

nd 29,
CV 1326

FACULTATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE, CLUJ

No. 423.

CONTRIBUȚIUNI LA STUDIUL CIROZELOR HIPERTROFICE A FICATULUI



TEZĂ
PENTRU DOCTORAT
IN MEDICINĂ ȘI CHIRURGIE
PREZENTATĂ ȘI SUSTINUTĂ
IN ZIUA DE 27 Iunie 1928

DE
RUSU E. SEPTIMIU
PREPARATOR LA INST. DE ANAT. PATOL.





10111



440003155

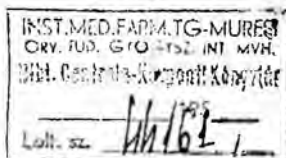
Biblioteca UMFST

CONTRIBUȚIUNI LA STUDIUL CIROZELOR HIPERTROFICE A FICATULUI



PENTRU DOCTORAT
IN MEDICINĂ ȘI CHIRURGIE
PREZENTATĂ ȘI SUSTINUTĂ
IN ZIUA DE Iunie 1928

DE
RUSU E. SEPTIMIU
PREPARATOR LA INST. DE ANAT. PATOL. **4. MAY 2005**



UNIVERSITATEA DIN CLUJ
FACULTATEA DE MEDICINA ȘI FARMACIE.

Decan: D-nul Prof. Dr. MIHAIL A. BOTEZ

PROFESORI:

Patologia generală și experimentală	D-l Dr. Botez A. M.
Istologia și embriologia umană	" " Drăgoiu I.
Clinica infirmătăii	" " Gane T.
Clinica gineecologică și obstetricală	" " Grigoriu C.
Istoria medicinei	" " Guiart I.
Clinica medicală	" " Hațieganu I.
Clinica chirurgicală	" " Iacobovici I.
Farmacologia și Farmacognozia	" " Martinescu Gh.
Clinica oftalmologică	" " Michail D.
Clinica neurologică	" " Minea I.
Medicina legală	" " Minovici N.
Igiena și igiena socială	" " Moldovan I.
Radiologia medicală	" " Negru D.
Fiziologia umană	" " Nițescu I.
Farmacia chimică și galenică	" " Pamfil Gh.
Anatomia descriptivă și topografică	" " Papilian V.
Clinica oto-rino-laringologică	" " Predescu-Rion I.
Clinica stomatologică (supl.)	" " Predescu-Rion I.
Clinica dermato-venereică	" " Tătaru C.
Chirurgia căilor urinare (agreg.)	" " Țeposu E.
Chimie biologică	" " Thomas P.
Clinica psihiatrică	" " Urechia C.
Anatomia patologică	" " Vasiliu Titu

JURIUL DE PROMOTIUNE

Președinte:	D-l Prof. Dr. Vasiliu Titu
Membrii:	" " " Botez A. M.
	" " " Drăgoiu I.
	" " " Hațieganu I.
	" " " Papilian V.
Supleant:	" Doc. " Kernbach

SCUMPILOR MEI PĂRIȚI
TOATA DRAGOSTEA ȘI RECUNOȘȚINȚA



SORIOAREI ȘI FRATILOR MEI,
DRAGOSTE NEȚĂRMURITĂ



Introducere

Studiul cirozei zise a lui Hanot, formează un subiect cu care se ocupau autorii francezi și germani, mai cu seamă la sfârșitul secolului trecut.

Căutând literatura după 1900 observăm, că numărul publicațiilor cu acest subiect descrește mereu. Acei câțiva autori cari se mai ocupă de ciroza lui Hanot, nu fac altceva, decât rezumă cercetările clasice a lui Hanot, Charcot și acele Anatomohistologice a le lui Heynike, Ebert, Senator și alții.

Ei stabilesc pe deoparte caracterele clinice a acestei afecțiuni, având ca criteriu datele clasice a lui Hanot și Charcot, cărora le aduce foarte puține modificățiuni.

Patologiștii francezi și mai cu seamă cei germani, sîrează în câteva puncte, caracterele Anatomohistologice a cirozei lui Hanot.

În ce privește etiologia și patogenia afecțiunii, deși se fac multe cercetări experimentale cu diferiți bacterii și substanțe toxice și s'au compus nenumărate statistici despre antecedentele bolnavilor de ciroză a lui Hanot, nu s'a ajuns totuși la un rezultat definitiv și satisfăcător.

Unii autori au preconizat elucidarea acestei probleme, prin depistarea și examinarea cazurilor incipiente, lucru ce devine însă, aproape o imposibilitate, prin faptul, că aceste cazuri nu ajung la autopsie decât întâmplător.

Aceste chestiuni au trecut în domeniul istoricului fără răsunset și problema etiologiei și patogeniei a rămas nerezolvată.

Profesorul Vasiliu mi-a sugerat, ca să reiau cercetările și să încerc clarificarea problemei cirozelor hipertrofice.

În lucrarea mea am fost ajutat de cercetările făcute de „Școala Clujană” asupra unor afecțiuni, cari cu drept

cuvânt pot fi socotite ca preludiul cirozei zise a lui Hanot. Aceste studii s'au făcut asupra hepatitei septice lente de către Prof. Hațiegan și Vasiliu. Pornind dela aceste lucrări și bazându-mă pe ele voi încerca să aduc și eu o contribuție în plus asupra genezei sindromului Hanot.

În tot timpul cercetărilor mele, am beneficiat de sfaturile conducătoare a D-lui Prof. Vasiliu, și dacă prin concluziile atât de importante adaug o contribuțiune acestui studiu, recunosc că meritul se datorește numai D-sale.

În lucrarea aceasta m'am servit de cazurile provenite din serviciul Clinicei Medicale și autopsiate în Institutul nostru.

Aceste cazuri le-am studiat din punct de vedere histo-patologic; făcând secțiuni din diferite părți ale ficatului. Piesele după ce le-am fixat în formol, Bouin, Dubosque, sublimat etc.; le-am inclus la parafină. Secțiunile le-am colorat, cu metoda Hematoxilină-eozină, hematoxilină ferică (Van-Gieson) Scharlach, pentru pigmenții de fier cu Sulfură de Amoniu, iar pentru examenul citologic fin, cu metoda tricromică a lui Masson.

Interpretarea rezultatelor este contribuția care am adus-o studiului sindromului l. Hanot.

În cu această ocazie să aduc viile mele mulțumiri maestrului și profesorului meu Dr. Titu Vasiliu în al cărui Institut lucrez, asigurându-l de tot devotamentul meu. Pentru bunăvoința cu care m'a călăuzit în alcătuirea acestei lucrări îi rămân adânc recunoscător, iar pentru sfaturile părintești date atât în activitatea mea școlară, cât și extrașcolară, nu găsesc cuvinte prin cari să-i exprim mulțumirea mea.

Șefului de lucrări Dr. Popa Rubin îi voi păstra și pe mai departe același respect.

Asistentului Dr. A. Vitályos, îi mulțumesc pentru sprijinul acordat la redactarea acestei lucrări.

Colegilor de laborator și îndeosebi asistentului Dr. I. Dobocan, le voi păstra aceiași dragoste colegială.

În ca pe prietenii mei Dr. P. Rămneanțu și V. Secărea să-i asigur de toată dragostea mea neprecupețită.

Istoric și generalități

Numele de ciroză în literatura medicală a fost introdus de Laë nec. Cirozele hepatice sunt numite și scleroze sau hepatite cronice. Ele sunt constituite prin o transformare a țesutului conjunctiv normal, care proliferând mult se întinde dela capsula lui Glisson la lobulii hepatici și în interiorul acestor lobuli. Istoricul cirozelor în general și în special al cirozei hipertrofice, are trei faze: una histologică, una anatomică și o fază etiologică.

Hipocrate și Galien cunoșteau indurația hepatică și idropizia alcooliceilor. Anoud de Villeneuve, Fernel, Vesale, Morgagni și în urmă Bichat observă acelaș lucru.

R. Bright la 1827 insistă mai mult asupra indurației hepatice și măbind cadrul acestei afecțiuni, amintește și de hipertrofia splinei, ce este prezentă la aceste cazuri.

Laë nec descrie în special ciroza atrofică, unde ficatul este redus la o treime de volum. A doua fază, istorică a cirozelor se naște numai după introducerea tehnicii istologice, prin ajutorul microscopului. Kiernan la 1833 în cercetările sale memorabile asupra ficatului, demonstrează existența normală a unui țesut conjunctiv, care înconjoară și pătrunde în lobulii hepatici. Desvoltării anormale a acestui țesut conjunctiv i-se atribue procesul de ciroză.

De acciași părere erau și autorii Corsswell în Anglia, Hallmann, Rokitansky în Germania și Gubler în Franța.

Gubler în teza sa de agregatie ținută la Paris, nu amintește nimic de formele hipertrofice a cirozelor, rămânând multă vreme, descrisă numai ciroza atrofică a lui Laë nec.

Lanceraux încearcă să arate, că ciroza ficatului nu este o maladie unică, ci sunt stări cirotice multiple, având fiecare o fizionomie clinică și anatomică, cu o evoluție distinctă după etologia care o are.

Recquin în 1849 și Gubler în 1853 au fost între cei dintâi cari au descris existența unei ciroze hipertrofice.

Acelaș lucru îl descriu și Moneret în 1852, Todd în 1857 și Ollivier în 1871.

