul histopatologic;
4. demonstrarea existenței modificărilor funcționale hepatice și a substratului histopatologic și ca manifestare a procesului reumatic în afara repercursiunii tulburărilor hemodinamice secundare carditei reumatice

S-a studiat interesarea ficatului în reumatismul Bouillaud-Sokolski (SB) la 29 copii, 20 fete și 9 băieți, în vîrstă de 6—15 ani. Au fost selecționați copii în ale căror antecedente personale sau familiale nu s-a semnalat nici o afecțiune hepatică.

Dintre copii, 11 erau la primul puseu, 12 la al doilea iar 6 copii aveau mai multe pusee reumatice în antecedente. Copiii s-au repartizat astfel: 5 forme cardiace fără poliartrită, 19 cardio-articulare, dintre care două asociate cu glomerulonefrită și 4 nervoase (coree cu sau fără cardită sau poliartrită).

La 10 cardiaci s-au diagnosticat următoarele leziuni: 2 insuficiențe mitrale, 1 stencză mitrală, 5 boli mitrale și 2 leziuni mitro-aortice.

Din totalul copiilor examinați, cei 24 care nu au avut cardită decompensată, constituie lotul I. Lotul al II-lea este format din 5 copii cu cardită reumatică evolutivă decompensată, 3 fiind la prima decompensare, iar ceilalți doi la a doua, respectiv a treia.

În vederea depistării modificărilor funcțiilor hepatice am ales 5 grupe de probe, explorîndu-se după *Fauvert* (3):

1. proba cu BSP; 2. determinarea bilirubinemiei libere și conjugate și cercețarea în urină a derivaților de hidroliză ai bilirubinei; 3. insuficiența funcțională a celulei hepatice (proba cu benzoat de sodiu Quick), timpul de proconvertină și dozarea serum-albuminei (gravimetric și electroforetic); 4. determinarea GOT, GPT și I-fosfo-fructoaldolazei; 5. determinarea gamaglobulinemiei (gravimetric și electroforetic) și a testelor de labilitate serică (R. Takata-Ara, Greenstädt, Mac-Lagan, Wuhrmann-Wunderly).

Probele s-au efectuat în primele zile de internare și s-au repetat la 2—3, respectiv la 4—6 săptămîni de la internare.

Puncția-biopsie hepatică s-a făcut la 8 copii în ziua a 2—9-a de la internare, la 7 între a 10—21-a zi, iar la 9 în a 22—43-a zi de tratament. 19 copii, fiind la primul puseu, nu au fost tratați pînă la internare cu aspirină și supercortul și nici ceilalți nu au primit medicație salicilică în ultimele luni premergătoare internării. La lotul de copii cu cardită decompensată puncția s-a făcut în 3 cazuri la 11—14 zile de la internare, iar în 2 cazuri la 1, respectiv 2 luni.

Fragmentul hepatic extras s-a colorat cu hematoxină eozină. În 12 cazuri s-a impregnat reticulul cu metoda argentică a lui Gömöri, iar la 20 cazuri s-a făcut și colorația pentru substanțe PAS pozitive.

### *Rezultatele obținute și discutarea lor*

**A. Clinic:** Din lotul I, doi copii au prezentat dureri abdominale. Hepatomegalia a fost prezentă la 6 copii, ficatul depășind rebordul costal cu 1,5—2 cm și fiind de consistență elastică, uneori ușor sensibil la palpare. O singură fetiță D. R. f. obs. 572/1965, cu RBS cardio-articular, fără semne de decompensare cardiacă, cu hepatomegalie persistentă, a prezentat icter scleral cu o durată de 1 săptămînă, prezentînd o discretă hiperbilirubinemie și urobiligenurie. În toate cazurile hepatomegalia s-a menținut și după 6—8 săptămîni de la internare. La toți copiii din lotul II, cu cardită decompensată, ficatul a depășit rebordul costal cu 1/2—4 cm, fiind dureros spontan și la palpare, iar în decursul internării, la cîteva zile de tratament, s-a redus în 3 cazuri în limitele fiziologice, iar la 2 copii la dimensiuni apropiate de acestea.

