

## VALOAREA TESTELOR CURENTE DE EXPLORARE HEPATICĂ ÎN DIAGNOSTICUL PRECOCE AL HEPATITEI CRONICE POSTVIRALE

S. Tacorian, Al. Vilcu

În prezent, hepatita cronică, reprezintă cea mai importantă urmare a hepatitei acute, ceea ce justifică pe deplin apariția de numeroase lucrări în legătură cu acest capitol al patologiei.

În literatură găsim un material factual important în problemă, care prezintă, datorită frecvenței și severității hepatitei cronice, o preocupare de sănătate publică (24, 25).

În practica medicală curentă, ne întâlnim cu bolnavi, care după o formă medie sau ușoară, sau chiar neobservată de hepatită acută virală de cele mai multe ori sînt purtători ai unor leziuni, ireversibile. De aceea, din punct de vedere teoretic și practic, prezintă o justificată atenție urmărirea foștilor bolnavi de hepatită epidemică, pentru a putea surprinde, de la început, etapa evolutivă spre hepatita cronică. Rezultatele cercetărilor însă nu sînt identice, datorită mai multor factori, printre care amintim: forma clinică și tipul hepatitei acute, durata convalescenței, criteriul de apreciere a vindecării, neomogenitatea loturilor asupra cărora s-a făcut observația de cercetători etc., precum și apariția de noi metode de cercetare clinică sau de laborator (1, 2, 3, 4, 6, 7, 10, 13, 14, 21, 32, 35, 38, 40, 41, 42, 44).

Dacă adăugăm și faptul cunoscut al posibilității discordanței rezultatelor examenelor biologice, morfologice și clinice, înțelegem dificultățile de interpretare care apar destul de frecvent. În plus, nu fără importanță, este faptul că nici cadrul nosologic al hepatitei cronice nu este bine fixat (11, 17, 18, 22, 23, 26, 30, 31, 36).

În țara noastră, frecvența hepatitei cronice consecutivă hepatitei epidemice, se situează la 9—10% (N. Gh. Lupu și V. Runcan), în timp ce alte statistici indică limita între 1—5% (Zieve și resp. Kalk) și 8% (Markoff) și chiar 35—50% în unele epidemii.

Tot mai multe lucrări scot frecvent în evidență necesitatea urmării organizate a foștilor bolnavi de hepatită epidemică, metodă care s-a impus prin bunele rezultate obținute (4, 8, 10, 16, 19, 20, 25, 28, 38, 39). În cazurile considerate „limită”, dificultățile de interpretare cresc și simțem nevoiți a efectua un examen cît mai complet.

### Material și metodă de studiu

Am studiat un număr de 54 foști bolnavi de hepatită epidemică în cursul anului 1961 și începutul lui 1962. Bolnavii luați sub observație în primele 2 luni de la părăsirea spitalului de boli infecțioase și controlați clinic și prin mijloace uzuale de laborator, periodic, de 3 ori pe an pînă în prezent, deci pe o perioadă de 5 ani. La fiecare control s-a făcut atent examenul clinic, completat prin cercetarea următoarelor date de laborator: urobilinogen, TGO, TGP, aldolaza, BSP (în general la 30 și 45 minute), colesterolemia totală și esterificată, electroforeza serului, teste de disproteinemie, hemogramă completă. Bolnavii caș au prezentat semne de evoluție a procesului hepatic au fost spitalizați pentru completarea diagnosticului și pentru a urma un tratament mai energic, unora dintre bolnavi li s-a putut face și puncție biotică hepatică.

La fiecare caz în parte, s-a urmărit dinamic evoluția datelor clinice și de laborator, pe de o parte pentru a aprecia starea foștilor bolnav de hepatită epi-

demică, iar pe de altă parte pentru a încerca, a interpreta și valorifica ponderea fiecărui rezultat obținut, în ansamblul determinărilor efectuate.

În cadrul lotului de 54 foști bolnavi de hepatită epidemică, 33,3% (18 bolnavi) sînt bărbați și 66,6% (36) femei. Din totalitatea cazurilor 70,3% (38 bolnavi) fac parte din populația activă, fiind direct cuprinși în diferite ramuri ale producției.

La fiecare caz am interpretat factorii etiopatogenici posibili în cronicizarea hepatitei epidemice, în ceea ce privește agentul infecțios, reactivitatea organismului și factorii de mediu asociați, care sînt pe larg discutați în alte lucrări (5, 8, 9, 10, 11, 15, 16, 20, 24, 25, 34, 38, 39, 42, 43).