Incepând cu cercetările minuțioase a acestor autori s'a observat că ciroza atrofică — singura cunoscută până atunci — poate evolua sub două forme: una atrofică și una hipertrofică.

Todd bazat pe cercetările sale, merge mai departe și insistă asupra deosebirei dintre aceste două ciroze. După cercetările lui ciroza atrofică și hipertrofică sunt două entități principial deosebite, până și în aspectul lor clinic.

P. Ollivier, descrie mai amănunțit ciroza hipertrofică și o caracterizează printr'o mărire de volum al ficatului, spunând că este o formă mai rară și cu totul aparte a cirozelor, și nu una care nu ar fi avut timpul să ajungă la perfecțiune.

G. Dupont la 1878, Stieмпowich la 1879 și Gilson în tezele lor de doctorat, confirmate în urmă de studiile lui Hutinel și Saburin, stabilesc definitiv că cirozele în speță cele alcoolice pot fi și atrofice și hipertrofice.

Cercetările întreprinse de Jaccoud, Cornil și Hayem la 1874, confirmă întru toate cele descrise până atunci asupra cirozelor, fără a contribui cu ceva nou.

Adevăratele baze a cirozelor hipertrofice le pune Hanot, în anul 1876, în lucrarea sa comemorabilă numită cu cuvintele lui de „*Stude sur une forme de cirrhose hypertrofique du foie*” în care spune că între diferitele forme de ciroze există una numită a lui „Hanot” și care mai cu seamă cu forma atrofică a lui Laë nec nu are nimic a face. Tot Hanot pune în evidență corelația directă dintre țesutul conjunctiv hiperplaziat și canalele biliare alterate, numind această ciroză și de biliară, contrar de cele atrofice, numită și venoasă — aci fiind alterația perivenoasă.

Charcot și Gombault, continuând cercetările lui Hanot — le completează și pe baza modului de răspândire a țesutului conjunctiv, reușese să facă o clasificare sistematică a cirozelor în 3 grupe: I este o formă insulară, monolobulară, intra și extralobulară de origine biliară. II. o formă anulară, multilobulară, perilobulară

de origine venoasă și III. o formă mai rară observată la sifilisul congenital, este forma monolobulară.

La forma biliară autorii, menționează că în țesutul conjunctiv hiperplaziat se observă o cantitate remarcabilă de canaliculi biliari neoformați; iar în jurul acestor canaliculi țesutul conjunctiv prezintă o localizare caracteristică.

Afirmațiunile lor ei o documentează, printr'o comparație făcută cu hepatita interstițială, ce se poate produce experimental la animale prin ligatura ductului coledoc, susținând că alterațiunile constatate aci sunt identice cu cele din ciroza lui Hanot.

Birsch, Hirschfeldt, Litten, Kuszner, Simons și alți autori din Germania nu s'au putut convinge de identitatea aspectului histologic al ambelor cazuri. După părerea lor ciroza hipertrofică a lui Hanot cât și restul cirozelor hipertrofice, nu sunt decât un stadiu premergător a cirozei lui Laënee, care în unele cazuri speciale pot fi complicate cu un icter intens.

Valdayer, Vagner și Klebs sunt de părerea autorilor Germani și combat părerea lui Hanot, Charcot și Cornil spunând, că ei au găsit hipertrofia căilor biliare și în formele obișnuite ale cirozelor hepatice.

Brieger confirmă întru toate părerea acestor autori și adaugă, că el găsește hiperplazia căilor biliare, în ori care afecțiune hepatică însoțită de hiperplazie conjunctivă.

Prin combaterea acestei teorii — de către majoritatea autorilor Germani — substratul anatomic prin care a fost susținută clasificarea de mai sus — a autorilor francezi — nu se poate face.

Thierfelder, studiind ciroza hipertrofică din punct de vedere clinic o admite ca o entitate cu totul deosebită de ciroza clasică a lui Laënee.

Ackermann, pe baza cercetărilor sale histologice foarte aprofundate, spune că ciroza atrofică și hipertrofică sunt două boli cari se deosebesc atât genetic cât și anatomic. Autorul susține, că la ciroza atrofică celula hepatică este primar alterată și desvoltarea țesutului conjunctiv are caracterul unei hiperplazii reactive; pe

când în ciroza hipertrofică celula hepatică se comportă absolut pasiv și țesutul conjunctiv poartă caracterele unei hiperplazii elefantiazice.

Charcot și Rozenstein la 1892 fac o descriere clară a cirozei Hanot și insistă asupra originii biliare.

Stadermann combate părerea lui Akermann, Charcot și Rozenstein atât din punct de vedere clinic cât și anatomo-patologic, spunând că dezvoltarea insulară și intralobulară a țesutului conjunctiv; față de cea anulară și perilobulară; integritatea celulelor față de alterația lor; prezența icterului sau ascitei nu sunt patognomonice pentru una sau alta.

Fürbringer; crede necesară despărțirea celor două ciroze atât din punct de vedere clinic cât și Anatomopatologic; făcând în acelaș timp o descriere a formei hipertrofice. După el clinic această formă este caracterizată prin: hepatomegalie, splenomegalie, icter intens, scaune colorate, lipsa ascitei, hemoragii, tachicardie și colemia care apare la sfârșitul boalei.

Liebermeister, Golubow și Senator după cercetările lor personale admit punctul de vedere al acestor autori; ultimul cercând chiar a face o clasificare a cirozelor după etiologia lor.

N. Fiessinger se întreabă, dacă este posibilă o clasificare a cirozelor în stadiul actual al cercetărilor? Amintește că după epoce clasificarea era bazată fie pe noțiuni etiologice, fie anatomice.

După etiologie ar fi ciroze alcoolice, dispeptice, toxiinfecțioase, (Senator, Prof. Hațiegan) tuberculoase etc.

Iar din punct de vedere anatomic: ciroze biveinoase sau atrofice alui Laënee și ciroze difuze sau biliare alui Hanot.

Maurice Wolf, arată însă fragilitatea acestei clasificări și demonstrează că specificitatea etiologică nu este constatată. Deci nu se poate face o clasificare bazată fiind pe etiologie.

Heynike spune, că dacă am admite părerea lui Hanot și Charcot că ciroza lui Hanot este nu numai din punct de vedere clinic ci și anatomic-patologic o entitate

definită, atunci am avea un punct de plecare definitiv și am putea clasifica cu succes toate celelalte forme hipertrofice.

S'a căutat de către autorii francezi posibilitatea unei grupări anatomo-clinice; însă cirozele, în general au simptomatologie complexă, numai ciroza alcoolică alui Laënee are câteva semne clinice excepționale. În proporțiunii variabile se pot asocia mai multe simptome mari ale cirozelor, cu o infiltrație fibroasă și ascită, iar pe de altă parte o degenerescență parenchimatooasă cu icter.

În clasificarea anatomo-clinică trebuie să ținem cont și de mărimea și regularitatea ficatului, apariția ascitei, splenomegaliei, de starea parenchimului hepatic, care atins degenerativ are ca corolar insuficiența hepatică. Un alt sindrom de care trebuie să ținem seamă este icterul, care survine în mod constant în ciroza lui Hanot, care se produce fie în urma alterației căilor biliare, condiționate fie de o obstrucție mecanică, fie produsă de un agent toxi-infecțios, și care se manifestă din punct de vedere anatomo-patologic prin strâmtorarea până la obstrucția totală a căilor biliare de calibru mic și mijlociu. Aceste modificări ale sistemului canalicular produce staza în capilarele biliare.

Celula hepatică este și ea atăcată în mod primitiv de către factorul toxi-infecțios — care lezează căile biliare — după cum dovedesc cercetările Prof. Hațiegan și Vasiliu; întreprinse asupra unor serii întregi de cazuri, la cari constată, că infecția nu se localizează numai asupra căilor biliare, ci atinge mai ales celula hepatică.

Aceste cazuri Prof. Hațiegan le descrie sub numele de Hepitată septică lentă, cari în cazurile de lungă durată evoluiază spre ciroză, în patogenia căreia astăzi teoria celulară fiind acceptată, nu poate decât să confirme concepția Școlii Clujene.

Din punct de vedere clinic aceste hepatite septice lente sunt caracterizate prin, icter cronic variabil, febră septică, ficat mare, splină uneori considerabilă și semne de insuficiență hepato-pancreatică.

Anatomo-patologic Prof. Vasiliu constată la cele

mai multe din aceste hepatite, o tendință vădită spre ciroză — fie tabloul unei atrofii acute, fie al unei ciroze tip Hanot. Microscopic găsește infiltrațiuni inflamatorii în țesutul periportal și periangiocolitic. Inșă aceia ce îl frapează pe Dsa este lezarea simultană atât a celulei hepatice cât și a țesuturilor periveinoase și periangiocolitice.

După părerea Dsale, numește această ciroză hipertrofică alui Hanot de: Hepatită infecțioasă hiperplazică.

Considerațiuni generale asupra etiologiei cirozelor

Pentru a se forma o ciroză a ficatului este necesar ca parenchimul hepatic să fie lezat în repetate rânduri și ușor. Experimental se observă bine, că un toxic sau un agent infecțios, dacă lucrează în cursul unui timp de mai lungă durată și fără brutalitate produce ciroză; sau dacă intoxicațiunea este masivă, atunci produce o degenerescență totală atrofică, sau grăsoasă.

