

Clinica de pediatrie (cond.: prof. dr. Gh. Puskás, doctor-docent, medic emerit, membru corespondent al Academiei de științe medicale), Disciplina de microbiologie (cond.: prof. dr. I. László, doctor în medicină), Disciplina de morfopatologie (cond.: prof. dr. F. Gyergyay, doctor-docent) ale I.M.F. Tîrgu-Mures

1.3. 1960. FAKM
1144 es
Biblioteca Centrală
P. 4201
Inv. Nr.

HEPATOPATII MALIGNE CONGENITALE FAMILIALE STUDIUL CLINIC, HISTOMORFOLOGIC ȘI VIRUSOLOGIC

dr. Gh. Puskás, dr. Bianca Indig, dr. I. László, dr. F. Gyergyay,
dr. Ecaterina Ajtai-Puskás, dr. L. Nagy, dr. W. Jékeli, V. Filep

În cursul studiilor noastre din ultimii ani asupra icterului colostatic la sugar din primul semestru de viață, am observat ciroză hepatică, respectiv hepatită subacută cu evoluție malignă la trei frații. Prezentarea acestor observații suscită interes prin faptul că ridică probleme grele de sfat genetic, datorită etiologiei neclare a acestor afecțiuni și diagnosticului clinic aproape imposibil.

I. *Familia Mes*... Părinți sănătoși, afirmativ n-au suferit de hepatită epidemică; în familie n-au existat afecțiuni hepatobiliare. Tatăl este medic veterinar. Cele două sarcini ale mamei (M. T.) au evoluat aparent normal. La cei doi copii: M. J. (F. O. 3512 970) și M. W. (F. O. 830 971) — ambii de sex masculin, născuți cu o diferență de vîrstă de 13 luni — icterul colostatic a apărut la două zile după nașterea lor. Copiii au prezentat evoluție clinică și date de laborator identice. Investigații clinice și proba terapeutică cu Prednison n-au permis diferențierea hepatitei neonatale de maladia obstructivă a căilor biliare. Laparatomia exploratorie executată la vîrsta de 6 săptămîni a dat aceleași rezultate la ambii frați: ficat de aspect cirotic, căi biliare extrahepatice normale. Structura histologică a fragmentelor hepatice, obținute intraoperator, iar la al doilea copil și la necropsie, a arătat tabloul obișnuit de ciroză constituită posthepatitic: ștergerea structurii trabeculare, sept conjunctival lărgit între pseudolobi, capilare biliare dilatate și numeroase celule hepatice gigante multinucleate, vacuolizare pronunțată a citoplasmei, anizocromie. Cercetări virusologice: La examenul electronmicroscopic (aparat tip Tesla, m: 21.000) al ficatului la copilul M. W. s-au observat vacuolizarea pronunțată a citoplasmei cu distrugerea reticulului endoplasmic, mitocondrii modificate și formațiuni virotice. Serul sanguin al mamei recoltat de 6 ori în decurs de 2 ani precum și serul copilului M. W., la mai multe pasagii pe celule Detroit—6 (VA) au produs un efect citopatic exprimat. Examenul electronmicroscopic a pus în evidență vacuolizarea celulelor Detroit—6 (VA), în citoplasmă particule rotunde sau ovale, electronoptice dense, unele dintre ele cu miez central și înveliș dublu, asemănătoare formațiunilor observate de *Cossel și Gueft* în hepatită epidemică; dimensiunile particulelor între 200—300 m μ . După inocularea intraperitoneală la hamsteri, s-au produs hepatomegalie și modificări histologice tipice decelate cu microscopul obișnuit și cu cel electronic. După inoculare în celule de embrion uman se observă particule virale cu membrană și miez central electronoptic mai dens. Infecțiozitatea virusului decelat n-a fost modificată nici de eter, nici de temperatura de 60° C. Înmulțirea virusurilor n-a fost inhibată de HBB (hidroxi-benzil-benzimidazol), însă după tratare cu 5-iodo 2'-deoxi-uridin n-au apărut particule virale tipice. HAA a fost prezent

atit la părinți cit și la copii. Singele tatălui n-a conținut formațiuni virotice. Primul copil a decedat la vârsta de 6 săptămîni cu o infecție intercurrentă, iar al doilea copil la 8 luni cu ciroză decompensată. Diagnostic: hepatită neonatală (congenitală?); ciroză hepatică.

