

Clinica I. medicală a I.M.F. din Tg.-Mureș. Cond. Prof. Dr. Dóczy Paul.

ROLUL HEPATITELOR EPIDEMICE ÎN ETIOPATOGENIA CIROZELOR

Dr. Hermann E., Dr. Gyergyay F., Elekes M.

Epidemiile de hepatită infecțioasă, și sechelele acestora aparute în cursul celui de al doilea război mondial și în anii de după război, au ridicat problema rolului hepatitelor acute în etiopatogenia cirozelor.

Posibilitatea trecerii hepatitei în ciroză, a fost indicată încă de Klein și apoi de Bergmann. Miasnikov a descris însă pentru prima oară, în 1931, o hepatopatie cronică ascitogena, apărută ca o urmare directă a unei hepatite icterigene acute. Cazuri asemănătoare au fost publicate mai târziu de Burținski și Zakrjevski.

St-öhmer, Siede și alții. Kalk a putut urmări transformarea hepatitei în ciroză executând sub control laparoscopic, biopuncții hepatice repetate în cursul stadiului acut al hepatitei și la diferite intervale după debutul acesteia, a studiat evoluția leziunilor microscopice ale ficatului. Studiile histopatologice ale lui Krarup și Roholm, Axenfeld și Brass, Malchina, Sherlock și alții, au demonstrat de asemenea posibilitatea trecerii hepatitei în ciroză.

Acest punct de vedere nu este unanim acceptat. Siede este mai rezervat în interpretarea legăturii cauzale între hepatită și ciroză, cu toate că posedă observații în care la 1½—4 ani după o hepatită epidemică s-a putut confirma prin autopsie, prezența unei ciroze atrofice. Siede arată că hepatitele și cirozele, fiind boli frecvente, coincidența lor este posibilă. Lucké, Lichtman, Krasner, Büchner și Müller susțin, că pînă în prezent nu există dovezi anatomo-patologice suficiente, pentru a putea afirma posibilitatea transformării hepatitei acute în ciroză adevărată, progresivă.

Parerea autorilor, care admit existența cirozei posthepatice, diferă mult în ceea ce privește frecvența acesteia. Kalk, Siede, Axenfeld și Brass, Magyar și alții presupun, că hepatita se transformă numai în mod excepțional în ciroză. Pe de altă parte Tareev consideră, că o treime a cirozelor sînt cauzate de hepatită. Aceste două opinii sînt contradictorii numai în aparență, căci avînd în vedere numărul mare al hepatitelor, trecerea în ciroză a unui procent cit de mic al acestora, va avea ca efect un număr considerabil de ciroze posthepatice. Este mult discutată și cauza care determina evoluția hepatitelor spre ciroză. O parte a cercetătorilor, în frunte cu Nicolau, atribuie proprietăților biologice „sclerogene” ale virusului, un rol decisiv în transformarea cirotică a structurii ficatului. Majoritatea autorilor susține, că evoluția nefavorabilă a hepatitei se datorește rezistenței diminuate a parenchimului hepatic, cauzată la rîndul ei de influențe nocive anterioare, sau concomitente hepatitei.

Din studiul literaturii de specialitate reiese, ca atitudinea diferiților autori față de problemele de mai sus, a fost în mare măsură influențată, pe de o parte de metodele întrebuițate de aceștia în cercetările lor, iar pe de altă parte de specificul geografic al regiunii din care au provenit bolnavii lor. Aceste considerente ne-au determinat, să analizăm materialul nostru clinic din punctele de vedere amintite, ținînd seama că majoritatea covârșitoare a bolnavilor noștri provin din regiunile de sud-est ale Ardealului.

Obiectul studiului nostru îl formează datele referitoare la 120 de bolnavi cirolici, îngrijiți în clinica nr. 1 din Ig. Mureș. Diagnosticul a fost confirmat în 30 de cazuri, prin biopsii aspiratorii, la 17 bolnavi prin biopsii, la alți 12 prin inspecție cu ocazia laparotomiilor și în 20 de cazuri prin autopsii. Cazurile în care diagnosticul n-a fost confirmat prin examinările de mai sus, au fost cuprinse în acest studiu numai pe baza tabloului clinic caracteristic al cirozei decompensate. Astfel, am exclus cazurile de hepatită cronică, necirotică. De asemenea nu au fost cuprinse în acest studiu formele de ciroză biliară și cardiacă, nici trei cazuri de ciroza macronodulară, tip Marchand, pe care le-am observat, în urma distrofiei sub-acute toxice a ficatului.