Mangelsdorff dintr'o statistică făcută asupra momentelor etiologice a unei serii întregi de cazuri, ajunge la concluzia că alcoolul joacă un rol principal atât în ciroza atrofică cât și în cea hipertrofică.

După cercetările lui Kauffmann 75% de ciroză hepatică, au ca etiologie alcoolismul cronic.

Fahar combate etiologia alcoolică a cirozelor, însă fără a putea dovedi contrariul.

După Boix alcoolul contribuie la producerea acizilor grași, în tubul digestiv și autointoxicațiunea enterogenă astfel produsă, este momentul determinant pe lângă factorul predispozant alui Klopstoch.

Experiențele făcute de: D. Amato, Ioanovici, Klopstoch, Poggenphol, Saltykow și v. Baumgarten prin injecții de alcool la cobai nu au obținut rezultate deosebite.

Lissauer administrând doze masive de alcool intravenos la cobai, spune că în cazurile pozitive este vorba de o predispoziție.

Sternberg, concludă că alcoolul cronic în urma turburărilor gastro-intestinale ce le produce, face posibilă rezorbția toxinelor enterogene și astfel se produce degenerescența parenchimotoasă și hepatita productivă.

Au mai căutat acțiunea cirotică a alcoolului și Aubertin, P. Hebert, Potani, Lanceraux, Laffitte și Neuhäuser fără a ajunge la rezultate mulțumitoare.

Hanot și Charcot spun că hiperplazia țesutului conjunctiv în ciroza hipertrofică biliară își are punctul de plecare dela inflamația cronică a căilor biliare, însă asupra naturii și originii agenților producători ai acestei infecții nu se exprimă, dar exclud cu siguranță alcoolul.

Lui Schalatow ia reușit să reproducă experimental ficatul cirotic, prin alimentația cu colesterină a cobailor.

Senator susține originea infecțioasă la baza cirozei hipertrofice și încredinează icterul catarrhal epidemic, care în evoluția sa face impresia unei serii de ictere catarrhale-sucesive, urmând al 2-lea, fără ca primul să fi fost terminat.

Părerăa lui Senator a fost întru toate aprobată și susținută și de Chircow și Lupopow. Aschoff în tratatul său spune, că ciroza hepatică hipertrofică se produce în urma unei inflamațiuni de lungă durată a căilor biliare și a stazei biliare.

Golibow și Freyhan pun la baza cirozei biliare — colangita și pericolangita, care după părerăa lor este de origină bacteriană (bacterium coli și alte bacterii aflătoare în bilă în procesele inflamatorii.)

Vincenzo în cazurile sale gășind coci susține etiologia infecțioasă.

Heynike (își) susține teoria infecțioasă a cirozelor pe baza febrei, care e constantă în aceste procese și care și după alți autori este considerată ca expresia unor procese cronice infecțioase din interiorul căilor biliare.

Hanot și Charcot spun că această febră survine în majoritatea cazurilor periodic și în puseuri febrile, fiind acompaniată de exacerbația simptomelor clinice, (ca: icter intens, turburări gustrice etc.). Aceste puseuri autorii le pun în legătură cu o perihepatită ce 'nsotește

aceste ciroze, iar ridicăturile periodice de temperatură cu intensificarea în acelaș timp a icterului, — Hanot — o pune în seama proceselor proliferative din interiorul căilor biliare.

Această teorie alui Hanot nu este admisă de majoritatea autorilor, și ei insistă asupra originii toxi-infecțioase.

Autorii Germani cred că agentul infecțios pătrunde în căile biliare, pe două căi: I. pe cale ascendentă, dela alterațiunile duodenului, cari continuându-se asupra coledocului merg până în cele mai mici ramificațiuni ale căilor biliare. II. agentul toxi-infecțios circulă în sânge de unde se poate localiza pe mucoasa căilor biliare; acest mod deși nu este constatat sigur, totuși trebuie luat în considerare pentru anumite forme ale icterului cataraal ce survine epidemic (Heynike, Senator și alții).

Prof. Hațieganu și Vasiliu în urma examenelor de laborator făcute asupra etiologiei hepatitelor infecțioase lente, au reușit ca prin hemocultură să izoleze la aceste cazuri streptococi și coli-bacili.

Schottmueller streptococul viridans, de unde și numele de „lentă” dat de el.

Astăzi se atribue rol destul de important și enterococului, mai ales în formele de origine intestinală.

În urma unor cercetări bacteriologice, făcute de Prof. Vasiliu, în timpul războiului, asupra unor afecțiuni caracterizate prin icter intens, ce surveneau la soldați, cu caracter epidemic și infecțios; atât în timpul vieții din sânge, cât și — după moarte la cazurile sucombate, — din bilă; i-a reușit să cultive unul și acelaș microb; pe care prin reacțiunile biologice, făcute pentru identificarea acestui microb, cu grupele: tific, paratific A și paratific B nu au dus la rezultat. După Dsa acest microb se apropie de tyfo- coli și foarte mult de paratificu B.

Prin experiențele făcute asupra cobailor, inoculând doze mici din acești microbi intraperitoneali — după 2 săptămâni — la autopsia lor constată leziuni în căile biliare.

Părerea lui Naunyn este, că agentul patogen specific al boalei este coli-bacilul.

În ce privește calea de intrare a infecției părerea Prof. Hațiegan este, că se poate face pe 3 căi: I. pe cale sanghină, II cale limfatică — descrise și de Heynike — și III căile biliare.

În rezumat, făcând o privire generală a concepțiilor actuale, asupra momentelor etiologice a — cirozelor — hepatitelor, vedem că majoritatea autorilor și în special „Școala Clujană” este de părerea că rolul principal îl joacă toxi-infecțiunile și mai ales cele datorite grupului tifo-coli.

Cazuri personale

Cazul I: M. P. de 30 ani, casnică. Intră în serviciul Clinicei Medicale pentru a doua oară la 16/II 1927.

În antecedentele personale: la 4 ani a suferit de difterie; la 22 ani de tifos; iar în anul 1926 de malarie, și în urmă de sifilis pentru care a urmat tratament anti-luetic cu cianură de Mercur.

Boala actuală datează de 2 $\frac{1}{2}$ ani, a debutat insidios cu indispoziție generală, slăbire progresivă, ușoară cefalee, îngălbinirea conjunctivelor și tegumentelor; dureri în regiunea hepatică. Starea generală în ultimele 3 luni sa agravat, are excursiuni termice și epistaxă, tegumentele de colorație intens icterică, totodată observă decolorarea materiilor fecale și colorarea în acelaș timp a urinei într'o culoare roșietică închisă.

Examenul obiectiv: De statură mică, rău conformată. Tegumentele: galbene, brune, xantocromice, conjunctivele galbene. Țesutul celulo-adipos și muscular redus. Ganglionii, axilari și inghinali măriți. Toracele simetric plat, tip paralitic. Matitate la baza pulmonului stâng, cu respirație mai diminuată. Aorta II accentuată.

Abdomenul: de circumferință mărită, proemină în regiunea splenică; senzibilitate la presiune în regiunea hepatică și splenică.

Ficatul: este mărit de volum, întrecând cu trei degete bordul falselor coaste.

Splina mărită, având limita superioară la nivelul coastei a VII, iar limita inferioară ajungând până sub ombilic.

Examenul de laborator: Reacția Wassermann slab pozitivă. Amilaza și pigmentii biliari, în fecale = pozitivi.

Urina, galbenă, roșietică, clară, acidă. Albumina slab pozitivă. Pigmentii biliari pozitivi.

În 21/II. Temperatură urcată, hemoragii gingivale, faringiene, epistaxă. Vocea afonă.

22—23/II. Starea generală rea. Epistaxă continuă, agitată.

Subcombă la 23/II. 1927, cu diagnosticul clinic de: Sindrom Hanot, hepatită lentă septică mică, congestie pulmonară, insuficiență hepatică.

Autopsia se face la 24/II. 1927.

Cadavru femeiesc de statură mică, cu țesutul celular-subcutanat foarte mult redus, musculatura puțin redusă, țesutul osos intact.

Tegumentele intens colorate în galben, deasemeni și conjunctivele. Ganglionii regionali sunt palpabili.

Cavitatea abdominală conține puțin lichid sero-citrin clar cea 1 kgr.

Splina, mult mărită de volum, cântărind 870 gr., are capsula subțire, întinsă, la palpare consistența mai diminuată. La secțiune pulpa splenică are o culoare brumă-neagră, pe alocurea se observă foarte mici puncte hemoragice. La presiune pulpa este puțin friabilă, suprafața se rade.

Rinichii, ambii măriți de volum, la secțiune capsula se detașează ușor de corticală ce are suprafața regulată. Atât substanța corticală, cât și medulară prezintă o cianoză pronunțată.

Ficatul, mult mărit de volum, cântărind cea 2250 gr., are suprafața foarte puțin neregulată, Capsula Glisson mai îngroșată. Consistența parenchimului este mult mărită. La secțiune parenchimul hepatic are o culoare verde-galbenă; și se observă bride ramificate de țesut conjunctiv dispus sub formă de rețea, cari conțin

canaliculi biliari mici umplute cu bilă. Vezica și căile biliare sunt libere.