**B. Datele de laborator** sînt cuprinse sintetic în tabelul nr. 1, pe care sînt indicate valorile pozitive (patologice) sau negative (fiziologice) ale diferitelor

probe. copiii din primul lot fiind grupați pe forme clinice și numărul puselelor de reumatism.

Retenția BSP a fost crescută la 8 din 24 copii din lotul I și la 3 din 5 copii din lotul al II-lea.

Funcția biligenetică a fost discret afectată și urobilinogenuria prezentă la 7 din 24. respectiv la 2 din 5 copii.

Sindromul hepatopriv s-a manifestat la 21 copii din lotul I prin cel puțin unul din cele 3 teste la 40 copiii, prin două teste la 11 copii și prin 3 teste la 6 copii. La copiii din lotul al II-lea, sindromul hepatopriv s-a manifestat prin 3 teste la 2 copii, prin două la 1 și printr-un test la 2 copii. Cea mai sensibilă s-a dovedit a fi proba cu benzoat Quick, pozitivă în total în 23 cazuri. apoi hiposerumalbuminemia prezentă în 17 cazuri, urmată de prelungirea timpului de proconvertină la 13 copii.

TGO a fost crescut în 2 cazuri (cîte unul din fiecare lot). TGP într-un singur caz din lotul I, iar aldolaza a fost ușor crescută sau la limita superioară a normalului (12 U) la 6 copii.

Sindromul inflamator nespecific a fost prezent la un număr crescut de cazuri (19) similar sindromului hepatopriv (21). S-a manifestat la lotul I prin cel puțin unul din testele de labilitate serică la 8 copii, prin două teste la 4 și prin 3 teste la 7 copii. La copiii din lotul al II-lea a fost prezent în toate cazurile, la 3 copii prin 2 teste și la 2 printr-un test pozitiv.

Cel mai frecvent a fost pozitivă reacția Takata-Ara (în 18 cazuri); R. Greenstedt în 17 cazuri, sulfatul de cadmiu în 4 din 14 probe, iar Timolul în 6 cazuri. Hipergamaglobulinemia a fost prezentă la 15 din 21 cazuri.

Din datele prezentate se observă că discordanța probelor funcționale hepatice se manifestă și la cazurile noastre. Funcția biligenetică este foarte discret alterată la un număr redus de cazuri, iar sindromul de citoliză hepatică este și mai puțin exprimat la copii cu RBS, insuficiența celulară hepatică de diferite grade se manifestă la 26 din 29, iar sindromul inflamator nespecific la 22 din 29 copii. Funcția de traversare hepatică este afectată la un număr sensibil egal de cazuri cu cel al copiilor cu funcția protrombinoformatoare alterată (11, respectiv 13), alterarea acestor două teste coincidind în 7 din 11 cazuri. Ambele funcții, fiind dintre cele mai specifice, par să indice incidența reală a afectării hepatice în boala reumatismală.

Nu se remarcă deosebiri între comportarea probelor la copiii fără decompensări în antecedente și la cei decompensați, în afara unei frecvențe mai mari a retenției de BSP la cei decompensați. Pozitivitatea probelor funcționale hepatice și la copiii din lotul I sugerează alterarea funcțiilor hepatice prin procesul reumatic însuși și nu numai secundar tulburărilor hemodinamice consecutive insuficienței cardiace.

C. *Rezultatele puncției-biopsii hepatice* sînt cuprinse în tabelul nr. 2. Se observă că găsim în afara modificărilor mezenchimului hepatic propriu zis și alterări ale parenchimului hepatic. Acestea s-au exprimat prin modificări metabolice degenerative, interesind cu precădere metabolismul proteic și manifestîndu-se prin distrofia granulară sau granulo-vacuolară a celulelor hepatice (26 cazuri) (fig. nr. 1). În 4 cazuri se constată o distrofie grasă de diferite grade, izolată sau asociată cu o distrofie proteică a citoplasmei celulare (fig. nr. 2.). În 9 cazuri nucleii celulelor hepatice au prezentat inegalități dimensionale și structurale, iar celule hepatice binucleate s-au găsit în număr mai mare.

