

Clinica medicală I. din Tg.-Mureș
(cond.: prof. Pál Dóczy, doctor în științe medicale)

SUBICTERUL CRONIC

Jenő Hermann

Cu ajutorul procedeelor moderne utilizate în diagnosticul bolilor ficatului și ale căilor biliare, cele mai multe stări care cauzează hiperbilirubinemia pot fi înșirate în entități clinice bine delimitate. Această constatare se referă mai ales la formele acute ale icterului, ale căror origine e indicată de obicei de înșeși datele cuprinse în anamneză. În general, nici stabilirea cauzei subicterului cronic nu întâmpină greutăți, deoarece examenul minuțios al funcțiunii ficatului și al permeabilității căilor biliare poate lămurii problema dacă hiperbilirubinemia e cauzată de o leziune cronică a parenchimului sau de o boală a căilor biliare. De asemenea și creșterea bilirubinemiei ce se dezvoltă ca o consecință a hemolizei patologice poate fi identificată cu procedee de laborator destul de simple. Drept cauză a subicterului persistent, permanent sau intermitent, clinicianul stabilește de cele mai multe ori o hepatită cronică sau o ciroză, o litiază biliară sau o afecțiune necalculoasă a căilor biliare, iar în cazuri mult mai rare un icter hemolitic.

Sînt demult cunoscute forme malade cu semne și simptome foarte discrete, în care nu găsim cu ajutorul metodelor diagnostice obișnuite, modificări apreciabile ale ficatului și ale căilor biliare de natură să explice prezența hiperbilirubinemiei. Lipsesc de asemenea simptomele evidente ale icterului hemolitic congenital sau dobîndit. E vorba de persoane ale căror acuze mai discrete sau mai pronunțate nu sînt caracteristice pentru nici una din boile amintite și al căror simptom principal — deseori singurul — este pigmentarea icterică permanentă sau intermitentă a sclerei sau eventual și a tegumentelor. De la introducerea reacției *V. D. Bergh*, s-a constatat că în aceste subictere e vorba aproape exclusiv de creșterea conținului de bilirubină „indirectă” a serului. Din cauza evoluției benigne și a lipsei semnelor care să indice existența unei leziuni hepatice, aceste hiperbilirubinemii au fost explicate încă la începutul secolului nostru, în unele cazuri familiare, prin tulburări constituționale, dar de natură funcțională, ale metabolismului pigmentilor biliari.

Stările consecutive hepatitei epidemice și frecvența în cadrul acestora, a subicterului persistent sau recidivant, au făcut din nou actual studiul mecanismului producerii și importanței hiperbilirubinemiei. S-a constatat că cele mai multe hiperbilirubinemii oligosimptomatice nu sînt constituționale ci trebuie considerate drept consecință a unei hepatite infecțioase.

Lămurirea patogeniei hiperbilirubinemiei a rămas simțitor în urma rezultatelor obținute în domeniul cercetărilor etiologice. Intrucît nici minuțioasele examinări histopatologice efectuate de la înăurarea puncției hepatice nu au izbutit să arunce lumină în mecanismul mai subtil al dezvoltării icterului, e de înțeles că progresele trebuiau așteptate în primul rînd din partea rezultatelor cercetărilor biochimice. În adevăr, dece-

mul trecut a îmbogățit cu constatări de importanța fundamentală cunoștințele noastre referitoare la metabolismul bilirubinei. Pare că drept rezultat al acestora, s-a pus capăt însușirii, cel puțin discuției, care durează de 30 de ani, în legătură cu esența deosebirii dintre bilirubina „directă” și „indirectă”. Cercetări mai recente (3, 4, 40, 36) arată că cele două feluri de bilirubină diferă nu numai în ceea ce privește proprietățile lor fizice, ci sînt de fapt două substanțe chimice deosebite. În timp ce fracțiunea care dă reacție indirectă e o bilirubină liberă, varianta „directă” corespunde în primul rînd, unui pigment conjugat cu acidul glucuronic. Se știe că diferitele produse metabolice și substanțe dăunătoare organismului (mai cu seamă cele aromatice) sînt eliminate de ficat prin faptul că acestea le conjugă cu substanțe dezintoxicante. Modalitatea frecvent utilizată a dezintoxicării e fixarea chimică la acidul glucuronic. Potrivit examenelor cromatografice, clinice și altor cercetări experimentale, ficatul purifică singele de bilirubină prin aceea că transformă pigmentii din ser în esteri glucuronali, pe care apoi celulele hepatice îi elimină în capilarele biliare. Conform acestor constatări, una din premisele eliminării pigmentului biliar glucronic e fixarea bilirubinei la acidul glucuronic. Acest proces chimic e catalizat de una din enzimele ficatului: transferaza. În lipsa acesteia, sau în cazul unei activități mai reduse a ei, în sine se acumulează bilirubină „indirectă” (icter prehepatic). În lumina acestei concepții excreția bilirubinei e efectuată de transferaza fixată la mitocondriile celulelor hepatice. Această teorie diferă deci de cea „de filtrație-resorbție” a lui *Pavel*, care stabilește locul de transformare în celulele lui *Kupffer*.