Din numărul de aproape 400 de bolnavi îngrijiți de noi pentru hepatită acută în anii 1948—53, trecerea directă în ciroză, a fost observată în 5 cazuri, toate fiind confirmate prin examen histologic. Din punct de vedere clinic, schimbarea structurii hepatice a fost semnalată în 3 cazuri din cele 5, prin apariția ascitei. În alte 2 cazuri ascita a lipsit, și ciroza confirmată ulterior, a fost suspectată pe baza consistenței caracteristice a splinei și ficatului. Vîrsta acestor bolnavi a variat între 15 și 65 de ani și este demn de remarcă faptul că doi dintre ei erau mai tineri de 20 de ani. Avînd în vedere că la această vîrstă factorii cirogeni obișnuiți (alcoolul, sifilisul, etc.) nu puteau fi luate în considerare, credem, că aceste 2 cazuri prezintă importanță în discuția referitoare la existența cirozelor posthepatice.

În același sens ne-a furnizat argumente și studiul biopunctatelor, obținute de la bolnavii îngrijiți pentru hepatită acută. Dintr-un număr de 60 de punctate de

acest fel, în 8 cazuri am putut constata pătrunderea în interiorul lobulilor hepatici a infiltrației celulare inflamatorii, iar în unele cazuri și a țesutului conjunctiv proliferat. Ca urmare a acestui proces, s-a putut constata izolarea unor celule epiteliale de restul lobulilor, fără ca această delimitare să îi avut ca rezultat producerea pseudolobulilor caracteristici pentru ciroză. Trebuie să admitem, că această schimbare a structurii hepatice este un proces încă reversibil, totuși el trebuie considerat ca stadiu de preciroză, cel puțin pentru unele cazuri.

Pe baza studiului antecedentelor și a datelor clinice ale acestor 13 cazuri, din care 5 ciroze tipice și 8 stadii preciroțice, trebuie să admitem că hepatita epidemică poate fi incriminată ca punct de plecare a leziunilor histologice descrise. Studiul nostru, nu ne-a furnizat nici un indiciu în sensul interpretării date deosebite de Patek, după care cirozele posthepatice ar fi de fapt, ciroze latente, preexistente hepatitei, cu parenchim hepatic mai sensibil față de acțiunea virusului. Din analiza cazurilor noastre reiese că din cei 5 bolnavi, la care am putut observa trecerea directă a hepatitei în ciroză, numai unul a suferit de paludism, doi au consumat alcool numai ocazional și în cantități moderate, iar la alți trei acțiunea toxică a alcoolului a fost exclusă. Pe baza datelor noastre trebuie să admitem deci, posibilitatea trecerii hepatitei în ciroză

În literatura de specialitate, ne stau la dispoziție puține date precise referitoare la frecvența cirozelor posthepatice. Din 1500 cazuri de hepatită, Ströhmmer a observat în 8 cazuri transformarea în ciroză. Magyar, făcând controlul bolnavilor săi de hepatită, la 5 ani după debutul bolii, a găsit ciroză în 5% a celor reexaminați. Controlul bolnavilor îngrijiți de noi, între anii 1948—53 este în curs, iar perioada de la debutul hepatitei acute și pînă acum, este încă prea scurtă pentru a putea trage concluzii, chiar cu caracter preliminar. Credem, că numărul real al cirozelor cauzate de hepatită poate fi apreciat numai prin controlul sistematic periodic și de lungă durată al acelor bolnavi în a căror biopunctate am putut demonstra pătrunderea infiltrației inflamatorii în interiorul lobulului hepatic și schițarea formării de pseudo-lobuli, deci a unui stadiu de preciroză.

În prezent, nu avem altă metodă pentru aprecierea numărului cirozelor posthepatice, decît stabilirea frecvenței hepatitelor în antecedentele bolnavilor ciroțici. În anamneza celor 120 de bolnavi cu ciroză primitivă, care fac obiectul acestui studiu, în 41 de cazuri s-a putut pune în evidență o boală icterigenă, care pe baza duratei și simptomatologiei ei a putut fi considerată ca hepatită. Acceptînd această interpretare, ar trebui să presupunem, că 34% a cirozelor ar fi produse de hepatite, ceea ce este în concordanță cu constatarea lui Tareev, conform căreia cam $\frac{1}{3}$ a cirozelor ar fi consecința bolii lui Botkin. Procentajul nostru de 34% este mai mare decît acela indicat în diferitele statistici provenite din alte regiuni geografice. Astfel, frecvența hepatitei icterigene, în antecedentele bolnavilor, se ridică numai la 4% în statistica lui Snell, la 13% în aceea a lui Eppinger și la 17,6% în a lui Magyar.

Rolul icterului în antecedentele bolnavilor ciroțici, poate fi apreciat la justa lui valoare, numai prin comparația frecvenței acestuia, cu frecvența celorlalte noxe cirogene. În antecedentele celor 120 de bolnavi ai noștri, frecvența factorilor cirogeni a fost semnalată după cum urmează.