Secțiunile luate din diferitele porțiuni ale ficatului (un bloc subcapsular, împreună cu capsula lui Glisson, din interiorul parenchinului hepatic, și altele din jurul căilor biliare de calibru mare, mijlociu și mic) au fost colorate cu metoda hematoxilină-eosină, van Gieson, Scharlach și Sulfură de Amoniu pentru fier.

În secțiunile din ficat, colorate cu haematoxilină-eosină se observă o hiperplazie foarte pronunțată a țesutului conjunctiv interlobular. Acest țesut în unele porțiuni are un caracter sclerotic, și se observă pretutindeni în el o abundență infiltrațiune cu celule rotunde, limfocite și celule mononucleare mari, dispuse fie difuz, fie în formă de noduli infiltrativi. Această hiperplazie conjunctivă înconjoară lobulii hepatice de jur împrejur micșorându-i, și dând aspectul de strangulare a lobulilor, modificând structura normală a ficatului. Se observă în unele părți insulele aceste conjunctive și în interiorul lobulilor. Lobulii hepatice sunt mici, atrofici, strangulați de țesutul conjunctiv hiperplastic; venele centrolobulare cu greu se pot evidenția.

Arhitectura lobulilor hepatice este complect bulever-sată; trabeculii, numai păstrează dispoziția radiară; celulele hepatice nu păstrează continuitatea în trabeculi, ei sunt izolate dând aspectul de fragmentație a trabeculilor. Se observă o variațiune de formă și mărime a acestor celule, unele păstrându-și încă forma și formând câte 3—4 fragmente din trabeculii anteriori. Protoplasma celulară, a unor celule este intens eosinofilă, a altora mai puțin colorată. La periferia lobulilor se observă în unele celule hepatice pigment biliar.

Vasele din interstițiul țesutului conjunctiv cu deosebire venele sunt larg dilatate, aproape cavernoase în unele porțiuni.

Canaliculele biliare nu sunt înmulțite, în jurul unora dintre ele se găsește o sistematizare în formă de manșon a țesutului conjunctiv hiperplazic.

Colorația Van-Gieson: În aceste secțiuni se observă țesutul conjunctiv colorat în roșu, iar parenchinul în

galben. Aci se observă că hiperplazia conjunctivă nu se mărginește numai la țesutul interlobular, ci pătrunde sub formă de fine trame conjunctive și în interiorul unora din lobuli, și se vede o sistematizare a țesutului conjunctiv în jurul venelor centrolobulare.

Această infiltrațiune conjunctivă este pronunțată cu deosebire în jurul canaliculelor biliare, în jurul cărora, în unele spații, dă infiltrațiuni masive pericanaliculare.

Aspectul microscopic variază în secțiunile făcute din diverse porțiuni. În unele părți hiperplazia conjunctivă interlobulară este mai pronunțată, dând lobulului aspectul microscopic al unei rețele cu ochiurile formate din țesut conjunctiv colorat în roz-roșu și în care sunt cuprinse celulele hepatice prezentând alterațiunile mai sus descrise.

În colorația cu Sulfură de Amoniu pentru fier, se vede în unele părți, atât în interiorul trabeculilor hepatici cât și în țesutul interstițial fine depozite de fier, nu prea abundente.

Cu colorația Scharlach se văd mici depozite grăsoase, difuz împrăștiate în lobulii hepatici, protoplasma celulelor hepatice prezintă o nuanță roz-gălbui. Procesul de infiltrațiune grăscasă nu este pronunțat.

În rezumat: Aspectul microscopic este acel al unui proces inflamator cu evoluție subacută, care atinge atât parenchinul hepatic dând naștere unei transformări complete a structurii lobulului cât și mai ales țesutul conjunctiv interstițial, care intră într'o proliferațiune activă și este sediul unei abundente infiltrațiuni cu mononucleare, limfocite și rar celule plasmatică. Este interesant de notat procesul inflamator din jurul canalelor biliare.

Cazul II: L. C. de 33 ani comerciant, intră în serviciul clinicii Medicale la 9/IX. 1925, pentru icter și balcnarea abdomenului.

Antecedentele herodocolaterale fără importanță.

În antecedentele personale, găsim un sifilis la 18 ani. Într'un accident de tren și-a pierdut gamba stângă. Alcoolie într'un grad însemnat.

Boala actuală a început înainte cu 5 luni, cu un debut brusc, survenit în urma unei mese cu carne, când a simțit dureri în epigastriu, senzație de greutate, vărsături și diaree — având 5—6 scaune la zi. După 2 săptămâni aceste simptome cedează, iar tegumentele iau o culoare intens icterică. De atunci bolnavul este constipat, abdomenul balonat.

Ultimul timp prezintă ascenziuni termice ce survin neregulat.

Examenul obiectiv: Statură mică, țesutul celulo-adipos și muscular bine reprezentat. Membrul inferior stâng amputat dela genunchiu. Tegumentele și conjunctivele intens colorate în galben.

Torace ușor paralizic: la ambele vârfuri pulmonare submatitate, cu respirație aspră. La baza dreaptă matitate cu respirație foarte diminuată.

Abdomenul: mult dilatat, cu venectazii laterale, și matitate în flancul drept.

Ficatul, mărit de volum, neregulat, întrecând cu (3) trei degete falsele coaste, și este sensibil la palpare.

Splina este mărită la percuție.

Examenul de laborator: R. Wassermann negativă. Materiile fecale decolorate.

Urina: (galbină) brună închisă, clară, acidă. Pigmenții biliari pozitivi.

10/IX—16/IX. Temperatura 37,5. Hemoptizii continue; scaune diareice, fetide, Gregersen pozitiv.

16/IX. Temperatura 38° (seara). Hemoptizii repetate. Somnolență, sughițe, hemoragii discrete cutanate. Hemoragii gingivale.

Sucombă la 28/IX. în mijlocul unei evacuări considerabile de sânge pe gură, cu diagnosticul de ciroză și hepatită lentă. Se autopsiază la 29/IX. 1925.

Cadavru unui bărbat de statură mijlocie, cu țesutul celulo-adipos și muscular destul de bine reprezentat. Piciorul stâng amputat dela nivelul genunchiului. Tegumentele prezintă o colorație intens icterică.

Creierul prezintă vasele dilatate, hiperemice, meningele moale ușor edemațiat.

În cavitatea toracică se găsește puțin lichid sero-

citrin clar. Pulmonii sunt liberi și prezintă un ușor edem.

Inima, de consistență flască, cavitățile auriculo-ventriculare drepte mai dilatate. Miocardul de culoare brună-palidă, este friabil.

În cavitatea peritoneală, se găsește $1\frac{1}{2}$ kgr. lichid sero-citrin clar.

Splina, mărită de volum, capsula puțin îngroșată și întinsă. Consistența moale, flască, la secțiune pulpa de o culoare roșie neagră; foarte friabilă la presiune.

Rinichii; ambii sunt măriți de volum, capsula puțin aderentă de corticală, ce prezintă câteva retracțiuni cupuliforme. La secțiune atât corticala cât și medulara prezintă o cianoză pronunțată.

Pancreasul, are parenchimul mult îndurată.

Ficatul, este mărit de volum, cântărind 2050 gr. Suprafața este fin neregulată, presărată cu o mulțime de noduli, gălbui, înconjurați de zone mai albicioase de țesut conjunctiv. Suprafața de secțiune are o culoare galben-verzue, desenul lobular complet dispărut. Parenchimul are consistență foarte dură, cuțitul scârțâe la secțiune. În parenchim se văd travee de țesut conjunctiv, unele luând forme circulare. Spațiile și vasele portale sunt în parte invadate de țesutul conjunctiv. Vezica biliară, puțin retractată, cu pereții îngroșați. Bila de consistență cleioasă. Căile biliare sunt permeabile.

Microscopie: Țesutul conjunctiv este hiperplaziat într-o măsură foarte pronunțată pătrunzând în interiorul lobulilor și modificând astfel structura acinoasă a ficatului. Acest țesut conjunctiv este bogat în fibre colagene și are relativ mai puține celule fuziforme, este infiltrat cu elemente rotundo-celulare în abundență. Printre elementele descrise se găsesc resturile de parenchim, formând insule mai mici sau mai mari, pe de altă parte sub formă de cordoane singuratice separate între ele prin bande de țesut conjunctiv, se văd multe canalicule biliare diseminate pretutindeni în țesutul conjunctiv proliferat.

Vasele în general sunt foarte puține, peretele lor fiind îngroșat, lumenul redus și nu conțin sânge.

Parenchimul hepatic așezat sub aspectul descris mai sus este cu totul modificat, nu numai în ce privește aspectul lui structural, dar mai cu seamă celula hepatică. Dispoziția perilobulară, intralobulară și intercordonală a fasciculelor conjunctive; face ca acinii hepatici să nu se mai recunoască, vena centrală la fel. Insulele și cordoanele celulare circumscrise de hiperplasia conjunctivă sunt reprezentate foarte slab cu elemente conjunctive. Celula hepatică în majoritate este redusă la un inel, care conține câte o picătură de grăsime — foarte bine colorată cu Scharlach în roșu. — Inelul este format de o membrană protoplasmatică subțire având nucleul celulei apăsător în afară, de formă alungită, semilunară. Alte celule hepatice sunt reprezentate printr'o masă brună aproape omogenă, care acopere pe alocurea până și conturul nucleilor. Pigmenții biliari se regăsesc în abundență și în căile biliare mai mici, mai cu seamă capilarele sunt pline cu bilă.