E de înțeles că elucidarea măcar parțială a implicațiilor chimice ale secreției bilirubinei, are meritul de a contribui la lămurirea patogeniei și importanței chimice a hiperbilirubinemiei. Am progrese în cunoașterea mai ales a acelor stări subicterice care nu pot fi încadrate în tablourile clinice clasice ale patologiei ficatului și căilor biliare — și nici în sindroamele hemolitice obișnuite. Ținînd seama de exigențele practicii medicale obișnuite, în cele ce urmează tratăm aceste tablouri clinice în două grupe, călăuziți de criteriul dacă hiperbilirubinemia s-a instalat în urma unei hepatite infecțioase, sau dacă a apărut fără nici un antecedent de hepatită.

Subicterul recidivant sau cel permanent cu eventuale accentuări periodice, constituie de cele mai multe ori un simptom al persoanelor care au trecut peste un proces de hepatită acută. De obicei bolnavul ne spune că subicterul nu a încetat niciodată după hepatită, și că a persistat ani de-a rîndul invariabil sau cu o intensitate variabilă. Alteori ni se relatează că subicterul a apărut după un timp mai scurt sau mai îndelungat, de la vindecarea aparentă a hepatitei. Uneori subicterul e singurul simptom pe care îl semnalăm cu ocazia examenelor de depistare, sau care impune necesitatea examenelor medicale: în general însă acest simptom e însoțit de fenomene care provoacă pe drept cuvînd suspiciunea unei hepatopatii.

Persoanele examinate prezintă acuze de oboseală, slăbire, capacitate de muncă scăzută, stare depresivă, excitabilitate, tulburări în timpul somnului, dar mai ales diferite simptome dispeptice și dureri în regiunea ficatului. Fără să luînd în considerare simptomele de mai sus și subicterul, medicul trebuie să cumpănească bine în primul rînd, posibilitatea unei hepatite cronice sau a cirozei. (5, 8, 26, 29, 30, 31, 41). Un ficat mărit, de consistență mărită și sensibil, o splină palpabilă, reacția Ehrlich pozitivă în urină, tac probabil diagnosticul de hepatită cronică chiar în condiții policlinice; dacă labilitatea proteică și probele funcționale ale ficatului sînt patologice, acest diagnostic nu are nevoie de o confirmare histopatologică decît în cazuri excepționale. În eventualitatea efectuării acestei confirmări, în punctatul hepatic găsim semnele inflamației active pe lîngă modificările distrofice de diferită intensitate ale parenchimului, o infiltrație celulară a mezenchimului; uneori se împlina însă ca examenul histo-patologic să pună în evidență remanierea cirotică a țesutului hepatic, în mod cu totul neașteptat față de tabloul clinic. (8, 7, 42, 10, 44).

Tochmai de la aplicarea frecventă a biopsiei hepatice se știe ca acuzele și simptomele amintite mai sus, pot să survină și la acele persoane la care procesul inflamator s-a stins și nu se mai vede, decît infiltrația grăsoasă a lobuliilor (18, 24, 27) sau fibroza cicatrizantă a țesutului hepatic (42, 44). De asemenea merită să fie relevat și faptul că potrivit observațiilor mai multor clinicieni, în unele sindroame consecutive hepatitei, în-

sofite de subicter, hepatomegalie și splenomegalie, ficatul se dovedește a fi complet intact din punct de vedere histologic (18, 20, 24, 27, 42, 44).

În multe din aceste subictere, probele de labilitate coloidală, și cele funcționale ale ficatului sînt normale, sau semnalează numai urmele tulburării activității ficatului. Rezultă că în cazurile de subicter posthepatitic despre care vorbim, creșterea conținutului de bilirubină al serului, pare a fi independentă nu numai de starea anatomică a ficatului, dar ea nu poate fi considerată nici drept consecință a insuficienței hepatice.

Așadar, datorită examenelor efectuate în ultimii ani, patologia ficatului s-a îmbogățit cu contribuții de importanță teoretică și practică: trebuie să luăm în considerare existența unei astfel de grupe a stărilor subicterice posthepatitice, în care procesul inflamator al ficatului a încetat și funcțiunile hepatice par tulburate, cel puțin în lumina probelor utilizate în mod curent. Tocmai de aceea, starea aceasta, pe care la propunerea lui *Kalk* și *Wildhirt* o numim și noi hiperbilirubinemie posthepatitică, trebuie diferențiată de acele subictere a căror bază anatomică a constituie hepatita cronică, deoarece caracterul, pronosticul și tratamentul celor două maladii difera fundamental. Ținînd seama de exigentele practicii, în prezentarea hiperbilirubinemiei posthepatitice vom stabili drept fir călăuzitor diferențierea față de hepatita cronică.