În ceea ce privește mezenchimul, modificările acestuia se manifestă în 11 cazuri printr-o stază moderată (fig. nr. 3) (9 din cazuri fără cardită reumatică decompensată), capilarele sinusoide fiind dilatate, iar într-un caz de RBS, cardio-articular se constată o dilatare a venei centro-lobulare, plină



de hematii. fără zone necrotice în jur. Hiperplazia sau hipertrofia celulelor Kupffer s-a constatat în 9 cazuri. Rareori s-au observat și endotelite hiperplazice ale vaselor porte. Spațiile porte au prezentat în 8 cazuri o infiltrație cu elemente mononucleare de tip limfo-histiocitar (fig. nr. 4), în 9 cazuri s-a constatat o fibroză a spațiului port (fig. nr. 5).

Impregnația reticulului cu metoda argentică Gömöri a pus în evidență modificări ale fibrelor reticulare care au constat din condensarea și colagenizarea acestora în spațiu port (9 cazuri), în alte 3 cazuri s-a constatat extinderea fibrelor reticulare îngroșate, acestea pătrunzând în lobulii învecinați. În 5 cazuri s-a constatat o neoformare de fibrile, care de obicei erau perpendiculare pe fibrele preexistente, iar în 4 cazuri s-a pus în evidență fragmentarea și topirea fibrelor reticulare (fig. nr. 6).

Colorația PAS a pus în evidență puține elemente: într-un caz pozitivitatea acestei substanțe la nivelul unui perete arterial din spațiul port, iar într-un alt caz câteva mase pozitive la nivelul spațiului port.

În general există un paralelism între modificările circulatorii și modificarea mezenchimului. În cazurile în care s-a constatat stază — de altfel moderată — era prezentă și o hiperplazie a celulelor Kupffer, îngroșarea, fragmentarea și topirea fibrelor reticulare, dar modificările constatate sînt moderate și pot fi interpretate ca o reacție față de tulburările circulatorii.

În ceea ce privește aspectele găsite în spațiul port, constînd din infiltrație limfo-histo-monocitară și fibroza acestui spațiu, se impun două observații importante: a) structura lobulară a ficatului s-a păstrat în toate cazurile; b) la nici unul din cazuri nu s-au găsit leziuni reumatice specifice în sensul nodulului Aschoff-Talalaev.

Staza sanguină la 9 copii din lotul I pune problema decompensării infraclinice. Caracterul acestei staze (dilatarea capilarelor hepatice, fără dilatarea venei centrolobulare, cu excepția unui singur caz) subliniază rolul tulburărilor circulatorii prin modificările vasculare reumatice în afectarea ficatului.

Prezența modificărilor hepatice parenchimatose și ale celor din spațiul port și la copiii din lotul I, fără stază hepatică, pledează, de asemenea pentru participarea hepatică în boala reumatică prin procesul reumatic în-sus, în afara repercusiunii carditei reumatice asupra ficatului.

Nu se pot pune în evidență modificări evidente histopatologice în funcție de durata medicației aplicate.

Încercînd să stabilim o corelație între modificările funcționale hepatice și modificările histologice, întîmpinăm dificultăți. Se pare că există un paralelism între frecvența modificărilor parenchimatose și sindromul hepatopriv pe de o parte, și în mai mică măsură între modificările spațiilor porte și sindromul inflamator nespecific pe de altă parte.

La fetița D. R., cu simptomatologie clinică evidentă de hepatită reumatică apărută în cadrul unui RBS la primul puseu, s-a precizat acest diagnostic prin puncție-biopsie hepatică, excluzîndu-se hepatita epidemică. Nici acest caz nu a prezentat la examenul histopatologic elemente specifice bolii reumatismale, punctatul hepatic relevînd numai modificările nespecifice amintite.

### Concluzii

1. Afectarea ficatului în cursul reumatismului Bouillaud-Sokolski la copii este indubitabilă și se manifestă prin modificări morfo-funcționale, de cele mai multe ori neexteriozitate clinic.