În unele zone nu se mai recunoaște nici conturul celulelor, ne-mai găsindu-se decât detritusuri celulare, fragmente nucleare amestecate cu pigmenți.

În resumat: aspectul microscopic este predominant printr'o hiperplazie excesivă proliferativă de țesut conjunctiv scleros. Acest țesut invadează întreg parenchimul nerespectând limita acinilor și putând fi găsit chiar între cordoanele lui Remak; el este infiltrat cu mononucleare și conține multe canalicule biliare. Parenchimul prezintă semnele unei degenerescențe grăsoase, combinată cu destrucțiuni celulare, cu infiltrația protoplasmiei, cu pigmenți biliari. Căile biliare cele mai mari și de calibru mijlociu au lumenul liber, epiteliul lor pe alocurea este desquamat; capilarele sunt adesea pline cu bilă și obliterate.

Aspectul este acela al unei ciroze hipertrofice biliare, cu alterațiuni parenchimotoase, fără ca să putem decide că parenchimul să fi fost alterat mai înaintea alterațiilor interstițiale. Este mai probabil că avem de a face cu o degenerescență cauzată de acțiunea mecanică a țesutului cirotic, fie asupra celulelor, fie asupra vaselor.

Cazul III: P. V. de 45 ani, lucrătoare; intră în serviciul clinicei Medicale la 1/IX. 1925, pentru amețeli, icter și tumefierea abdomenului.

În antecedente, are la 24 ani pneumonie, gripă la 39 ani. Uzează de alcool.

Boala actuală datează de 6 luni. A început insidios cu somnolență, mai ales după mâncare. Câteva zile mai târziu bolnavul observă că tegumentele și conjunctivele se colorează în galben. De 3 luni are amețeli și turburări oculare. Pofta de mâncare este scăzută și e constipată.

Examenul obiectiv: Talie mijlocie, țesutul celular-subcutanat și muscular bine reprezentat. Sistemul osos intact. Ganglionii regionali nu se palpează. Tegumentele sunt colorate în galben, și prezintă sufuziuni sanguine diseminate pe întreg corpul. Din partea aparatului respirator, ușoară submatitate la vârful stâng, cu respirație mai aspră.

Abdomenul foarte mult destins, la percuție timpanism.

Ficatul nu se palpează, din cauza distenziunii mari abdominale.

Splina, mărită la percuție.

Examenul de laborator: R. Wassermann negativă. Urină galbenă-brună, acidă. Pigmenții biliari pozitivi. Scaunele decolorate.

În ultimele zile bolnava este delirantă, prezintă ascenziuni de temperatură, este foarte agitată, are greață, vărsături amestecate cu sânge.

Sucombă la 12/IX 1925 cu diagnosticul clinic: Hepatită subacută, insuficiență hepatică (sindr. Hanot.)

Autopsia se face la 12/IX 1925.

Cadavru unei femei de statură mijlocie cu țesutul celulo-adipos enorm dezvoltat; cel muscular potrivit; scheletul intact. Tegumentele intens icterice, deasemeni și conjunctivele.

Pulmonii prezintă un ușor edem.

Inima, mărită de volum, flască. La secțiune miocardul este îngroșat de culoare brună-palidă, foarte friabil la presiune.

În cavitatea abdominală se găsește 1 kgr. lichid sero citrin clar.

Splina, mărită, cântărește 620 gr. Are capsula netedă, destinsă. Consistența e moale flască. La secțiune pulpa de culoare roșie-brună. Suprafața de secțiune se rade și este friabilă.

Rinichii sunt măriți, la secțiune capsula este aderentă de costicală. Substanța corticală este îngroșată, prezintă o culoare gălbuie deschisă, pe alocurea cu mici insule mai roșii. Parenchimul renal este friabil.

Ficatul, mult mărit de volum, cântărind 2250 gr., are suprafața externă ușor neregulată, marginile rotunjite. Capsula lui Glisson ceva mai îngroșată și de culoare siefic. La secțiune parenchimul hepatic prezintă o serie de noduli, separați printr'un țesut conjunctiv dens. Desenul lobular este în parte șters. Culoarea parenchimului hepatic este brim-verzue. Consistența este dură, lemnoasă, cuțitul scârțâe la secțiune. Vezica biliară este dilatată și plină cu o bilă de culoare verde închisă. Căile biliare sunt permeabile.

Microscopic: În secțiunile din diverse porțiuni ale ficatului se observă o schimbare a echilibrului țesutului parenchimos și țesutului de susținere.

Țesutul conjunctiv este înmulțit atât în spațiile porței, cât și interlobular, separând prin largi benzi conjunctive lobulii hepatice, această hiperplazie conjunctivă ia în unele locuri aspectul țesutului sclerotic, iar în alte porțiuni prezintă infiltrațiuni difuze și nodulare de celule mononucleare mari, limfocitare și rar celule plasmatică. Ramificațiunile venei porțe sunt mai dilatate și pline cu sânge. Lobulii hepatice sunt mici atrofiei, înconjurați de benzi de țesut conjunctiv. Structura acestor lobuli este complet transformată și foarte variată în diverse secțiuni, dispoziția radiară a cordoanelor și continuitatea lor nu se mai păstrează. Celulele trabeculare sunt izolate și foarte variate ca formă și dispoziție. În majoritate aceste celule sunt cu mult mai mari ca în mod normal. Protoplasma înlocuită printr'o vacuolă sferică sau ovalară, iar nucleul este împins la periferie și cu aspect semilunar.

Țesutul conjunctiv înconjoară în formă de inel bucăți din parenchimul hepatic, stabilind în mod arbitrar lobuli hepatici de mărimi foarte variate ca volum.

Canaliculele biliare sunt înmulțite cu epiteliu cilindric canalicular tumefiat, umplând aproape în întregime lumenul; în unele din canalicule cu tendința la desquamare, continuitatea învelișului canalicular nu se păstrează.

În colorația cu Van-Gieson, scheletul conjunctiv al ficatului este foarte abundent, țesutul conjunctiv se prezintă sub formă de largi placarde în spațiile porte din care pleacă travee interlobulare, care se subțiază îndepărtându-se de spațiile porte. Din aceste trabecule interlobulare pleacă fine septuri conjunctive cari străbat în interiorul lobulilor hepatici și desemnează în mod neregulat o fină rețea conjunctivă în interiorul acestor lobuli. Această masă conjunctivă este îndeosebi abundentă în părțile subcapsulare.

Cazul IV: I. G. de 30 ani, plugar, intră în serviciul clinicei Medicale la 25/XI 1927, pentru icter, diaree, dureri în regiunea abdominală și slăbire generală. Antecedentele heredo-colaterale și personale fără importanță.

Boala actuală datează de 1 an, a început insidios, cu cefalee, slăbire progresivă, inapetență, dureri sub falsele coaste drepte, cari iradiau peste întreaga regiune abdominală, ascenziuni de temperatură 37° — 37° . De 5 luni observă colorația în galben a tegumentelor, ce devine tot mai exprimată. De 4 săptămâni are scaune diareice 5—8 zilnic, și de 3 săptămâni constată slăbirea vederii, apetitul redus.

Examenul obiectiv: De statură mijlocie cu țesutul celulo-adipos și muscular foarte redus; sistemul osos intact. Ganglionii regionali palpabili, nu sunt dureroși. Tegumentele galbene uscate. Torace plat, submatitate la ambele vârfuluri, cu respirație suflantă și câteva cracmente.

Abdomenul, la presiune, prezintă o sensibilitate difuză, dureroasă peste întreagă regiunea.

Ficatul, întrece cu trei degete falsele coaste.

Splina mărită la percuzie și palpabilă.

Examenul de laborator: Reacția Wassermann negativă. Urina galbenă-roșietică, acidă. Pigmenții biliari pozitivi. În sediment: leucocite, săruri amorfе.

6/XII. Se face puncție exploratoare abdominală se extrage 20 cc. lichid sero-citrin. Rivalta pozitiv. Temperatură intermitentă 37—39°.

19/XII. Starea generală foarte gravă, scaune frecvente 8—12 zilnic.

Sucombă la 20/XII 1927.

Autopsia se face la 21/XII 1927.

Cadavru de statură mijlocie, cu tegumentele intens icterice. Țesutul celular subcutanat aproape inexistent, musculatura păstrată, scheletul intact. Pulmonul drept aderent de plastronul costal și diafragm, prezintă porțiuni atelectatice în lobul inferior și mijlociu, Lobul superior conține un nodul cazeos.

Aparatul circulator. — Inima — afară de o paloare pronunțată a miocardului nu prezintă nimica deosebit.

Splina: mărită de volum, cântărește 610 gr. consistența moale, flască. La secțiune pulpa splenică are o culoare roz-brună, cu mici hemoragii. La presiune este foarte friabilă și se rade din abundență.

Rinichii, micșorați de volum, capsula puțin aderentă de corticală. La secțiune atât corticala, cât și medulara prezintă o cianoză pronunțată.