Kalk și *Wildhirt* care într-o perioadă de 5 ani au observat 135 de cazuri de hiperbilirubinemie posthepatitică, consideră că cel mai caracteristic aspect al maladiei e repetarea periodică a subicterului și a simptomelor subiective de acompaniament. Tocmai din cauza acestei particularități alți autori (27) au dat sindromului denumirea de hiperbilirubinemie intermitentă. În timpul perioadelor a căror durată se limitează la cîteva zile, sau cel mult la 1—2 săptămîni, concomitent cu îngălbenirea sclerelor și a cerului gurii, bolnavul prezintă acuze de inapetență, slăbire, stare depresivă, sensibilitate în regiunea stomacului și ficatului, eventual constipație și diaree ce se succed alternativ. În timpul acuzelor, ficatul se poate mări, dar spre deosebire de ceea ce se constată în hepatita cronică, e mai puțin consistent iar dimensiunile lui variază considerabil în interval de cîteva zile sau chiar de cîteva ore. Deseori splina e și ea palpabilă. E de înțeles ca în asemenea cazuri, medicul apucînd sindromul și antecedentul de hepatită, se gîndește la eventualitatea unei hepatite cronice. Totuși îngrijorarea sa se va risipi datorită faptului că acuzele amintite și subicterul — provocate deseori la fel ca și recidivele hepatitei cronice, de aplicarea unui regim dietetic greșit, de consumarea băuturilor alcoolice, de mari emoții sau eforturi fizice, — vor dispărea în cîteva zile, în timp ce în hepatita cronică acestea sînt mult mai rebele. De asemenea, e încurajator că spre deosebire de hepatita cronică, „probele funcționale ale ficatului” sînt normale, hiperbilirubinemia se datorește în cea mai mare măsură creșterii nivelului bilirubinemiei indirecte. Remarcăm de asemenea că reacția pozitivă a probei lui Ehrlich în urină se datorește — așa cum arată reacția de mezobiliviolină, unei stercobilinogenuri mărite.

E interesant că rezultatul probelor hepatice e tocmai la antipodul celui caracteristic pentru afecțiunile parenchimului. După *Kalk* și *Wildhirt*, caracteristice pentru această stare sînt atît valoarea de titrare ridicată a probei Gros, cît și viteza de sedimentare încetinită (1—2 mm la oră). Ambele fenomene se pot explica prin creșterea fracțiunii de albumină a proteinelor serice. (v. Rezultatele electroforetice ale lui Hartmann). Deverea proteinelor serice într-un sens contrar celui al afecțiunilor hepatice cronice, concordă cu constatarea lui Hartmann, după care rezultatul probelor de acid hipuric și galactoză indică mai degrabă o activitate pronunțată decît una micșorată a ficatului. Semnele activității intensificate a ficatului se găsesc și la examenul histologic (16, 21, 21, 38). În punctatul hepatic, semne inflamatorii și distrofice remarcabile lipsesc, putîndu-se stabili în schimb reliefarea, tumefierea celulelor Kupffer și o depozitare pigmentară. Teoria intensificării activității ficatului e susținută și de constatarea recentă, după care în hiperbilirubinemia posthepatitică, activitatea aproape a fiecărei enzime a celulelor hepatice a crescut în mod considerabil. (23).

Rezultă deci că sindromul hiperbilirubinemiei nu se explică nici prin tabloul histologic al ficatului și nici prin rezultatele probelor funcționale. Fără îndoială că o mare parte a acuzelor au un caracter neurotic. Sensibilitatea sistemului nervos al bol-

navilor se manifestă nu numai în labilitatea psihică, ci și în hiperaciditatea și în hiper-motilitatea gastrică.

Explicarea patogenei subicterului e și mai grea. La o mică parte a bolnavilor, în timpul creșterii nivelului de bilirubină serică se pot stabili semnele unei tendințe hemolitice crescute: poate să scadă rezistența globulară (6, 17), poate să crească numărul reticulocitelor, mai rar poate să se micșoreze și diametrul eritrocitelor (13, 41), eventual în măduva osoasă se poate pune în evidență o entroproză mai activă. (17, 21). Nu trebuie să se confunde aceasta ușoară creștere a tendinței hemolitice cu icterul hemolitic autentic ce se formează ca o complicație a hepatitei virotice, în care hemoliza masivă e cauzată de auto-agresiunea ce se dezvoltă în legătură cu infecția virotică, sau mai exact de auto-anticorpii care aglutinează și hemolizează globulele roșii așadar, în timp ce în icterul hemolitic dobândit, hemoliza puternic patologică se manifestă într-un ansamblu de simptome hematologice și imunobiologice tipice (sferocitoză, reticulocitoză, rezistența globulară micșorată, măduvă osoasă hiperplazică, stercobilinogenurie crescută, reacția Coombs eventual pozitivă, aglutinune reci etc.), în hiperbilirubinemia posthepatitică, nu se pot stabili numai puține semne ale intensificării tendinței hemolitice, dar și acestea numai temporar și numai la un mic număr al bolnavilor. (16, 17, 22, 39, 41).