În lotul nostru au fost incluși bolnavi cu transmitere diferită a hepatitei acute și probabil cu tulpini diferite.

Pentru fiecare caz în parte am căutat să stabilim, după datele discutate în literatură, anumite corelații posibile între vîrstă, profesiune și condiții de muncă, alimentație, factori fiziologici, eventuale lare hepalice sau ale altor organe. Am acordat o atenție deosebită perioadei acute a hepatitei și apoi în continuare asupra comportării convalescentului.

Nu am avut ocazia să examinăm clinic sau biologic, întimplător, nici o persoană înaintea hepatitei acute, împrejurare care ar fi crescut valoare interpretării semnelor posthepatitice.

### Rezultate și discuții

Primele observații au fost comunicate anterior (37) cînd analizăm comportarea convalescentului de hepatită acută virală. Cu această ocazie, concluziile indicau necesitatea examenului clinic și de laborator repetat și marea valoare a îngrijirii bolnavului în perioada de convalescență a hepatitei epidemice.

După observarea lotului timp de 5 ani, am stabilit diagnosticul de hepatită cronică la 18,5% (10 cazuri).

Pe lotul de foști bolnavi de hepatită epidemică nu am putut stabili vreo legătură semnificativă între următorii factori și evoluția ulterioară: vîrsta la care a apărut hepatita acută, condiții de muncă grele (eforturi, noxe profesionale) în perioada premergătoare hepatitei, alte antecedente patologice cu tare hepatice posibile.

Posibilitatea de transmitere a hepatitei acute poate fi pusă în legătură cu diferite tratamente (transfuzii, tratament stomatologic, tratamente injectabile, alte manopere diverse) în perioada 1—3 luni premergătoare apariției hepatitei la 20 bolnavi (37,1%); la ceilalți sursa a rămas necunoscută. De menționat că din 10 bolnavi cu hepatită cronică, la 7 calea de pătrundere a fost probabil parenterală, ceea ce indică o mare diferență față de ceilalți bolnavi (din 20 bolnavi 6 fac hepatită cronică = 30%, iar din restul de 34 hepatita cronică apare la 4, deci, un procentaj de 11,7). Pe lângă interesul teoretic, această netă deosebire (30% față de 11,7%) ridică, de asemenea, și probleme practice de o deosebită importanță, legate de activitatea medicală zilnică, atrăgînd atenția asupra deosebitei atenții care trebuie acordată urmării acestei categorii de foști bolnavi pentru depistarea precoce a unor tulburări.

Forma hepatitei acute a fost ușoară și medie la 87,1% persoane (47 cazuri), 7,4% (4) au avut formă gravă și prelungită sau cu recidive, iar 5,5% (3) formă anicterică. Ni se pare demn de a relata că mai ales la cei cu recidive apare hepatita cronică (75% 3 din 4 cazuri) pe cînd la rest, indiferent de formă (ușoară, medie, anicterică) hepatita cronică s-a diagnosticat în proporții foarte apropiate. Aceste date ne sînt utile pentru a nu subestima forma anicterică sau „ușoară” a hepatitei epidemice pentru prognosticul bolnavului și în consecință, reiese utilitatea urmării acestor bolnavi. Pe de altă parte, faptul că recidivele hepatitei epidemice produc frecvent cronicizarea, impun o deosebită atenție și un tratament îndelungat.

La lotul observat de noi, antecedentele patologice cu posibilele tare hepatice, au fost prezente la un număr redus de cazuri. La aceste persoane nu am găsit vreo legătură semnificativă cu evoluția posthepatitică. Este drept însă, că numărul cazurilor cu tare hepatice posibile, fiind redus față de restul bolnavilor. Dacă am fi studiat două loturi egale numeric (cu și fără antecedente hepatice, eventual și pe grupe de vîrstă) s-ar fi putut obține alte date, după cum de altfel, se discută această problemă în literatură. Pe de altă parte însă, faptul că un număr redus de posibilele tare hepatice anterioare hepatitei figurează în lotul nostru, crește valoarea hepatitei epidemice ca factor determinant al apariției hepatitei cronice. După cum am mai menționat, ar fi fost interesant să fi cunoscut starea clinico-biologică a persoanelor înainte de hepatita acută, dar în lotul nostru nu există nici un asemenea caz.

În literatură se discută importanța urmării bolnavilor începînd cu perioada convalescenței de hepatită epidemică (10, 16, 19, 20, 31, 34, 41).