Alcoolism	consum exagerat	22 cazuri	} total 46 cazuri
	consum moderat	24 cazuri	
	Icter (ca simptom de hepatită)	41	..
	Sifilis netratat	7	..
	Sifilis tratat cu preparate arsenicale	15	..
	Paludism	12	..
	Carență alimentară gravă și de lungă durată	2	..
	Nu s-a putut pune în evidență nici un factor cirogen	20	..

Constatăm deci, că în materialul nostru, hepatita ocupă al doilea loc în ordinul frecvenței factorilor cirogeni.

Având în vedere că în antecedentele aceluiași bolnav de ciroză, se pot pune adesea în evidență mai mulți factori cirogeni, în aceste cazuri rolul hepatitei este mai puțin evident, decît în acelea în care putem incrimina o singură noxă cirogenă. Tabelul de mai jos, indică frecvența noxelor unice la un număr de 38 de bolnavi.

În istoric figurează numai	hepatită	în 10 cazuri
În istoric figurează numai	abuz de alcool	.. 9 ..
.. ..	sifilis	.. 16 ..
.. ..	carența alimentară	.. 1 ..
.. ..	paludism	.. 2 ..

Aceste date întăresc presupunerea, că în materialul nostru hepatita joacă un rol mai frecvent în producerea cirozei, decît abuzul de alcool.

Ne dam seama, că frecvența icterului în antecedentele ciroticilor ne furnizează numai date aproximative în privința rolului cirogen al hepatitelor și al numărului cirozelor posthepatitice. Pe de o parte icterul din antecedente nu este în mod obligator cauză cirozei; pe de altă parte putem presupune că numărul cirozelor posthepatitice ar putea să fie în realitate cu mult mai mare, decît cel indicat de frecvența icterelor din antecedente. Într-adevăr majoritatea autorilor sînt de părere, că nu numai hepatitele icterigene, dar și formele anicterice, pot fi punctul de plecare al cirozelor. Este foarte probabil, că cel puțin o parte din cei 20 de bolnavi ai noștri, care nu relatează nici o noxă cirogenă, să fi trecut printr-o hepatită anicterică.

Rezumînd datele expuse, putem afirma cu mare probabilitate, că în materialul nostru de bolnavi, și deci în regiunile de sud-est ale Ardealului, hepatita joacă un rol important în etiologia cirozelor.

Nu posedăm metode adecvate pentru studiul cauzelor, care determină evoluția hepatitelor spre ciroză; nici nu este limpede faptul, dacă aceasta transformare este cauzată de proprietățile biologice ale virusului, sau dacă schimbarea structurii hepatice se datorește felului specific de reacție al parenchimului hepatic, determinat de influențele nocive anterioare sau concomitente hepatitei acute. O serie de publicații conțin date care arată, că între diferitele specii de virusuri ale hepatitei există diferențe considerabile. Astfel din lucrările unor autori elvețieni și scandinavii, reiese că chiar și în țările care au suferit relativ puțin de pe urma celui de al doilea război mondial, s-au constatat epidemii grave de hepatită, cu mortalitate ridicată. Această observație ar pleda pentru virulența exagerată a virusului. Nicolau și școala sa susțin că epidemia de hepatită observată între anii 1940—44, a fost produsă de un virus cu totul diferit de agentul patogen al epidemiilor postbelice, considerîndu-l pe acesta din urmă drept un virus, așa zis, sclerogen.

Studiînd problema din punctul de vedere al perioadei în care s-a produs infecția hepatitică la bolnavii noștri cirolici, am constatat că frecvența hepatitei este cam aceeași în perioadele dinainte și de după anul 1945. Se poate presupune deci, că ciroza hepatică poate fi provocată de virusul bolii lui Botchin, cit și de virusul așa numit, sclerogen.

Pentru a cunoaște factorii responsabili pentru transformarea hepatitei în ciroza, am analizat frecvența noxelor, care acționînd înainte de instalarea hepatitei sau concomitent cu aceasta, ar fi putut să favorizeze schimbarea structurii ficatului. Frecvența factorilor nocivi asociați cu acțiunile virusului, este următoarea:

Hepatită și abuz de alcool	17 cazuri
.. și diferite boli infecțioase	5 ..
.. și sifilis tratat cu arsen	5 ..
.. pe teren sifilitic netratat	2 ..
.. și paludism	3 ..
.. fără alte noxe	10 ..

Din acest tabel reiese importanța sumării acțiunii diferiților factori cirogeni, sumare, a cărei însemnătate este admisă și în alte capitole ale patologiei hepatice. Distrofia acută a ficatului este considerată și ea de majoritatea autorilor ca rezultat al acțiunii comune a mai multor agenți nocivi. Problema este ilustrată în materialul nostru prin cei 7 bolnavi, la care ciroza a apărut în cursul tratamentului antisifilitic. În aceste cazuri, pe lângă terenul sifilitic este evidențiată și acțiunea toxică a neosalvarsanului. Dar un rol decisiv ar putea avea icterul „paraterapeutic” considerat pe baza datelor epidemiologice drept hepatită „prin siringă”.