Ușoara intensificare a hemolizei nu poate fi singura cauză a hiperbilirubinemiei posthepatitice, deoarece însemnatul surplus de bilirubină pe care îl provoacă, ficatul ar trebui să-l elimine fără nici o greutate și ar trebui să prevină creșterea conținutului de bilirubină a serului. Întrucât aceasta din urmă totuși survine, trebuie să apreciem rolul altor factori. E evident că, cauza hiperbilirubinemiei trebuie s-o căutăm în micșorarea capacității ficatului de a elimina pigmentii biliari. Pentru aceasta pledează și rezultatul probei de încărcare cu bilirubină: marea majoritate a bolnavilor nu elimină decât tardiv bilirubina injectată i. v. fapt cu atât mai izbitor cu cât, după cum am anunțat rezultatele examenelor de laborator și histologice arată în general o activitate mai intensă a ficatului.

Cauza acestei deficiențe, izolate a activității ficatului nu o cunoaștem încă în mod cert. Probabil că în unele cazuri e valabilă ipoteza lui Gross și Kirnberger, Hennemann, precum și a lui Kalk, potrivit căreia eliminarea deficientă de bilirubină e cauzată de producția scăzută de acți biliari ce apare în urma insuficienței funcționale a celulelor hepatice. Pe baza cercetărilor lui Cole și Lathe, Billing și Lathe, Schmid și a altora, pare mai probabil însă că activitatea de transferază a ficatului se micșorează, această micșorare fiind drept a sechelă a hepatitei. De aceea celulele hepatice nu sînt capabile să conjuge bilirubina serică cu acidul glucuronic și să o elimine în capilarele biliare decât într-o măsură mai redusă. În urma excreției micșorate se acumulează în ser bilirubină indirectă. Icterul are deci un caracter „prehepatitic” (9).

Se înțelege că deficiența eliminării pigmentilor biliari se manifestă în subicter deseori numai în perioade de hemoliză mai accentuată. Astfel de perioade, fiind provocate mai ales de eforturi fizice, e explicabil că sindromul posthepatitic se manifestă în puseuri similare celor observate și în perioadele de exacerbare ale hepatitei cronice.

Întrucât concomitent cu creșterea nivelului de bilirubină serică, bolnavul poate avea acuze, diferențierea față de hepatita cronică poate crea dificultăți. Stabilirea diagnosticului diferențial e îngreunată mai ales de faptul că în hepatita cronică „probele funcționale” ale ficatului pot fi negative. Caracterul estompat al limitei ce există între modificările „încă funcționale” și „deja organice” e cunoscut tocmai în acest domeniu al patologiei hepatice, deoarece uneori nici examenul histopatologic nu poate să decidă definitiv dacă hiperbilirubinemia e un „defect de vindecare” (Meulegracht) fără importanță, sau expresia unui proces cu tendință evolutivă.

Greutățile menționate sînt ilustrate de cazul bolnavului R. I., agricultor de 20 ani, care la vârsta de 12 ani a suferit timp de 3 săptămîni de o hepatită icterigenă. De atunci persistă subicterul, dar făcînd abstracție de aceasta bolnavul nu prezintă nici o cauză. Pentru a-i rezeca o gușe netoxică e internat în secția de chirurgie, apoi de aici în clinica medicală.

La internare se constată, corespinzător subicterului discret al pielii, o bilirubi-

nemie indirectă de 1,60%, probe de labilitate serică negative, în urină reacția Ehrlich ușor pozitivă. Ficatul depășește cu 1 cm rebordul costal, are marginea și suprafața normale, nu e sensibil la apăsare. Splina nu e palpabilă, percutabilă între limite normale. Punctatul hepatic: țesut hepatic normal. După trei luni de la data când a parăsit clinica, e internat din nou la chirurgie, din cauza creșterii gușei și apariției simptomelor de hipertiroidie. Starea ficatului s-a modificat numai prin faptul că probele de labilitate serică au devenit ușor pozitive. După o jumătate de an de la efectuarea strumectomiei se internează pentru a treia oară. De astă dată se plînge de oboseală și de dureri hepatice. Hiperbilirubinemia e neschimbată, dar ficatul depășește cu două degete rebordul costal, splina de o mărime normală înainte, acum poate fi palpată sub rebordul costal cu două degete, limita superioară fiind percutabilă în al 7-lea spațiu intercostal. Deci în mod evident procesul a evoluat.