Bazați pe aceste fapte și pe cazurile de observație curentă, am acordat o importanță deosebită perioadei posthepatitice. În acest sens, la fiecare caz în parte, am urmărit felul și durata repausului, a regimului și tratamentului. Apreciem că merită să semnalăm, că din lotul bolnavilor care au respectat repaus pînă la 3 luni și regim alimentar, 16% au evoluat pînă la hepatită cronică (4 din 24 cazuri) în timp ce la 20% (6 din 30 de cazuri) perioada îngrijirii în convalescență a fost mai scurtă. Diferența o apreciem semnificativă, dacă ținem seama și de cazurile care au fost cercetate, mai ales că datele din literatură nu sînt unanime în aprecierea duratei de convalescență (12, 18, 25, 30, 31, 42).

Deși posibilitatea apariției hepatitei cronice este mai frecventă în cazurile de transmitere parenterală, totuși nu trebuie să subestimăm potențialul cronicizării și la celelalte forme, iar pe de altă parte să acordăm un caracter de legitate apariției hepatitei cronice — ciroză — și să abandonăm cercetarea terapeutică în scopul unei profilaxii a procesului de cronicizare.

Toate aceste detalii au fost analizate pentru a scoate în evidență pe de o parte utilitatea unui examen complet clinic, în care ansamblu să se țină seama și de particularitățile individuale, iar pe de altă parte, pentru a lua în discuție mereu și eventualii factori agravanți.

Din numeroasele date din literatură, precum și din activitatea zilnică, se desprind variate interpretări ale valorii testelor de laborator pentru explorarea funcțională hepatică. Sînt cunoscute discordanțele ce pot apare între diferite metode de explorare, precum și discordanțe între tabloul clinic și datele obținute prin cercetarea de laborator. Ambele situații pot duce, în unele cazuri, la împrejurări dificile, greu de interpretat și numai atenta urmărire în timp ajută la elucidarea problemei. Nu ne-am propus a analiza aceste împrejurări și de aceea ne vom mărgini numai a semna, pe lotul nostru, aceste situații pe care le-am observat, situații care au îngreunat diagnosticul hepatitei cronice într-o fază incipientă. De la început trebuie să semnalăm că la cazurile cu tulburări funcționale, examenul clinic a pus în evidență modificări obiective la 75% din cazuri. Am observat și 2 cazuri, la care toate explorările de laborator folosite au fost negative în primele 10 luni, dar examenul clinic punea în evidență, constant hepatosplenomegalie discretă, cazuri care dovedesc utilitatea examenului clinic și de laborator efectuat cu atenție și repetat.

În perioada convalescenței, testele de laborator au fost pozitive în următoarele proporții: TGP la 46%, BSP la 30 minute la 41%, iar la 45 minute la 30%, timol la 40%, modificări electroforetice ale proteinogramei la 37%, TGO la 30%, iar celelalte explorări cu mult mai reduse. Astfel urobilinogenurie crescută la 12%, colesterol esterificat la 7% și modificări ale hemogramei la 3%.

În decursul evoluției ulterioare, rezultatele probelor funcționale au indicat aspecte pe care apreciem că merită să fie semnalate.

În primul rînd observăm că TGO, TGP și BSP se normalizează, în general, primele, ulterior proteinograma și timolul. În ceea ce privește proteinograma, am observat la 85,1% persoane (46 din 54 studiate) că în perioada 5—10 luni de la hepatita epidemică există o creștere a fracțiunilor alfa<sub>1</sub> și alfa<sub>2</sub> (fără modificări ale proteinemiei totale) în comparație cu primele 4 luni de convalescență și cu perioada de peste 1 an de la hepatita acută, ca și cum în acest interval ar exista o oarecare instabilitate a proteinogramei. Oscilațiile valorilor proteinogramei, ca și ale celorlalte rezultate care vor fi discutate mai jos, au fost mai mari la lotul bolnavilor cu evoluție nefavorabilă în proporție de 2/1 față de lotul bolnavilor cu evoluție favorabilă. Cu mult mai valoroase au fost datele furnizate de BSP la 30 minute față de 45 minute, din această cauză apreciem, că din punct de vedere diagnostic, cercetarea concentrației de BSP la 30 minute (dacă nu se pot face toate recoltările pentru determinarea clearance-ului) are veritabilă indicație. După cum atestă majoritatea datelor din literatură, TGP a fost mai frecvent modificat decît TGO (în proporție de 3/1). Nu am avut posibilitatea de a doza și alte enzime legate de activitatea celulei hepatice (1, 27, 29). Proba cu timol a fost în concordanță de 75% cu rezultatele electroforezei și BSP.