Ficatul, mult mărit de volum cântărind 2120 gr. Suprafața ficatului este foarte puțin neregulată, marginile îngroșate. Capsula lui Glisson puțin mai îngroșată. La secțiune parenchimul are o culoare galben-verzue și cu un desen marmorat accentuat. La palpare consistența este dură-elastică. Vezica biliară foarte mult dilatată și plină cu o bilă de culoare galben-verzue, căile biliare sunt permeabile.

Microscopic: Secțiunile ne arată o proliferațiune de țesut conjunctiv destul de pronunțată, care pătrunde în interiorul acinilor hepatice disociind cordoanele lui Remack, rețeaua aceasta fină de țesut conjunctiv hiperplastic, în ochiurile căruia se așează celulele parenchimului, se vede bine cu colorația Van-Gieson. Numărul căilor biliare este înmulțit considerabil. În țesutul conjunctiv se

găsește o abundentă infiltrațiune limfocitară. Parenchimul prezintă semnele unei atrofii până la necroză, mai cu seamă în jurul câtorva din vase; în general însă este păstrat aspectul cordoanelor lui Remack, cel mult în interiorul corpurilor celulari se regăsesc picături de grăsime și mult prigent.

In rezumat: Este vorba de o ciroză zisă a lui Hanot, pentru că într'o fază evolutivă foarte înaintată cu un țesut conjunctiv hiperplastic scleros, nu prezintă o proliferatiune excesivă, însă formează o rețea foarte fină pericelulară, chiar alterațiunile celulare sunt mai puțin importante.

Cazul V: Ciupe Ioan, de 60 ani, plugar; intră în serviciul clinicei Medicale la 3/XI 1923, pentru icter și dureri în hipocondrul drept.

Antecedentele heredocolaterale fără importanță.

Boala actuală a debutat insidios cu dureri în epigastru și hipocondrul drept. Scaune frecvente, acholice, lienterice.

Examenul obiectiv: Țesutul celulo-adipos și muscular redus. Tegumentele palide și colorate în galben. Temperatură constantă.

Ficatul, întrece cu două degete falsele coaste.

Splina, mărită la percuție.

Examenul de laborator: R. Wassermann negativă. Urina neagră ca berea, acidă, pigmentii biliari pozitivi. Suecombă la 18/XI 1923.

Autopsia se face la 20/XI 1923.

Cadavru unui bărbat de statură mijlocie, cu țesutul celular subcutanat și muscular mult redus, scheletul intact. Tegumentele intens colorate în galben.

Cerebrul: Dura-mater prezintă porțiuni mai îngroșate sifoidii. Pia-mater edemațiată. Atât meningele cât și substanța nervoasă prezintă o culoare gălbuie, vasele dela bază sclerozate.

Pulmonii, au pleurele îngroșate, edemațiate cu o nuanță gălbuie. La bază pneumonie hipostatică. Pericardul prezintă acciași culoare galbenă ca și pleurele și care se observă și pe intima aortei. Miocardul hipertrofiat. Aorta prezintă pe intimă plăci ateromatoase.

Splina, mărită, cântărind 390 gr. La secțiune paren-

chimul de culoare roș-brună, cu porțiuni mai negre infarctiforme.

Rinichii, măriți de volum. Au vasele dela bază sclerozate.

Ficatul, mult mărit de volum, cântărind 2100 gr. este aderent în totalitate de diafragm. Capsula lui Glisson îngroșată, marginile rotunjite. La secțiune parenchimul hepatic, are o culoare galbenă-verde închis. Pe suprafața de secțiune se văd bande albe, fibroase.

La secțiune cuțitul scârțăe. Sângele ce se scurge din vasele mari hepatice are o culoare asemănătoare cu a bilei. Vezica biliară mult dilatată și plină cu bilă. Căile biliare sunt permeabile.

Microscopic: În secțiuni se vede o perturbațiune însemnată a structurii țesutului hepatic. Țesutul conjunctiv prezintă o hiperplazie care nu respectă spațiile periportale, ci pătrunde în interiorul lobilor despărțind chiar trabeculii hepatice și încercuind celule singuraticice. Țesutul conjunctiv prezintă fibre și celule conjunctive în proporție — aproximativ egală, vasele au pereții îngroșați cu lumenul lor strâmtorat, și o mulțime de capilare biliare diseminate. În țesutul acesta se observă o infiltrație foarte abundentă de elemente mononucleare, fie difuze, fie bine circumscrise; atât în jurul vaselor și a canaliculelor biliare, cât și în plin parenchim hepatic. Căile biliare de calibru mic și mijlociu prezintă un epiteliu pe alocurea hiperplaziat și desquamant, căzut în lumen, capilarele sunt adeseori pline cu bilă. Celula hepatică este profund alterată. Aceste alterațiuni sunt reprezentate pe de-o parte prin atrofia cordoanelor lui Remack, mai cu seamă în apropierea benzilor de țesut conjunctiv hiperplastic și de altă parte prin o degenerescență a protoplasmiei, prin prezența picăturilor de grăsime și a pigmentilor în interiorul corpiilor celulare, iar pe alocurea se văd zone necrotice mai mult sau mai puțin întinse.

În rezumat: Este o alterațiune parenchimatoasă însemnată pe lângă o hiperplazie perilobulară, intralobulară și insulară a țesutului conjunctiv, care întrece limitele unei reparațiuni simple. Pe acest substrat degene-

rativ și hiperplastic se supraadaugă semnele unei inflamațiuni cronice.

Cazul VI: N. Gh. de 42 ani, profesor, intră în serviciul clinicei Medicale la 8/III 1927, pentru febră ce durează de o lună. Antecedentele heredo-colaterale fără importanță.

Antecedentele personale arată: un pojar în copilărie; malarie la 12 ani, reumatism muscular la 17 ani, gripă în repetate rânduri. Icter cataraal epidemic înainte cu 4 ani.

Boala actuală debutează brusc, înainte cu o lună, cu dureri în musculatură toracică, care se duce dealungul traiectului intercostalilor, trece în lombe și brațe, având temperatura de 37° — 38° . Aceste dureri se mențin timp de 12 zile, după care apoi durerile dispar treptat în timp ce febra se ridică la 39° . Febra are caracter intermitent. Pofta de mâncare păstrată.

Examenul obiectiv: BoNAV de statură mijlocie. Tegumentele mai palide. Conjunctivele subicterice. Ganglioni cervicali și inghinali palpabili. Țesutul celulo-adi-pos redus. Aparatul respirator nimic deosebit.

Inima între limite normale. Zgomotele: la aortă suflu sistolic, al II-lea foarte accentuat. Suflu se propagă scăzând din intensitate spre toate focarele și subelavicule.

Abdomenul de circumferință normală, fără puncte sensibile.

Ficatul nu se palpează.

Splina palpabilă sub falsele coaste, în sus până la coasta VII-a

Examenul de laborator: Reacția Wassermann negativă.

Urina, clară, acidă, puțini pigmenti biliari și puțină albumină.

Evoluția clinică:

10/III. Febricitate continuă. Dimineața 36° , seara ajunge la 38° . Apare un ușor icter al conjunctivelor. Urmează tratament intens cu electrargol, Urotropină, Septicemin.

16/III. Splina scade de volum. Temperatura se menține; seara mai urcată.

18/III. Starea bolnavului aceeași, după amiază prezintă ușoare frisoane. Splina palpabilă din nou. Ficatul întrece cu două degete falsele coaste. Hemocultura și puncția splinei negativă.

22/IV. Febră maximă zilnic la orele 8 p. m. 39⁰⁰.

23/IV. Bolnavul fără a fi ameliorat, părăsește serviciul clinic.

30/VIII. Revine din nou în clinică, — după 4 luni — cu dureri foarte mari în regiunea lombară stângă, febră 38⁰⁰, debilitate generală și inapetență. Tegumentele și mucoasele subicterice.

Examenul obiectiv: Aparatul respirator: respirație mai aspră la ambele vârfuri, la baza hemitoracelui stâng, matitate; raluri crepitante și subcrepitante.

Inima: Sgomote cardiace mai surde.

Abdomenul: cu circumferința mărită.

Ficatul, Splina se palpează.

Examenul urinei, galbenă, acidă, pigmentii biliari, pozitivi. Albumina pozitivă. În Sediment foarte multe leucocite, bacterii.

2/IX. Temperatură constantă, mai urcată seara.

După amiazi prezintă un frison puternic.

3/IX—19/IX. Se menține aceeași stare. Se administrează cardiotonice.

20/IX. Bolnavul e adinamic, febril, seara inconștient.

Sucombă la 22/IX 1927 cu Diagnosticul clinic de: Hepatită lentă, septicemie.

Autopsiat la 22/IX 1927.

Splina mult mărită, cântărind cca 600 gr. are capsula întinsă și puțin îngroșată.

La palpate consistența este mult diminuată. La secțiune pulpa are culoare brună-roșiatică, pe alocurea se găsesc hemoragiile întinse, pulpa este moale, friabilă și se rade din abundență cu cuțitul.

Rimichii, măriți de volum, la secțiune capsula se detașează destul de ușor de corticală. Substanța corticală este mai îngroșată și prezintă o culoare mai gălbuie. Atât substanța corticală, cât și și medulară prezintă un ușor edem.

Ficatul, mai micșorat de volum, capsula lui Glisson îngroșată, suprafața are un aspect neregulat — granulat. Marginile sunt îngroșate — rotunzite. La secțiune parenchimul hepatic prezintă mici noduli regenerativi, pe alocurea se observă bride conjunctive dispuse în jurul nodulilor amintiți. Parenchimul hepatic are o culoare galben-verzue. Vezica biliară mai retractată și conține puțină bilă. Căile biliare sunt libere și permeabile.