Cazul de mai sus ne avertizează să fim circumspecți la stabilirea diagnosticului de hiperbilirubinemie posthepatică, fapt asupra cărui atrag de altfel atenția numeroși clinicieni cu experiență. (2, 30, 33). În general însă pronosticul e favorabil, nici după observații care au durat cîțiva ani nu s-a constatat dezvoltarea unei leziuni hepatice importante, iar starea de hiperbilirubinemie nici nu impune un tratament activ. Datorită esențială a medicului este aceea de a liniști pacientul, care crede că suferă de o afecțiune cronică a ficatului. Regimul dietetic strict hepatic nu e necesar; bolnavul va trebui să evite doar abuzurile alimentare și consumarea băuturilor alcoolice, precum și eforturile fizice, deoarece toate acestea provoacă perioadele de agravare. În vederea intensificării solubilizării și eliminării bilirubinei „indirecte”, Kalk recomandă să se administreze acid dezoxicolic (se pot da zilnic 3×1 tabl. dehol) după, care a observat o ameliorare rapidă. Pentru a influența tulburările vegetative ale bolnavilor și a micșora temporar hiperbilirubinemia, Wolf (46) recomandă administrarea vitaminei B₁₂. Probabil mecanismul acțiunii se explică prin efectul ce-l are vitamina de a mări rezistența globulară.

II. Se știe încă de mult ca subicterul recidivant sau persistent survine și la persoane în a căroră anamneză nu găsim hepatită icterigenă. Dacă bolnavul spune că subicterul dăinuiește din vîrsta copilăriei intensificîndu-se periodic accentuîndu-se eventual chiar pînă la starea de icter evident și că în acele perioade hiperbilirubinemia e însoțită de alterarea stării generale, trebuie să ne gîndim, în primul rînd, la un icter hemolitic familial și să cercetăm dacă există sindroame asemănătoare în mediul familiar.

SplenoMegalia considerabilă și trecerea pe plan secundar a tumefierii ficatului sînt de natură să întărească suspiciunea și din punct de vedere clinic. Rezultatul examenelor de laborator: bilirubinuria inexistentă în ciuda valorilor înalte de bilirubina serică „indirectă”, microsferocitoză, reticulocitoză și rezistența globulară scăzută asigură autenticitatea diagnosticului.

Ultimele examene de laborator sînt indispensabile mai ales la bolnavii în ale căror antecedente figurează și icterul sau atunci cînd perioadele hemolitice sînt însoțite de un sindrom suspect de colici biliare, dominînd tabloul clinic așa ca în următorul caz observat de noi.

W. K. cașcă în vîrstă de 19 ani, a fost tratată de icter de 3 săptămîni, la vîrsta de 2 ani. De atunci a rămas cu un subicter persistent, a cărui intensitate oscilează considerabil. În perioadele de intensificare a icterului are crize dureroase în ambii hipocondri, dar mai ales în partea dreaptă. Culoarea scaunului și a urinei nu se schimbă nici în timpul crizelor. La internare am găsit subicter, un ficat mai mare cu un lat de deget și o splină ce se palpează cu 4 laturi de deget sub rebordul costal. Reacția Ehrlich în urină e normală. Numărul hemat. 3.480.000. Rezistența gl. 0,60 resp. 0,30%. Diametrul mediu al hemat. 6,3 microni. Din anamneză rezultă că tatălui bolnavei și unui frate al ei i s-a făcut splenectomie din cauza unei maladii asemănătoare și că o soră are splenomegalie; e evident deci ca ne aflăm în fața unui caz de icter hemolitic familial. După extirparea splinei, icterul a dispărut, dar în rezultatele examenelor de laborator nu s-a produs nici o schimbare esențială.

Alteori în dosul unui icter persistent sau recidivant se ascunde o hepatită cronică, a cărei perioadă acută a evoluat fără icter, dar în care în cursul recidivelor ulterioare apare tulburarea metabolismului pigmentilor biliari, dezvoltându-se o hiperbilirubinemie. Stabilirea diagnosticului în aceste hepatite la început anterice iar mai târziu subicterice, pe baza ansamblului simptomelor clinice și de laborator caracteristice, sau la nevoie pe baza examenului histopatologic, nu cauzează de obicei dificultăți.