În ceea ce privește valoarea hemogramei în evoluția primilor 5 ani de la hepatita epidemică, ne-a apărut, pe lotul studiat, de mică importanță (s-au semnalat modificări calitative la 5% din cazuri). Nu am găsit pe lotul studiat modificări semnificative ale trombocitelor, semnalate de alți autori.

Urobilinogenuria crescută a fost prezentă la toate cazurile la care am pus diagnosticul de hepatită cronică, dar a apărut și la restul cazurilor, intermitent, în proporție de 50%.

De asemenea, colesterolul esterificat a fost scăzut la 80% din cazurile cu hepatită cronică; în ceea ce privește colesterolemia totală a oscilat, în general, în limitele destul de largi ale valorilor normale.

O mențiune specială trebuie să acordăm pe de o parte TGP care ne-a fost de un real folos pentru a pune în evidență procesul evolutiv care s-a prelungit trecînd în stadiul de hepatită cronică, fie faza activă pe fondul hepatitei cronice.

De același mare folos ne-a fost urmărirea atentă a concentrației de gammaglobuline, după cum este semnalată și în literatură (13, 29, 41). Urmărirea în timp a acestei fracțiuni electroforetice a indicat, fie o creștere progresivă a valorii, sau o menținere la un nivel constant ridicat. Una din aceste evențialități am observat-o în toate cazurile de hepatită cronică.

La 50% din cazurile de hepatită cronică, cu ocazia internării în clinică, diagnosticul a fost completat prin puncție bioptică hepatică, care a pus în evidență modificările anatomo-patologice. Din lotul bolnavilor asimptomatici și cu teste biologice la limită, numai la un singur caz am putut urmări examenul anatomo-patologic prin puncție bioptică, care a indicat o structură aproape normală.

Persistența prelungită a semnelor clinice în perioada de postconvalescență ne-a fost de real folos; după cum am amintit, în două cazuri, toate testele biologice de laborator folosite au fost negative în primele 10 luni, dar examenul clinic punea constant în evidență hepatosplenomegalie discretă. Nu am reușit însă, la aceste cazuri, să facem puncție bioptică hepatică. Evoluția ulterioară a arătat pozitivarea testelor și instalarea hepatitei cronice cu tabloul complet.

În ceea ce privește modalitatea cronologică hepatită epidemică — hepatită cronică, am observat trecerea directă în două cazuri, dar mai frecvent, după cîteva perioade de modificări clinico-funcționale (4 cazuri), iar la restul de 4 cazuri, hepatita cronică s-a instalat după 1—3 ani, perioadă în care

nu au existat manifestări clinice sau semne biologice, așa după cum se semnalează și în alte cercetări (12, 25).

La grupul cu evoluție ondulatorie, sau după o perioadă de latență, nu am putut stabili vreo legătură cu vârsta, sexul, profesiunea, chiar forma clinică a hepatitei acute. Mai important a apărut tratamentul (repaus, regim) în perioada convalescenței, precum și calea de pătrundere și sursa probabilă a hepatitei, fapte care au fost discutate anterior.

### Concluzii

Din analiza cazurilor urmărite timp de 5 ani, se desprinde utilitatea analizei fiecărui bolnav și convalescent de hepatită epidemică, pentru a stabili eventualul potențial de cronicizare, în funcție de condițiile particulare individuale.

Dintre testele funcționale folosite, utilitate crescută au TGP, timol. BSP (mai ales la 30 minute) și electroforeza serului (hipergammaglobulinemia constant crescută sau progresivă).

Completarea reciprocă a examenului clinic și de laborator este foarte importantă, controlul trebuie efectuat repetat o lungă perioadă de timp (ani).

Întrucât explorările funcționale evoluează inegal și există discordanță între datele de laborator, sau între testele funcționale și aspectul clinic, urmărirea periodică îndelungată a foștilor bolnavi de hepatită epidemică se impune și din acest punct de vedere.

Sosit la redacție: 17 aprilie 1967.

