

TRATAMENTUL HEPATITEI EPIDEMICE CU CORTIZON ŞI ACTH

P. Székely, A. Nagy

Succesele terapeutice obţinute cu corticoizi arată că aplicarea acestor substanţe înseamnă o adevărată cotitură în tratamentul hepatitei epidemice. După ce *Colbert* şi colab. (1) au aplicat pentru prima oară în 1951 ACTH în tratamentul hepatitei epidemice acute, au trebuit să treacă mai mulţi ani pentru a ne forma o părere aproximativă despre eficacitatea lui. Comunicarea lui *Heilmeyer* (2) caracterizată printr-un optimism iniţial a fost urmată de articole mai rezervate, exprimându-se chiar punctul de vedere că corticoterapia poate fi aplicată în afecţiunile hepatice numai cu prudenţă. (*Siegenthaler* şi colab. (3), *Johnson* şi colab. (4), *Sborov* şi colab. (5), *Ewans* şi colab. (6), *Schmid* şi colab. (7), *R. Cattan* (8), *Kirkeby* şi colab. (9).

Pe baza cercetărilor comparative întreprinse în ultimii ani, numeroşi autori subliniază în unanimitate superioritatea corticoterapiei faţă de aşa numitul tratament clasic aplicat pînă acum. *St. Milcu* şi colab. (10), *Magyar* şi colab. (11), *Tiegermann* şi colab. (12), *V. Vevera* şi colab. (13), *I. I. Kornilova* şi colab. (14), *J. Gavrila* şi colab. (15, 16), *M. Balş* (17), *M. Voiculescu* şi colab. (18), *C. Lupaşcu* şi colab. (19) şi *V. Tudor* şi colab. (20). Studiind comunicări care îmbrăţişează un vast material clinic şi bazându-ne pe propria noastră experienţă putem să ne facem o părere despre indicaţiile şi rezultatele acestui tratament.



În ultimii 3 ani am tratat cu corticoidzi în clinica noastră 155 de bolnavi suferind de hepatită epidemică (75 de bărbați și 80 de femei), după vîrstă repartizarea lor este următoarea: între 1—9 ani 6, între 10—19 ani 11, între 20—49 de ani 110, iar peste 50 de ani 28.

Repartizarea bolnavilor după formele clinice ale bolii se prezintă astfel: 63 au prezentat o formă obișnuită, 26 o formă gravă, 57 o formă ternantă, în 6 cazuri hepatitei i s-a asociat colangită, iar la 3 bolnavi am început tratamentul în stare precomatoasă. Sindromul obturării intrahepatice a fost observat în 54 de cazuri. 8 bolnavi în comă hepatică nu au putut fi salvați cu ajutorul corticoterapiei. De aceștia ne vom ocupa într-o altă comunicare.

Dintre cei 155 de bolnavi, 100 au fost tratați cu cortizon. Cantitatea totală de cortizon ce s-a administrat la adulți a fost de 1200—1400 mg, iar copiii au primit o doză corespunzătoare vârstei. În cazuri grave în primele 2—3 zile ale tratamentului am administrat de 2×200 mgr, în cazurile cu o evoluție obișnuită am dat de 2×100 mgr continuînd tratamentul timp de 8—10 zile cu o doză de 2×50 mgr. În toate cazurile tratamentul a fost încheiat prin administrare de ACTH timp de 2—3 zile.

55 de bolnavi au fost tratați cu ACTH; în 30 de cazuri medicamentul a fost administrat prin perfuzii lente în doză zilnică de 12,5 mg, iar în 25 de cazuri ACTH a fost administrat i. m. într-o doză zilnică de $2 \times 12,5$ mg. Tratamentul s-a efectuat timp de 8—10 zile, fiind încheiat prin administrare de cortizon timp de 2—3 zile.

În 55 de cazuri tratamentul a fost aplicat sub protecție de antibiotice (aureomicină), iar în 100 de cazuri fără această protecție. Nu am observat nici o deosebire apreciabilă între efectul terapeutic al cortizonului și cel al ACTH astfel încît prezentăm toți bolnavii noștri la un loc, fără a face vreo distincție în această privință.