În afară de hiperbilirubinemiile ce apar ca un simptom al anemiei hemolitice sau al hepatitei cronice, se mai cunoaște încă un sindrom icterigen care diferă de bilirubinemia posthepatitică numai prin lipsa antecedentelor de hepatită. Această stare descrisă de *Gilbert* ca fiind drept o colemie familială „simplă” a fost denumită de *Patassi* hiperbilirubinemie congenitală, de *Dameshek* icter familial nehemolitic constituțional, de *Löwei* și *Kocsán* hiperbilirubinemie fiziologică, de *Rozendoal* disfuncție hepatică constituțională, iar de *Meulengracht* icter juvenil intermitent. Ultimul autor a încercat să diferențieze acest sindrom alături de hepatita cronică cit și de icterul hemolitic. În maladiile denumite cu sinonimele pe care le-am înșirat, subicterul are un caracter periodic la fel ca și în hiperbilirubinemia posthepatitică: el apare deseori numai după eforturi, iar alteori fără nici o cauză aparentă, nu e niciodată intens, iar tabloul clinic al bolnavilor tineri e dominat și aici de tulburările sistemului nervos. În ceea ce privește examenele de laborator, trebuie să repetăm enumerarea celor spuse despre hiperbilirubinemia posthepatitică: ușoară bilirubinemie indirectă (1—4 mg %), lipsa bilirubinuriei și a urobilinogenuriei, probele de labilitate serică și funcționale ale ficatului sînt normale. În punctatul hepatic nu există nici un semn care să indice un proces inflamator, numai în anumite cazuri se poate stabili distrofiie grăsoasă în loburi (18, 21, 27, 44). Și aici tabloul histologic e caracterizat prin hiperactivitatea SRH.

Cîtăm cazul bolnavului F. D., muncitor forestier în vîrstă de 20 de ani, care de 8 ani se plînge de oboseală și de dispnee la eforturi fizice. Cu 2 ani în urmă, i s-a atras atenția asupra colorației galbene a ochilor. De atunci acest subicter s-a repetat deseori, dar în intervalul dintre aceste perioade a dispărut complet. Altmînteri bolnavul e asimptomatic. În anamneza familială nimic deosebit. Medicul consultant îl trimite la clinica noastră, suspectîndu-l că suferă de o afecțiune cardiacă. Ficatul și splina acestui bolnav ușor subicteric (bilirubinemia 1,60 mg %) se palpează la inspirație profundă. Probele de labilitate serică sînt negative. Reacția Ehrlich în urina e intens pozitivă. V.S.H. 1/2 mm. În punctatul hepatic se pot vedea pe alocuri infiltrații grăsoase în picături mari și pigmenti biliari.

După o jumătate de an bolnavul se internează din nou din cauza slăbirii și a senzațiilor de apăsare din regiunea ficatului. În esență, rezultatele examenelor fizice și de laborator sînt neschimbate, și de data aceasta punția hepatică nu decelează decît o distrofiie grăsoasă minimă și o activitate pronunțată a elementelor SRH. Și aici diferențierea față de hepatita cronică, la fel ca și în hiperbilirubinemia posthepatitică, nu e de loc mai ușoară, așa cum rezultă din următorul caz.

F. C. chimist în vîrstă de 27 de ani, e subicteric din 1949. Aceasta stare a debutat insidios, asimptomatic. După doi ani de la debutul bolii, din cauza unei stări de oboseală pronunțată și a subicterului, bolnavul e internat într-o clinică fund suspect de hepatită cronică. În punctatul hepatic obținut acolo s-au găsit numai modificări distrofice. De atunci, în fiecare an are nevoie de îngrijire spitalicească, din cauza unui subicter accentuat, a oboselii și a durerilor difuze din regiunea ficatului, pe care le simte chiar și după eforturi cumpătate. În clinica noastră se internează după 7 ani de la debutul acuzelor. Găsăm stare de subicter, ficat și splină de abia palpabile. Probele de labilitate serică sînt negative, bilirubinemia 1 mg % (indirectă). Urina: stercobilinogenurie crescută. Rezistența globală 0,48—0,50%. Numărul reticulocitelor 6%, V.S.H. 1—3 mm. Sideremia nictemerală: 164, 158, 118 gama %. Sucul gastric puternic hiperacid. Colecistograma: dischinezie hipotonică. Punctatul hepatic: structura țesutului păstrată, foarte ușoară infiltrație perportală, distrofiie grăsoasă cu picături mari. Bolnavul e examinat de atunci în fiecare an, simptomele și starea sînt neschimbate, doar probele de labilitate serică au devenit ușor pozitive. Sideremia a jeun e invariabil mai ridicată.

Prin urmare, pe baza ansamblului de simptome clinice și a examenului histopatologic, cele două maladii: hiperbilirubinemia posthepatitică și icterul juvenil intermitent tip Meulengracht pot fi considerate ca fiind identice în esență. Demarcația între ele o constituie numai faptul dacă în anamneză figurează sau nu hepatita, dar valabilitatea acestei demarcații s-a micșorat în mod considerabil din momentul în care s-a recunoscut frecvența hepatitelor anterice. Numeroase observații (21, 27, 41) indică posibilitatea ca sindromul Meulengracht să nu fie decît remniscentă unei hepatite ce a evoluat fără icter, întocmai după cum hiperbilirubinemia e consecința unei hepatite icterigene. Rezulta așadar din această că și etiologia celor două boli e identică.