### Bibliografie

1. BACIU ZOE, CALU C., NICOARĂ A.: Fiz. norm. și pat. (1965). 6. 563;
2. BECKMANN K.: Die Leberkrankheiten. Ed. G. Thieme. Stuttgart 1957;
3. BUCKUS H. L.: Gastro-enterology vol. 3 SAUNDERS W. B. London 1965;
4. BRUCKNER I., PURICE S.: Med. Int. (1961). 13. 679;
5. BRUCKNER I., PURICE S., FICA V.: Med. Int. (1963). 15. 4. 457;
6. CACHIN N.: Hepatite chronique Sem Hop Paris (1964). 55. 3008;
7. CEAUȘU E. și colab.: Med. Int. (1966). 5. 595;
8. DIMITRIU C. V., BULIGESCU L., AREȘTEANU L. și colab.: Med. Int. (1961). 13. 5. 673;
9. DITTRICH H.: Wien med. Wschr. (1958). 12. 249;
10. FODOR O., STĂNESCU L., COSMA V.: Med. Int. (1964). 12. 1505;
11. FODOR O.: Med. Int. (1965). 6. 633;
12. FODOR O., BAN A., BARBARINO F., COSMA V., STĂNESCU L.: Med. Int. (1965). 12. 1385;
13. FUCHS G., RIEGEL R.: Klin Wschr. (1957). 15. 783;
14. GALEA G., RĂDULESCU E. și colab.: Med. Int. (1964). 1. 55;
15. ILINESCU I., ROCĂNETE L.: Rev. Med. (1965). 1. 64;
16. JOSAN R. și colab.: Viața Medicală (1965). 21. 1473;
17. KÖPPICH FR.: Med. Int. (1965). 4. 385;
18. LÁSZLÓ B., BIZZA P.: Magy. belorv. Arch. (1961). 6. 208;
19. LĂZĂRESCU V., MIRON C., ZAMFIRESCU-GHEORGHIU M., RUNCAN V.: Studii și Cercet. Med. Int. (1966). 7. 2. 123;
20. LĂZĂRESCU V., MIRON C.: Studii și Cercet. Med. Int. (1966). 7. 5. 489;
21. LICHTMAN S. S.: Diseases of the Liver Gallbladder and Bile Ducts H. Kimpton. London. 1953;
22. LUPU GH. N., RUNCAN V.: Med. Int. (1960). 12. 187;
23. LUPU GH. N., CIOBANU V.: Med. Int. (1961). 13. 659;
24. LUPU GH. N.: Hepatita cronică, problema principală a ocrotirii sănătății publice. Simpozionul „Hepatita cronică” București, oct. 1963, vol. 3;
25. LUPU GH. N., BRUCKNER I., RUNCAN V.: Studii și Cercet. Med. Int. (1966). 7. 5. 415;
26. MIASNIKOV A. L.: Bolezni pečeni i jelicnih putei. Medghiz. Moskva 1956;
27. MINCU I.: Med. Int. (1962). 14. 6. 673;
28. MIRON C., RUNCAN V.: Probleme de hepatologie. Buc. Ed. Med. 1964. 444;
29. MOGOȘ GH.: Viața Medicală (1965). 18. 1235;
30. NOEFE J. R.: Hepatita virotică, vol. Bolile ficatului, L. Schiff Ed. Medicală. București. 1966. 497;
31. NICOLAESCU T.: Viața Medicală (1965). 13. 911;
32. OANCEA R. și colab.: Med. Int. (1966). 18. 10. 1233;
33. PĂUN R., PAPPO A. și colab.: Studii și Cercet. Med. Int. (1963). 4. 2. 161;
34. RUNCAN V., MIRON C. și colab.: Med. Int. (1963). 15. 4. 473;
35. SHERLOCK S.: Diseases of the Liver and Biliary Sys-

tem. Blackwell Scintific Publ. Oxford 1961; 36. SIEDE W.: Virushepatitis und Folgezustände. J. A. Barth, Leipzig, 1958; 37. SPĂRCHÉZ T., VILCU A. și colab.: Studiul bolnavilor în convalescență de hepatită epidemică din raionul Gr. Roșie. Lucrare de plan 1964. depusă I.M.F.; 38. STRAT C., LUNGU I., RUSSU G.: Rev. Med. Chir. (1964), 4, 857; 39. TEODORESCU P., TEODOREANU P., SAVULESCU V., ANDRONACHE I., COVACI L.: Med. Int. (1963), 3, 287; 40. VILCU A.: Med. Int. (1961), 13, 7, 1037; 41. VILCU A.: Viața Medicală (1963), 10, 21, 1465; 42. VOICULESCU M.: Viața Medicală (1961), 8, 18, 1005; 43. VOICULESCU M., CĂRUNTU VERONICA, PEREDERI LENȚA, ZAMFIRESCU I., RĂDULESCU L., PAUN L.: Med. Int. (1964), 7, 683; 44. ZAMFIR C.: Rev. Sanit. Milit. (1964), 3, 431.