Bazați pe datele din literatură și pe observațiile noastre, considerăm că diferitele noxe ale mediului extern joacă un rol decisiv în transformarea hepatitelor în ciroze. Trebuie totuși să admitem, că aproximativ la $\frac{1}{4}$ a cazurilor, această transformare nu poate fi explicată nici prin virsta bolnavului, nici prin condițiile lui de muncă, sau de alimentație. Dăm ca exemplu cazul unei bolnave de 30 de ani, în a cărei antecedente nu am putut stabili nici o noxă cirogenă. Hepatita ei a decurs, după o perioadă prodromală caracteristică, sub o formă icterica oligosimptomatică, având o durată de 30 de zile, urmată de o convalescență fără complicații. Cu toate acestea, am putut pune în evidență semne de modificări cirotice, în punctatul hepatic, obținut în a 60-a zi a bolii. În acest caz, ca și în cazurile asemănătoare, trebuie să ne gândim la proprietățile „sclerogene” ale virusului.

Constatările noastre microscopice ne permit să abordăm și problema histogenezei cirozelor. Procesul de dezorganizare al parenchimului hepatic începe fără îndoială în zona de limita dintre lobuli și spațiile portale. Stratul celular, denumit și strat limitant, care desparte lobulul de spațiul periportal, este străbătut din spre spațiile lui Kiernan spre interiorul lobulului de ramificațiile venei porte și ale arterei hepatice. Aceași trecere o fac în sens invers și căile biliare. Infiltrația celulară, care în cazurile tipice de hepatită se mărginește la spațiile portale, poate să patrundă prin aceste scizur, în interiorul lobulului, să despartă grupe celulare, și chiar dacă nu le izolează, complet pe acestea, poate să provoace tulburări în circulația sângiună și limfatică din interiorul lobulilor, schimbând „mediul intern” al ficatului. Acesta poate fi primul stadiu al modificării structurii hepatice, modificare care probabil este încă reversibilă, căci prin resorbția infiltratului inflamator și instalarea procesului de regenerare, structura ficatului poate să devină din nou normală. În alte cazuri însă

desigur sub influența unor factori nocivi — procesul de dezorganizare continuă în ritm lent sau accelerat și trecând prin stadiul intermediar al hepatitei cronice da naștere la regenerare atipice, la pseudolobuli. Acest stadiu reprezintă o dezorganizare totală a structurii ficatului. Pentru cele expuse pledează analiza biopunctatelor obținute de noi de la bolnavii suferinzi de hepatită cronică. În 10 din cele 80 de punctate provenite de la bolnavii cu hepatita cronică, am putut constata pătruderea infiltrației inflamatorii și a țesutului conjunctiv proliferat în interiorul lobulului și schițarea formării de pseudolobuli. Pe lângă leziunile difuze, caracteristice pentru hepatita cronică se constată pe alocuri alterări ce se aseamănă cu ciroza. Acest aspect corespunde observațiilor lui Kalk, Beckmann și alții, după care, în același ficat se pot găsi leziuni cirotice, alături de leziuni difuze de hepatita cronică. Este ușor de înțeles ca într-un astfel de ficat, sub influența infecției persistente sau a diferitelor noxe hepatotoxice, procesul cirotic, limitat la început poate să se extindă asupra întregului parenchim hepatic. Până nu va fi desmintită aceasta ipoteza formulată de hepatita trebuie să fie considerate ca stadii precirotice și tratate ca atare prin cele mai energice măsuri curativo-profilactice.

CONCLUZII

Pe baza studiului datelor clinice și anatomico-histologice, referitoare la 120 de bolnavi suferinzi de ciroză primitivă, trebuie să admitem posibilitatea trecerii hepatitei în ciroză. Apariția cirozei imediat după perioada acută a hepatitei se observă relativ rar (în 1,2% a cazurilor noastre). Numărul real al cirozelor posthepatitice poate fi stabilit numai prin controlul de lungă durată a celor care au suferit de hepa-

tita. Studiul frecvenței factorilor cirogeni în antecedentele bolnavilor noștri arată, că în regiunile din sud-estul Ardealului, hepatita joacă un rol important în etiopatogenia cirozelor. Transformarea hepatitei în ciroză este favorizată de sumarea acțiunii diferiților agenți hepatotoxici. În cazurile, în care nu putem pune în evidență noxe cirogene, trebuie să admitem că trecerea în ciroză se datorește proprietăților biologice specifice ale virusului. Formele de hepatită acută și cronică, în care se constată pătrunderă infiltratului inflamator și a proliferării conjunctive în interiorul lobulilor hepatici, trebuie să fie considerate ca stadii de preciroză și tratate ca atare.