O observație mai recentă care pledează pentru originea hepatitică a sindromului Meulengracht se datorește lui *Baumer*, și *Beckmann*. Constatările lor arată că în icterul juvenil intermitent nivelul de tocoferol din ser scade în același fel ca în afecțiunile cronice ale ficatului. În ambele maladii, în timpul administrării masive de vitamină E, acuzele subiective ale bolnavilor s-au ameliorat. Deși pare sigur că e vorba de un efect vitaminic nespecific, și amine de acțiunea mobilizatoare a tocoferolului asupra hormonului adrenocorticotrop, totuși tulburarea biochimică identică întregeste asemănarea anatomoclinică.

Fără îndoială ca hiperbilirubinemia oligo-simptomatică nu e o sechelă exclusiv a hepatitei. Unele observații indică (46) că și alte infecții (angine, pneumonia viralică) pot să producă sindroame asemănătoare. De asemenea e discutabil ca în cazurile în care mai mulți membri ai familiei prezintă subicter începînd din vîrsta copilăriei, trebuie să luăm în considerare și factorul ereditar.

În ultimii ani ne-am apropiat din ce în ce mai mult de lămurirea patogeniei acestor hiperbilirubinemii, datorită observațiilor lui *Ariș* și *London* (cit. 11) care, în două cazuri de sindrom Gilbert (colemie familială simplă) la adulți, au evidențiat faptul că omogenizatul ficatului, de altfel complet sanatos nu e capabil să conjuge bilirubina cu acidul glucuronic. Prin urmare, după toate acestea, e vorba de o tulburare metabolică ereditară, hiperbilirubinemia fiind consecința activității de transferază reduse a ficatului.

Formele malade înșirate pînă acum care cauzează hiperbilirubinemia se aseamănă din punct de vedere clinic cu icterul hepatocelular și hemolitic, iar importanța lor constă tocmai în diferențierea față de aceste boli. Numarul bolilor însoțite de subicter cronic a fost mărit de *Dubin* și *Johnson* (1954), de *Sprinz* și *Nelson* (1954) de *Klajman* și *Ejrafi* (1955) cu un nou sindrom, care deosebindu-se de cele anterioare, e asemănător mai cu seamă icterului mecanic. Sindromul care se întâlnește la persoanele tinere, mai cu seamă la bărbați, se caracterizează printr-un icter ce debutează în copilărie, permanent dar de o intensitate variabilă, prin hepatomegalie și dureri care pot îmbrăca uneori caracterul colicilor, prin bilirubinemie directă și indirectă (3—6 mg %), prin bilirubinurie, reacție Ehrlich pozitivă și probe funcționale negative. Numai excreția de brom sulfaleină e diminuată. În asemenea cazuri, suspiciunea caracterului mecanic al icterului pare a fi întărită și de faptul că în cursul colecistografiei vezica biliară nu se opaciază, deoarece ficatul nu excretează substanța de contrast. Se înțelege ca cei mai mulți bolnavi au fost supuși din cauza suspiciunii de litiază biliară, unei laparotomii, fără a se fi găsit vreo modificare patologică a cailor biliare. Cu ocazia intervențiilor a căror necesitate s-a impus din cauza suspiciunii de icter mecanic și a laparoscopiilor s-a constatat culoarea verde-albăstruie cenușie-albastră sau de nuanță neagră a ficatului. Examenul histologic a decelat drept cauză a acestei colorații prezența în celulele epiteliale ale ficatului mai ales centrolobular a unui pigment brun, de granulație grosolană de o origine și cu un caracter necunoscut pînă acum, provenind probabil din dezagregarea hemoglobinei. În afară de aceasta, în unele cazuri s-a mai putut vedea o ușoară modificare inflamatorie și distrofică.

Sindromul are o trăsătură esențială comună cu hiperbilirubinemia posthepatitică și cu icterul juvenil intermitent, în cele trei maladii e vorba de o tulburare specifică a unei funcțiuni parțiale a ficatului. Pigmentul acumulat în țesutul hepatic, proba patologică de sulfaleină, lipsa de excreție a substanței de contrast ce se utilizează la colecistografie, acumularea bilirubinei în ser — toate acestea indică deopotrivă că acest

sindrom cu pronostic de altfel favorabil e o tulburare metabolică complexă, al cărei caracter esențial constă în faptul că ficatul nu e capabil să excreteze anumiți coloranți. În ceea ce privește originea lui, trebuie să ne mărginim doar la supoziții. Autorii care l-au descris pun în cumpănă fie posibilitatea unei anomalii congenitale a metabolismului pigmentar al ficatului, fie aceea a unei tulburări funcționale posthepatice. Această ipoteză din urmă se întemeiază în parte pe semnele inflamatorii și distrofice găsite în ficat, și pe observația potrivit căreia în perioada exacerbărilor o parte din probele de laborator serică devin pozitive. Confirmarea originii posthepatice ar limita și mai mult domeniul patologiei perimate și retrograde, ce se desenează cu atributul de „constituțională”.