Tabelul nr. 1, cuprinde datele referitoare la evoluția simptomelor obiective ale bolnavilor înainte de tratament, în timpul tratamentului și după tratament.

Ca urmare a tratamentului am constatat o ameliorare rapidă a stării generale. Astenia și acuzele subiective au dispărut aproape imediat bolnavii recăpătîndu-și pofta de mâncare. Incetarea adinamiei a fost urmată aproape întotdeauna de dispariția rapidă a suferințelor dispeptice și de ameliorarea stării subiective. Simptomele subiective, suferințele dispeptice, durerile musculare și articulare, astenia, insomnia, somnolența etc. s-au micșorat încă din a 2-a 3-a zi a tratamentului, pentru ca în a 4-a—5-a zi să dispară complet în marea majoritate a cazurilor. La sfîrșitul tratamentului nu am constatat persistența acuzelor decît în 8,4% a cazurilor. Intensitatea simptomelor subiective s-a observat în 2 cazuri.

În marea majoritate a cazurilor scăderea rapidă a bilirubinemiei a fost urmată de dispariția imediată a icterului. În general diminuarea pronunțată a bilirubinemiei s-a produs în ziua 3—4-a cînd la cei mai mulți dintre bolnavi au încetat acuzele subiective. Paralel cu aceasta a survenit și încetarea bruscă a icterului care chiar în timpul tratamentului a devenit de o intensitate mijlocie, apoi mică. La sfîrșitul tratamentului am găsit a valoare neschimbată a bilirubinemiei numai în 2,5% a cazurilor, în prezența icterului persistent. În 20% din cazuri am observat un icter moderat, în 51,9% a persistat o stare subicterică, iar în 14,8% icterul a dispărut aproape complet.

În timp ce corticoidzii au exercitat un efect foarte favorabil asupra simptomelor subiective și a icterului trebuie să notăm că influența lor asupra hepatomegaliei și splenomegaliei a fost minimă cu toate că în unele cazuri am observat în cursul tratamentului o diminuare moderată a hepatosplenomegaliei. La

Tabelul Nr. 1.

| Simptome obiective | | înainte de tratament | în timpul tratamentului | după tratament |
|-------------------------------|----------------------------------|-------------------------|----------------------------|----------------|
| Icter | pronunțat | 83,2% | 7,6% | 2,5% |
| | moderat | 10,4 | 50,7 | 10,8 |
| | ușor | 4,5 | 37,0 | 20,0 |
| | subicteric | 1,9 | 3,5 | 51,9 |
| | absent | — | 1,2 | 14,8 |
| Hepato-megalie | pronunțată | 34,1 | 27,4 | 18,0 |
| | moderată | 56,3 | 45,8 | 32,2 |
| | ușoară | 9,6 | 25,4 | 38,0 |
| | absentă | — | 1,4 | 11,8 |
| Spleno-megalie | pronunțată | 29,0 | 25,7 | 16,1 |
| | moderată | 54,8 | 51,6 | 16,1 |
| | ușoară | 16,2 | 22,7 | 29,0 |
| | absentă | — | — | 16,1 |
| Probe hepatice funcționale | Bilirubina 10— serică 5—10mg% | niç% 39,0 | 10,7 | 3,8 |
| | 2—5 mg% | 54,0 | 22,8 | 13,3 |
| | val. norm. | 7,0 | 38,0 | 16,3 |
| | — | — | 28,5 | 66,6 |
| | Thymol 16—20 U | 24,3 | 13,9 | 12,1 |
| | 11—15 U | 18,2 | 13,8 | 9,2 |
| | 5—10 U | 44,3 | 33,0 | 31,3 |
| 1—4 U | 13,2 | 39,3 | 47,4 | |
| Urobilinogen | intens | — | — | — |
| | crescut | 25,8 | 29,0 | 11,8 |
| | crescut | 33,6 | 51,5 | 58,2 |
| | ușor | 3,8 | 12,9 | 15,4 |
| | crescut | 36,8 | 6,6 | 14,6 |
| | normal | — | — | — |
| | — | — | — | — |
| Urina | Bilirubina + + + + | 40,6 | 3,5 | 1,9 |
| | + + + | 19,5 | 5,5 | 0,7 |
| | + + | 21,8 | 19,5 | 4,0 |
| | + | 15,4 | 43,2 | 11,5 |
| | — | 2,7 | 28,3 | 81,9 |