II. *Familia Bot* . . . B. M., mama, a avut 6 sarcini: un avort spontan, doi copii sănătoși, doi sugari decedați la vârsta de 2, respectiv 6 luni (acesta a avut probabil icter) și ultimul copil, sugarul cu ciroză hepatică care constituie observația noastră. Mama a suferit de parotită epidemică după nașterea copiilor sănătoși. Observația noastră B. I. (F. O. 1502 974), fetiță născută din a 6-a sarcină aparent normală a prezentat icter colostatic la vârsta de 3 zile. Icterul s-a accentuat progresiv. Sugarul a fost internat la clinica noastră la vârsta de 6 săptămîni. Sindromul de obstrucție biliară persistînd și după tratamentul cu Prednison, colagogi. s-a efectuat laparotomia exploratorie la vârsta de 3 luni, constatîndu-se ciroză hepatică, hipoplazia căilor biliare intrahepatice și atrezia căilor biliare extrahepatice. Examenul histologic al fragmentelor hepatice obținute intraoperator și examinările virusologice efectuate pe fragmentele de ficat al copilului și ale serurilor mamei și ale copilului au pus în evidență modificări morfologice și formațiuni virotice cu aceleași proprietăți ca în cazul familiei precedente (Mes. . .). Copilul a fost sub observația noastră pînă la vârsta de 4 luni, cît timp simptomele cirozei hepatice s-au agravat.

III. *Familia Var* . . . V. A., mama, a avut 4 sarcini: un avort spontan, un copil sănătos și doi copii cu icter colostatic, decedați la vârsta de 4, respectiv 6 luni. Ultimii doi copii constituie observațiile noastre. Mama a suferit de hepatită epidemică cu evoluție benignă cu 8 ani înaintea primei sarcini. În timpul spitalizării ei la clinică cu ultimul copil, a avut subicter cu hiperbilirubinemie de $2 \text{ mg}^{\text{0}}_{\text{0}}$ din care $1.60 \text{ mg}^{\text{0}}_{\text{0}}$ indirectă. V. Sz. (F. O. 1947 972), fetiță, născută la 8 luni cu o greutate de 2400 g. prezintă icter colostatic și hepatomegalie la vârsta de 3¹/₂ luni, din care cauză este internată la Clinica de boli infecțioase, cu diagnosticul de hepatită infecțioasă. După 2 zile a decedat în urma unei hemoragii gastrice. La necropsie s-a găsit hepatită subacută. V. A. (F. O. 860 974), fetiță, născută la 8 luni cu 3200 g. Icterul „fiziologic“ a durat 15 zile. La vârsta de 2 luni a prezentat icter colostatic și hepatomegalie. La Clinica de boli infecțioase s-a exclus hepatita infecțioasă și sugarul a fost transferat la noi. Tratamentul cu Prednison, colagogi și hepatoprotectori a fost ineficient. Intermitent a avut scaune ușor colorate și bilirubinemia varia în jurul a $5 \text{ mg}^{\text{0}}_{\text{0}}$ din această cauză nu am indicat laparotomia exploratorie. La vârsta de 6 luni sugarul decedează cu hemoragii digestive la fel ca sora sa, însă în cursul unei bronhopneumonii grave. Structura histologică a ficatului a fost identică la ambii copii, caracterizată printr-o steatoză extremă. S-au mai observat: septuri conjunctivale lărgite, bogat infiltrate cu granulocite, limfocite; parenchim hepatic cu structură trabeculară ștearsă, hepatocite tumefiate cu citoplasmă vacuolizată, multe celule biși multinucleate; în plin parenchim hepatic cu hepatocite distrofice infiltrat limfohistiocitar: numeroase histiocite conținînd hemosiderină. Examinările virusologice ale serurilor mamei și ale sugarului au pus în evidență un efect citopatic exprimat pe celule Detroit—6 (VA). Examenul electronmicroscopic a decelat particule rotunde electronoptice dense în citoplasma celulelor — în interiorul unor vacuole — cu dimensiuni de cca 200 m μ . Examinările serologice în prezența antigenilor virali de he-