Bibliografie

1. BAUMER A., BECKMANN R.: *Klin. Wschr.* 431, 17—18, 1955.
2. BECKMANN K.: *Leberkrankheiten*, Thieme, Stuttgart, 1957.
3. BILLING B. H., LATHE G. H.: *Biochem J.* 63, 6, 1956, ref. *Rev. Int. Hep.* VIII—5—1958.
4. BILLING G. H., COLE P. G., LATHE G. H.: *Biochem J.* 65/4/1957, ref. *Rev. Int. Hep.* VIII. 5. 1958.
5. BONDAR Z. A.: *Szovj. Med.* 5, 12, 1954.
6. BORNEAMANN K., MICHEL D.: *Aerztl. Wschr.* 36, 813, 1955.
7. BRENER M. A., OKUN D. N.: *Szovj. Med.* 2, 9, 1952.
8. DUBIN J. N., JOHNSON F. B.: ref. *Kongresszentralblatt* 5—6, 159, 1955.
9. DUCCI H.: *JAMA* 135, II., 694, 1947.
10. EMELJANOV A. I., GALKINA K. I.: *Klin. Med.* 8, 56, 1952.
11. FALLOT P.: *Revue Int. Hepat.* 5, 313, 1958.
12. FODOR O., GAVRILESCU S.: *Rev. St. Med.* 5, 57, 1953.
13. FINSTERLIN E., LEY H., UEKKÜLL TH.: *Ztschr. klin. Med.* 152, 4, 306, 1943.
14. FOMINA G. L.: *Szov. Med.* 6, 21, 1955.
15. GÜNTHER H.: *Aerztl. Wschr.* 1089, 1954.
16. HARTMANN F.: *Dtsch. Arch. Klin. Med.* 202, 107, 1955.
17. HENNEMANN G.: *Aerztl. Wschr.* 1098, 1954.
18. HULT H.: *Acta Med. Scand. Suppl.* 244/1950.
19. JASZINOVSKI M. A.: *Terap. Arh.* 2, 20, 1958.
20. KALK H.: *Gastroenterologia* 84, 4, 207, 1955.
21. KALK H., WILDHIRT E.: *Zeitschr. klin. Med.* 153, 354, 1955.
22. KALK H., WILDHIRT E.: *Med. Klin.* 31, 1289, 1955.
23. KALK H., SCHMIDT E., SCHMIDT F. W., WILDHIRT W.: *Klin. Wschr.* 11, 657, 1958.
24. KALLAI L.: *Gastroenterologia* 83, 2, 77, 1955.
25. KLAJMAN A., EFRATI P.: *Lancet* 268, 538, 1955.
26. KLIMOVICS CZ. K.: *Klin. MED.* 8, 33, 1955.
27. LASZLO B.: *Orv. Hetilap* 15, 401, 1955.
28. LÖVEI E., KOCSAN K.: *Orv. Hetilap* 92, 421, 1951.
29. LUPU N. G., RUNCAN V.: *Medician Internă* 5, 3, 1955.
30. MAGYAR I.: *Belorv. Arh.* 4, 100, 1954.
31. MALKINA M. G.: *Szovj. Med.* 11, 21, 1951.
32. MÜLLER W.: *Dtsche Med. Wschr.* 74, 17, 1954.
33. ORLOV A. V.: *Klin. Med.* 6, 83, 1955.
34. PAVEL I.: *Les ictères*, Masson, Paris, 1949.
35. PAVEL I., VELCIU V.: *Bul. St. Secf. St. Med. Toin.* 3, I., 105, 1951.
36. SCHMID R.: *Revue Intern. Hepat.* 5, 325, 1958.
37. SCHULZE E.: *Dtsche Med. Wschr.* 43, 1580, 1955.
38. SPRINZ H., NELSON E.: *Ann. int. Med.* 41, 1954.
39. SZEKELY K.: *Orv. Hetilap* 96, 31, 946, 1945.
40. TALAFANT E.: *Czechoslov. Chem. Commun.* 22, 661, 1957, ref. *R. Int. Hep.* VIII—5—1958.
41. TARAJEV E. M.: *Terap. Arh.* 2, 1958.
42. TER—GRIGOREVA E. N.: *Szovj. Med.* 8, 15, 1950.
43. WARMOES F. etc.: *Acta gastro-enter. belg.* 20, 525, 1950.
44. WELIN G.: *Acta Med. Scand.* 143, 268, 1952.
45. WITH T. K.: *Annales Biol. Clin.* 16, 1—2, 13, 1958, ref. *Rev. Int. Repat.* VIII—5—1958.
46. WOLF W.: *Zschr. Inn. Med.* 9, 385, 1956.