sfirșitul tratamentului am observat hepatomegalie moderată în 32,2% și hepatomegalie pronunțată în 18%, iar splenomegalie moderată în 38,8%, și splenomegalie accentuată în 16,1% a cazurilor. Aceste proporții nu concordă cu datele lui *V. Tudor* (20) care a observat o diminuare marcată a hepatomegaliei atît sub efectul cortizonului cît și al delta-cortizonului. Deosebirea constatată în comportarea icterului și a hepatomegaliei confirmă afirmația lui *Iasinovschi* (21) potrivit căreia în hepatita epidemică icterul nu înseamnă nici începutul și nici sfirșitul bolii. Impărtașim părerea lui *Kühn* (22), care atrage atenția asupra faptului că dispariția icterului survenită ca urmare a administrării de cortizon nu trebuie considerată ca un semn al vindecării.

Același lucru este ilustrat și de comportarea probelor de disproteinemie: normalizarea acestora nu arată paralelism cu scăderea rapidă a icterului și nici cu ameliorarea stăru

subiective. La sfârșitul tratamentului reacția Thymol a fost negativă numai în 47,4%, iar în 52,6% a devenit negativă mult timp după terminarea tratamentului și după încetarea icterului. Nu am găsit paralelism nici între comportarea probelor de disproteinemiei și a hepato-splenomegaliei. La plecarea din clinică, bolnavii noștri au prezentat într-o mare proporție hepato-splenomegalie în prezența negativității probelor hepatice funcționale.

Comportarea coloranților biliari din urină a fost în funcție de modificarea bilirubinemiei, în general bilirubinuria a dispărut repede în interval de câteva zile. În schimb paralel cu acest fapt s-a constatat o intensificare a urobilinogenuriei care în numeroase cazuri a persistat încă mult timp. La sfârșitul tratamentului am observat o bilirubinurie ușoară numai în 16,2%, în timp ce în 70% a cazurilor s-a constatat o urobilinogenurie pronunțată. Bilirubinurie staționară am observat numai în 1,9%. În cazurile cu sindrom de obturare intrahepatică dispariția rapidă a acestuia s-a produs în a 4-a—5-a zi de tratament.

În ciuda rezultatelor spectaculare durata bolii nu s-a redus în mod considerabil.

Ca un rezultat excelent al acestei terapii amintim faptul că în 4 cazuri foarte grave am reușit să oprim agravarea procesului, iar în 3 cazuri precomatoase să prevenim instalarea comei.

În 10% a cazurilor noastre am constatat apariția recidivelor. Potrivit datelor existente în literatură (*Tiegermann*, 12) recidivele se produc în general în 25% a cazurilor tratate cu corticoizi. Am putut să stabilim o corelație între timpul când a început tratamentul și frecvența recidivelor. Recidivele au apărut cu atât mai frecvent, cu cât tratamentul cu cortizon a fost instituit mai de timpuriu. În schimb în cazurile când începutul tratamentului a fost judicios ales, (la paroxismul sindromului de obturare), recidivele s-au produs foarte rar. În câteva cazuri ele au avut o evoluție mai gravă decât prima îmbolnăvire, iar în două cazuri s-au repetat de mai multe ori. În general corticoterapia repetată a avut o influență favorabilă și promptă asupra recidivelor. Recidivele apărute atât de frecvent după tratamentul cu cortizon constituie și după părerile exprimate de *M. Balș* (17), *M. Voiculescu* și colab. (18), *T. Tiegermann* și colab. (12) consecința faptului că corticoizii inhibează dezvoltarea proceselor de imunitate. Pentru evitarea recidivelor unii autori recomandă micșorarea treptată a cantității iar alții aplicarea unui tratament mai îndelungat.