2. Explorarea funcțională hepatică în RBS indică prezența sindromului hepatopriv și a sindromului inflamator nespecific. Traversarea hepatică este încetinită la aproximativ 1/3 din cazuri, în timp ce sindromul de citoliză he-

patică și alterarea funcției excreto-biliare sînt rareori prezente și de intensitate moderată.

3. Examinările histologice ale ficatului obținut prin PBH indică prezența modificărilor nespecifice și nu pun în evidență modificări specifice bolii reumatismale.

4. Modificările inflamatorii, interesînd mai ales mezenchimul, explică particularitățile tabloului clinic al bolnavilor, integritatea aproape totală a funcției biliare excretoare și lipsa consecutivă a icterului.

5. Modificările ficatului reumatic, care pot realiza numai uneori tabloul clinic al hepatitei reumatismale, sînt expresia procesului reumatic însuși și nu consecința tulburărilor hemodinamice consecutive carditei reumatismale. Trebuie subliniat însă rolul tulburărilor circulatorii produse de modificările vasculare determinate de procesul reumatic.

6. Posibilitatea lezării ficatului în procesul reumatic comportă consecințe de ordin terapeutic.

*Sosit la redacție: 29 martie 1966.*

#### Bibliografie

1. BAZZANELLA F.: *Minerva Medica* (1961), 52/55, 2443; 2. CERNISEVA E. V., BELOUS CR.: *Terapevt. Arch.* (1958), 7, 37; 3. FAUVERT R.: *Rev. fr. d'Et. clin. et biol.* (1961), 9, 861; 4. GHERMAN GR., PAPILIAN V. V.: *Viața Medicală* (1963), 17, 1171; 5. GHERMAN GR., PAPILIAN V. V.: *Rev. int. d'hépat.* (1964), 14, 6, 553; 6. HĂRĂGUȘ ȘT., PAPILIAN V. V., UZA G., ROTTA L.: *Probl. de reumat.* 6, 85; 7. KATSU M., OGAWA J., OSAKO R., ABE T.: *Excerpta Medica, Int. Med.* (1965), 19, 12, 1566; 8. KLINGE F.: *Ergebnisse der allgemeinen Pathologie und pathologischen Anatomie der Menschen und der Tiere. Vol. XXVII*, Ed. Jüt. Bergmann. München, (1933); 9. KOLAROV: *Pediatrics (M)* (1960), 8, 29; 10. LUPU N. G., CIOBANU V.: *Boala reumatismală, Reumatismul Bouillaud-Sokolski*. Ed. Acad. R.P.R., București (1963); 11. LUSTIG T., GAROIU-LAZAR F., CETERCHI D., chim. Schlezak L., BICLEȘANU A., MATE E.: *Explorarea funcțiilor hepatice în boala reumatismală la copii. Com. la a IV. Ses. Șt. I.M.F. Cluj*, 4—5. dec. 1961; 12. LUTEMBACHER R.: *Reumatisme articulaire aigu (Maladie de Bouillaud)*. Ed. Masson, Paris, 1947; 13. LUTEMBACHER R.: *Sem. Hôp.* (1958), 52, 2686; 14. MOGA A., MACAVEI I., TOMESCU L., TĂNĂSESCU R.: *Rev. Șt. Med. Seria II-a* (1950), 8, 567; 15. MOGA A., MACAVEI E.: *Viața Medicală* (1965), 12, 6, 367; 16. NICOLAU I., GHIȚA N., BERKOVICI M., BUCȘA V., GHIȚA-GANE R.: *Reumatismul infantil, boala Bouillaud-Sokolski*. Ed. Acad. R.P.R., Buc. (1961); 17. RUBIN E.: *Gastroenterology* (1963), IX, 45, 3, 400; 18. STOIA I.: *Fiziologie normală și patologică* (1962), 3, 273; 19. STOIA I.: *Voprosi revmat.* (1963), 3, 5; 20. TUDORANU G., HURMUZACHE E., NICULESCU M., BOMBEA A., HERSCOVICI R., ȘTEFĂNESCU M.: *Viața Medicală* (1960), 3, 347; 21. TALALAEV E. M.: *Izbranniie trud. Medghiz* (1953). Moscova.