Microscopic: În secțiunile examinate se observă a proliferație a țesutului conjunctiv perilobular destul de remarcabilă, care detașează parenchimul hepatic în insule de diferite dimensiuni, în interiorul acestor insule pătrund fascicule conjunctive mai fine. Țesutul conjunctiv proliferat este bogat în celule conjunctive rotunde și fuziforme. Se observă o infiltrațiune abundentă de elemente leucocitare în majoritate mononucleare. Tot în acest țesut conjunctiv găsim numeroase vase de neoformație pline cu sânge. Se mai găsește câteva capilare biliare probabil tot de neoformație, hiperplazia țesutului conjunctiv are o localizare vădită pericanaliculă, concentrică pe alocurea.

Parenchimul hepatic prezintă alterațiuni degenerative profunde, caracterizate de o parte prin întumescența tulbure a protoplasmei celulare, cu voalarea contururilor nucleare, iar pe de altă parte printr'o infiltrație degenerativă grasă. Printre cordoanele lui Remack, astfel modificate se găsește infiltrațiuni leucocitare abundente. Foarte des se observă focare necrotice, în altele cu infiltrațiuni leucocitare circumscrise, abcesiforme.

În rezumat: Este vorba, de o inflamațiune subacută a ficatului, cu o alterațiune profundă a parenchimului, deoparte, și o hiperplazie a țesutului conjunctiv, care întrece mult limitele unui scop de reparațiune. Proliferațiunea țesutului conjunctiv are punct de plecare vizibil pericanalicular.

Cazul VII: S. Cristina, de 26 ani, intră în serviciul Clinicii Medicale la 1/IV 1926, transpusă fiind din serviciul clinicii Chirurgicale pentru icter, temperatură, și dureri în hipocondrul drept.

Antecedentele heredo-colaterale fără importanță.

În antecedentele personale, în anul 1918 a suferit de litiază biliară, pentru care intervenindu-se s'a găsit colecistită. Dela intervenție, bolnava avea dureri continue ce se accentuau la alimentație; fiind nevoită să debordeze pentru calmarea lor. Suferă de constipație cronică, scaun nu are numai după clismă.

Examenul obiectiv: de statură mijlocie cu tegumentele și conjunctivele subicterice, țesutul celulo-adipos bine reprezentat, musculatura potrivită, țesutul osos intact. Aparatul respirator și circulator nu prezintă nimic deosebit.

Abdomenul de conformație potrivită, sensibilitate în epigastru și hipocondrul drept.

Bolnava după un tratament medicamentos de lungă durată părăsește serviciul clinicii la 21/IV 1926, ameliorată.

La 1/IV 1927 revine din nou în clinică pentru icter intens, febră și dureri în regiunea hepatică. Aceste dureri se prezintă în hipocondrul drept cu iradiații spre umărul și coasta dreaptă. Durerile sunt acompaniate de frisoane puternice și urmate de febră de 39°. Concomitent cu aceste dureri observă apariția icterului, care după două zile dispare. La o lună toată gama descrișă se repetă.

La examenul obiectiv: Fiecatul întrece cu două degete falsele coaste.

Splina mărită, este sensibilă la palpare.

3/IV—10/IV. Evoluția clinică: Bolnava prezintă febră intermitentă 40°. Se administrează choleval, Bilagil, cardiotonice.

12/IV. Se face o puncție hepatică și se extrage 10 cc. lichid tulbure, bilos. Prezintă dureri generalizate în întreg abdomenul.

14/IV. Se menține aceeași stare. Temperatură urcată. Examenul sângelui: Leucocite 22.000 hematii 4 mil. etc.

16/IV Bolnava foarte slăbită, respirație profundă, somnolență.

19/IV. Starea bolnavei gravă. Se face hemocultură, rezultatul pozitiv. Bacil colii.

21/IV. Bolnava sucombă în fenomene pronunțate de insuficiență hepatică.

Se autopsiază la 21/IV 1927.

Cadavrul unei femei de statură mijlocie cu țesutul celular subcutanat foarte bine reprezentat, deasemeni și musculatura, scheletul intact. În hipocondrul drept prezintă o cicatrice în unghi. Ganglionii regionali foarte puțin palpabili.

Din cavitatea abdominală la deschidere se scurge puțin lichid sanghinolent, de culoare șocolatie, amestecat fiind cu bucăți de false membrane fibrinoase. Întreg peritoneul visceral și parietal este obdus cu un înveliș fibrino-purulent, ușor detașabil. Colonul din partea dreaptă cu fața inferioară a ficatului delimitează deasupra lojei renale o cavitate de mărimea unui cap de făt cu acelaș lichid sanghinolent.

Splina, este mărită de volum; capsula acoperită cu un strat gros de membrane fibrino-purulente. Consistența este mai mare. La secțiune pulpa are o culoare roșie brună. La presiune foarte puțin friabilă. Suprafața de secțiune se radă puțin.

Rinichii: Puțin măriți; la secțiune capsula se detașează ușor de corticală. Substanța corticală este mai îngroșată, cu vasele puțin injectate.

Pancreasul puțin mai indurat.

Ficatul, mărit de volum; are capsula lui Glisson acoperită de un fin strat de membrane fibrinoase, de culoare gălbuie. Marginile rotunzite; consistența ficatului mărită. La secțiune parenchimul hepatic este de culoare verde gălbuie, de pe suprafață se scurge o mică cantitate de sânge. Ficatul face impresia unei reduceri a parenchimului, însoțită de o hiperplazie al scheletului conjunctiv. Căile biliare sunt libere. Vezica biliară conține o mică cantitate de bilă filantă.

Microscopic: colorația hematoxilină-eozină și Van-Gieson. Țesutul conjunctiv subcapsular prezintă o proliferatiune remarcabilă, formată din celule conjunctive rotunde fixe, alternând cu celule fuziforme, printre ele foarte multe fibre conjunctive fine. Se observă în acest țesut conjunctiv hiperplaziat și o infiltrațiune moderată

rotundo-celulară. Din această bandă conjunctivă subcapsulară îngroșată, pătrund fascicule conjunctivale în parenchimul sub-jacent. Celulele hepatice din această zonă subcapsulară, sunt în bună parte păstrate, găsindu-se între ele totuși unele transformate în celule grase, altele conținând pigmenți în corpul lor protoplasmatic, cu nucleu voalat împins la periferie. În spațiile intercordonale se găsește, pe alocurea detritusuri celulare cu puține elemente limfocitare.

Parenchimul hepatic în alte secțiuni își păstrează aspectul lui structural acinos. Venele centro-acinoase sunt în general nealterate, unele din ele fiind dilatate, totuși pline cu sânge. Trabeculii hepatici din jurul acestor vene sunt subțiați, protoplasma lor este redusă, mulțorii descompusă, cu nucleii fragmentați, reprezentând astfel o degenerescență și necroză în jurul terminațiilor portale injectate.

Astfel de zone degenerate și necrotice, inundate de sânge se găsește pe alocurea și la periferia acinilor. Restul cordoanelor lui Remack, prezintă celule hepatice mai mult sau mai puțin alterate, nucleul lor în majoritate este bine desenat, veziculos, având o structură cromatiniană bine vizibilă; protoplasma lor însă este în general tulbure și cu pigmenți. În spațiile dintre cordoanele lui Remack se găsește într-o cantitate remarcabilă, elemente celulare parenchimotoase conjunctive și leucocitare.

Celulele lui Kupfer se desenează bine conținând în protoplasma lor mult pigment. Cantitatea țesutului conjunctiv din spațiile lui Kirnan este mărită. Țesutul conjunctiv este reprezentat prin celule și fibre conjunctive — în proporție egală — între ele este o infiltrație leucocitară abundentă.

Vasele din aceste spații alui Kirnan sunt în bună parte dilatate și pline cu sânge.

Căile biliare mai mici sunt libere, lângă spațiile lui Kirnan se observă teritorii de mărimea unor acini și chiar mai mari, în cari abia se mai găsește câteva cordoane hepatice, într-o masă de celule leucocitare polinucleare, ce se pot considera ca mici abcese localizate în apropierea spațiilor periportale.

Căile biliare mai mari sunt prevăzute pe alocurea cu un epiteliu hiperplaziat, în alte locuri tumefiat, desquamată și căzut în interiorul lumenului.

Se găsește și canaliculi biliari de neofomație într'un număr mai mic.

În rezumat: Aspectul histologic al ficatului, ne arată o alterațiune degenerativă mai mult sau mai puțin accentuată, a parenchimului hepatic, pe lângă o hiperplazie moderată și țesutului conjunctiv perilobular, și subcapsular.

În acest substrat se observă procese inflamatorii interstițiale, sub formă de infiltrațiuni leucocitare, vase dilatate și abcese mici bine circumscrise.

* * *

În lucrarea de față sunt studiate 7 (șapte) cazuri provenite din serviciul clinicii Medicale.

Cazurile sunt alese astfel, încât oglindează concepția Școlii Clujene, despre patogenia și mai cu seamă evoluția sindromului numit ciroza lui Hanot de către trațele clasice.