În cursul tratamentului au survenit atât efecte secundare nocive cât și complicații: retenție de sare și apă manifestată prin creștere în greutate (46%), edematism moderat (8%), creșterea pasageră a tensiunii arteriale (52%), glicozurie trecătoare (31%) albuminurie și hematurie (câte un caz) flebită și melenă survenite sub efectul cortizonului (câte un caz). Într-un caz în urma tratamentului cu cortizon, repetat din cauza recidivei a apărut perforație gastrică la un bolnav care înainte nu avusese niciodată afecțiuni gastrice. În general efectele secundare au avut un caracter pasager iar complicații sau efecte secundare mai grave nu am observat decât în câteva cazuri.

Azi toți autorii recunosc eficacitatea corticoterapiei în hepatita epidemică. Părerile diferă numai în ceea ce privește indicațiile, dar și limitele acestora devin din ce în ce mai extinse. *Caroli* (23) este singurul autor care susține că utilizarea corticoizilor este recomandabilă în toate formele de hepatită. Pe baza experienței noastre adoptăm părerea susținută de *M. Voiculescu* și colab. (18) și de *L. Kasza* (24) potrivit căreia administrarea ACTH¹-lui și cortizonului nu poate fi considerată ca un procedeu terapeutic curent al hepatitei epidemice. Administrarea lor este justificată numai în următoarele forme:

în hepatita acută gravă când aplicând imediat corticoterapia putem preveni agravarea procesului;

în stările precomatoase;

în coma hepatică;

în sindromul obturării intrahepatice care durează timp mai îndelungat; (peste 2 săptămâni, cînd instituirea imediată a tratamentului constituie o indicație absolută, dînd de obicei rezultate spectaculare;

în hepatitele trenante însoțite de hiperbilirubinemie pronunțată dacă semnele vindecării nu apar nici în săptămîna a patra;

în hepatita recidivată;

în cazurile care manifestă tendințe de cronicizare, cînd administrarea de cortizon poate să oprească cronicizarea hepatitei prin inhibarea procesului inflamator;

în hepatitele cronice;

în ciroza posthepatitică — și în sfîrșit;

în următoarele forme de hepatită cu o evoluție obișnuită:

a) la apariția primelor simptome ale complicațiilor de autoagresiune (icter hemolitic);

b) la apariția simptomelor unei insuficiențe corticosuprenale pronunțate, în aceste cazuri însă administrarea de ACTH este contraindicată;

c) în cazurile de angiocolită care nu se ameliorează în urma tratamentului cu antibiotice.

Numeroase comunicări care îmbrățișează un material clinic vast arată la fel ca și experiența noastră că utilizarea corticoizilor a marcat adevărată cotitură în tratamentul unor forme de hepatită epidemică. Rezultate mai bune vor da fără îndoială derivații sintetici de cortizon, deoarece efectele secundare nocive pe care le provoacă sînt cu mult mai neînsemnate, avînd în același timp o eficacitate de cîteva ori mai mare decît cortizonul.

Concluzii:

1. Administrarea de cortizon și ACTH a dat rezultate bune în tratamentul anumitor forme ale hepatitei epidemice. La început am administrat corticoizi numai în cazurile de hepatita foarte gravă, dar în ultimii ani am utilizat acest tratament și în cazurile mai ușoare.

2. Rezultatele obținute cu acest tratament s-au manifestat prin ameliorarea rapidă a simptomelor subiective și a stării generale, prin diminuarea bruscă a bilirubinemiei și prin dispariția icterului. Normalizarea probelor funcționale hepatice nu a fost paralelă nici cu ameliorarea acuzelor subiective și a icterului și nici cu comportarea hepato-splenomegaliei. Tratamentul a influențat numai într-o mică măsură regresivitatea hepato-splenomegaliei.

3. Dispariția rapidă a suferințelor subiective și diminuarea bruscă a icterului nu înseamnă vindecarea procesului și nici prescurtarea considerabilă a duratei bolii.

4. La 10% dintre bolnavii noștri tratați cu corticoizi au apărut recidive. Am stabilit o anumită corelație între termenul instituirii tratamentului și frecvența recidivelor.

5. Efecte secundare mai grave sau complicații consecutive corticoterapiei nu am observat decît în două cazuri. Efecte secundare temporare (retenție de sare și apă, creșterea tensiunii arteriale și glicozurie), s-au produs într-un număr destul de mare.

6. Administrînd corticoizi am reușit în cîteva cazuri foarte grave precomatoase să oprim agravarea procesului și să prevenim coma. În coma hepatică nu am reușit să combatem starea comatoasă adică să evităm deznodămîntul letal nici chiar prin administrarea unor doze masive de cortizon.

Sosit la redacție: 22 iulie 1960.

Bibliografie

1. COLBERT, I. W., HOLAND, I. F., HEISSLER, I. A., KNOWLTON, A., BONDAR, N. Z. A.: *Kliniceskaia Medicina* 34, 8, 27 (1956);
2. HEILMAYER, L., SCHMID, FR., KUHN, H. A.: *Deutsch. Med. Wschr.* 80, 992 (1955);
3. SIEGENTHALER, W., SUTER, L.: *Schweiz. Med. Wschr.* 85, 900 (1955);
4. JOHNSON, E. C., BENNETT, H. D.: *Gastroenterology* 28, 265 (1955);
5. SBOROV, V. N., BLUEMLE, L. V., NEEFE, I. R., GYÖRGY, P.: *Gastroenterology* 28, 745 (1955);
6. EWANS, A. S., SPRINZ, H., NELSON, R. S.: *Annals of int. med.* 38, 1115 (1953);
7. SCHMIDT, F., KUHN, H. N.: *Dtsch. Med. Wschr.* 80, 992 (1955);
8. CATTAN, R.: *Sem. Hôp. Paris* 31, 3048 (1955);
9. KIRBEY, K., PALMER, H., RÖMCKE, O., SOLEM, J. H.: *Gastroenterologia* 83, 148 (1955);
10. MILCU, ST., MIRCEA, A.: *Medicina Interna* 7, 4, 3 (1955);
11. MAGYAR I., FISCHER, A.: *A māj és az epeutak. Akadémiai Kiadó, Budapest*, 533—534 (1956);
12. TIEGERMANN, T., DULGERU, C.: *Medicina Internă* 4, 496 (1956);
13. VEVERA, V., SIRKIS, A.: *Viața Medicală* 8 (1958);
14. KORNİLOVA, J. J., JARTEVA, A. M.: *Sovietskaia Medicina* 2, 62 (1959);
15. GAVRILA, J., COMES, GHIDALI J., ONESCIUC, FRAȚILA: *Articole și lucrări științifice, I.M.F. Cluj* (1957);
16. GAVRILA, J., GHIDALI, M. G., IGNATOV, M., PIRVI, C., GORGAN, V.: *Revista Medicală* 4, 3—4, 338 (1958);
17. VOICULESCU, M., RADULESCU, M.: *Viața Medicală* 6, 10, 865 (1909);
18. LUPESCU, C., VOICILOIU, T., TIGARAN, C.: *Viața Medicală* 6, 11, 1029 (1956);
19. TUDOR, V., LITTMANN, S., ENACHE, ST.: *Probleme de Terapeutică* 3, 63 (1959), Ed. Acad. R.P.R.;
20. JASNOVSKI: citat KASZA, L. Referat general. Manuscris.;
21. KUHN: citat KASZA, L. Ideni;
22. CAROLI, I., DELATTRE, M.: *Arch. mal. App. dig.* 45, 153 (1956);
24. KASZA, L.: Referat general. Manuscris.