Cazurile după aspectul lor clinic și anatomo-patologic le-am putea separa în trei grupe. Studiul fiecărei grupe în parte, precum și comparația făcută între ele, ne dă cheia procesului istopatologic, care se petrece în ficat, până el ajunge la forma numită ciroza lui Hanot.

Cazul VII este caracterizat printr'o evoluție de o scurtă durată, cu tabloul clinic, a hepatitei numite septică lente de către Prof. Hațiegan și Vasiliu. Patogenia cazului este cunoscută, putându-se cultiva bacilul colii prin hemocultură. Infecțiunea se grefează pe ficat și după simptomatologia descrisă de autorii de mai sus, duce la moarte în decurs de 10 luni. Cercetările histopatologice făcute în Institutul nostru pune în evidență alterațiunea profundă a celulei hepatice, acompaniată de procese inflamatorii subacute, colangitice și pericolangitice, pe lângă o hiperplazie conjunctivă-remarcabilă. Se observă că alterațiunile parenchimului sunt tot

atât de primitive ca și hiperplazia conjunctivă; condiționate amândouă de un factor infecțios de origine biliară.

În a doua grupă am repartizat cazurile evaluate clinic sub aspectul cirozei lui Hanot, în cari cercetările histopatologice au putut pune în evidență clar originea biliară a procesului și punctul de plecare a alterațiilor. Reprezentatul tipic a acestei grupe îl formează cazul I. Evoluția este de 3 ani, cu simptomele clinice de: temperatură, icter, hepato-splenomegalie, sindrom hemoragipar, etc.

Ficatul examinat microscopic prezintă o proliferare considerabilă a țesutului conjunctiv care întrece limitele unei hiperplazii pur reparatorii. Localizarea țesutului conjunctiv hiperplastic este prin excelență pericanaliculă, putându-se observa chiar o trecere a țesutului conjunctiv relativ mai tânăr, granular (bogat în celule) într'un țesut scleros, ciotic cicatricial, pe măsură ce ne îndepărtăm de la un centru canalicular. Această localizare sub formă de inele pericanaliculare, demonstrează îndeajuns că agentul patogen pătrunde în țesutul ficatului prin căile biliare. Agentul este infecțios, producând o inflamație în acelaș timp, reprezentată prin infiltrațiunile leucocitare, mononucleare în toate țesuturile.

Parenchimul hepatic nu rămâne intact nici el în aceste cazuri. Se constată o alterație profundă a celulei hepatice de la infiltrația simplă cu grăsime până la degenerescența ei parenchimatoasă și chiar necroza completă. Făcând o comparație între gradul de intensitate a proceselor interstițiale și cel al celulelor parenchimatoase, trebuie să recunoaștem că aceste din urmă nu stă pe al doilea plan și nu poate fi condiționat numai de acțiunea pur mecanică, sufocantă a hiperplaziei conjunctive. Din aspectul istologic a acestor cazuri reiese, că agentul patogen a luerat în acelaș timp atât asupra parenchimului cât și a țesutului interstițial.

Grupa III cuprinde majoritatea cazurilor studiate, nu numai de noi, dar și de către autorii cari sau ocupat cu chestiunea cirozei zisă alui Hanot. Aceste cazuri au evoluat într'un timp relativ lung și în consecință

aspectul istologic este mai puțin demonstrativ, nemai găsindu-se lângă o altă fază incipientă cu cele mai evoluat, ca în cazurile din seria II.

Proliferațiunea țesutului conjunctiv întrece orice limită. Ea este interlobulară, intralobulară, insulară și chiar pericelulară. Țesutul conjunctiv hiperplaziat și-a pierdut caracterele de proliferație tânără, — bogată în celule, — a devenit uniform scleroasă. Natural că parenchimul hepatic stă în al doilea plan cantitativ, față de imensa proliferație de țesut interstițial. Din acest tablou istologic nu putem deduce ceva important pentru stadiile incipiente și pentru modul de acțiune a agentului patogen, asupra țesuturilor.

Autorii vechi au tras concluziile lor tocmai din aceste cazuri, cu evoluție clinică de mai lungă durată „Cirrhose hypertrophique avec ictère chronique”, pentru că punctul lor de plecare a fost sindromul clinic, descris atât de magistral de Hanot.

Este meritul Școalei Clujene de-a fi făcut o legătură genetică, între procesele infecțioase acute de origine biliară pe de-o parte, și sindromul cirozei lui Hanot pe de altă parte; tocmai pe baza cercetărilor clinice și histopatologice.

Cercetările Prof. Vasiliu și Hațiegan au stabilit că aceste două sindrome clinice prezintă un substrat anatomic identic; mai bine zis hepatita infecțioasă, dacă boнавul supraviețuește, trece prin tendințe proliferative ale țesutului conjunctiv interstițial, pericanalicular, într'o fază cirotică.

După părerea Prof. Vasiliu, trebuie înlocuit termenul de ciroză alui Hanot, la aceste forme evaluate dintr'o hepatită septică lentă, cu numele de: Hepatită infecțioasă hiperplazică.

În acest sindrom alterațiunile țesutului conjunctiv nu mai stau pe primul plan cum pretind autorii, cari descriu ciroza zisă alui Hanot; ci parenchimul este acela care ar fi lezat primitiv, precum demonstrează cazurile examinate într'un stadiu incipient.

Concluzii

1. Conceptul general al cirozelor hepatice încadrate în două sindroame cunoscute, de ciroză atrofică și ciroză Hanot trebuie modificat.

2. În special sindromu cirozei Hanot poate fi denumit cu termenul de Hepatită infecțioasă hiperplazică, constituind o formă descrisă de Prof. Hațiegan și Vasiliu, din Hepatita septică lentă.

3. Agentul producător nu se cunoaște dar după cazurile observate, este probabil să fie o bacterie și poate mai multe bacterii patogene și banale, cadrând după manifestațiile clinice și Anatomopatologice.

4. Hipertrofia ficatului în această hepatită este un stadiu, numai când evoluția este mult prelungită, ajunge la atrofie.

5. Este probabil că în unele cazuri să fie vorba de o hepatită cu mers încet infecțios, pe un ficat atins anterior prin aceeași cauză (Reinfecțiune și predispoziție).

Cluj, la 16 Iunie 1928.

Văzută și bună de imprimat:

Decanul Facultății:

(ss) Prof. Dr. A. M. Botez

Președintele lezei:

(ss) Prof. Dr. Titu Vasiliu



BIBLIOGRAFIE

- Achard et Loeper*: Anatomie-Pathologique 1924.
- Ackermann*: Ueber hypertrophische und atrophische Lebercirrhose V. Arch. Bd. 80.
- Aschoff*: Lehrbuch der Pathol. Anat. 1924.
- Bezancon*: Pathologie Intern vol. VI. 1928.
- Babeş Victor*: Anatomie patologică p. specială 1922.
- Castaigne, Brulè, Fiessinger*: Maladies du Foie et Pancreas 1928.
- Collet*: Pathol. Int. vol. II. 1927.
- Derselbe*: Zur Hanotschen cirrhose Z. f. klin. Med. 1900.
- Dieulafoy*: Pathol. Interne vol. II 1901.
- Ebert*: Zur kenntniss der hypertrophischen Lebercirrhose. Virchows Arch. Bd. 128.
- Freyhan*: Klinische Beitræge zur hypertrophischen Lebercirrhose. Virchows Arch.
- Golubow*: Ueber atroph. u. hypertroph. Lebercirrhose Berl. klin. Wochensch. 1893.
- Gombault et Charcot*: Contribut. a l'etude anatom. des dif. form. de la cirrhose du foie. Arch. dephys 1876.
- Hanot*: Etude sur une forme de cirrhose hypertrophique du foie These de Paris 1876.
- Hanot et Schachmann*: Contrib. à l'anatom. patholog. de la cirrhose hypertr. avec ictère chronique. Arch. de phys. 1887.
- Haşeganu*: Despre hepatita septică lentă. Clujul Medical 1926 pagina 213.
- Hagem*: Contrib. à l'etude de l'hepatite interstitielle cronique avec hypertrophie. Arch. de physiol. 1874.
- Heyncke*: Hypertrophische Lebercirrhose Ziegler Beitræge Bd. 22.
- Ianowsky*: Beitrag z. pathol. anat. der biliaeren Lebercirrhose. Ziegler Beitræge Bd. 11.
- Kaufmann*: Lehrbuch der Speciellen Pathol. Anatomie 1922.
- Kirchow*: Hypertrophischen Lebercirrhose Z. f. klin. Med. Bd. 36.

Litter: Ueber die biliäre Form. der Lebercirrhose 1878.

Mangelsdorff: Ueber biliäre Lebercirrhose Arch. f. klin. Med. Bd. 31.

Sabourin: Sur une variété de cirrhose hypertrophique du foie. Arch. f. klin. physiol. 1881.

Senator: Ueber atrophischen und hypertrophischen Lebercirrhose Berl. klin. Woch. 1893.

Sternberg: Lehrbuch der Allgem. Patholog. und der Patholog. Anatomie 1928.

Wannebroucque et Kelsch: Note sur un caz de cirrhose hypertrophique avec ictere cronique Arch. de physiol. 1880.

Vasiliu: Sur un bacille isolé, dans l'ictère au caractere epidemique et contagieux Comptes Rendus de Seances dela II. Armée 1918.