patită A. B și vaccina au fost pozitive atât la sugar cit și la ambii părinți. În serul părinților s-au găsit anticorpi față de țesutul hepatic autolog. Diagnostic: hepatită subacută, steatoză hepatică, hemoragii digestive.

Discuții

Expresia clinică și anatomică a afecțiunilor hepatobiliare neonatale familiale poate fi foarte variabilă chiar și în cadrul unei fratrii: hepatită, ciroză, maladie atreziantă a căilor biliare, fibroză hepatică, colestază intermitentă. Cazurile de ciroză neonatală familială sînt rare, iar cele de hepatită subacută cu steatoză și hemoragii digestive sînt doar cîteva semnalate în literatura de specialitate. *Allagile* a studiat, pe baza a 8 observații personale, provenind din 3 fratrii, cazurile de icter colostatic familial publicate în literatură (98 cazuri din 40 de familii). Dintre aceste cazuri, 87 de persoane au decedat pînă la data publicării observațiilor; în 17 cazuri s-a găsit ciroză, majoritatea posthepatitică, mai rar, ciroze malformative; în cadrul aceluiași familii, s-au putut observa forme diferite de afecțiuni hepatobiliare. Etiologia cirozei hepatice neonatale și a atreziei căilor biliare intra- și extrahepatice este încă neclară. Dintre factorii cauzali, infecția maternă este considerată ca cea mai importantă avînd probabil rol condițional cînd există o anomalie metabolică innăscută. Unii autori presupun și eventualitatea unui proces imunologic. Cercetările bazate pe observațiile noastre ne-au furnizat date care ne apropie cel puțin de un factor cauzal, cu mare probabilitate o infecție virotică. Ne punem întrebarea dacă agentul transmisibil decelat în parenchimul hepatic și în sângele mamei și al copiilor ar putea fi singurul agentul cauzal, care prin afinitate la ficat și prin efect citopatic ar fi capabil să producă hepatită fetală familială cu evoluție malignă în scurt timp, sau dacă acest agent infecțios acționează cu unul sau cu mai mulți factori genetici sau imunizanti nedecelați de noi, sau încă necunoscuți. S-ar putea admite și activarea infecției virotice de graviditate. Literatura studiată de noi arată că în etiologia nesigură a hepatitelor neonatale familiale respectiv a cirozelor, ipoteza virală este cea mai verosimilă. Se admite că virusul hepatitei B prin infecții transplacentare poate cauza hepatita fătului în ultimele luni ale gravității atât în caz de hepatită a mamei în timpul gravității cit și în cazul cînd mama sănătoasă este purtătoare de virus cum ar fi și în observațiile noastre. În ce privește etiologia genetică este cunoscut că în ciroza congenitală familială poate fi vorba și de o eroare de metabolism innăscută cum este de exemplu deficiența de galactoză-1-fosfat-uridil transferază, sau deficiența de alfa-1-antitripsină. Unii autori au decelat infecție virotică în hepatita asociată deficienței de alfa-1-antitripsină la copil, atribuindu-i-se un rol contributiv. Factorul imunologic: raritatea hepatitelor neonatale și a cirozelor consecutive în raport cu frecvența hepatitelor icterigene la gravide și la purtătoare sănătoase a virusului hepatitei poate sugera și eventualitatea unei interacțiuni de mecanism autoimun în evoluția procesului hepatic.

Concluzii

În legătură cu observațiile noastre credem că agentul infecțios, probabil un virus vehiculat de sângele mamei are proprietăți citopatice hepatotrope suficiente pentru a produce leziunile hepatice grave la făt în tim-

pul gravidității, eventual condiționat și de o eroare metabolică nedecelată. Presupunem iminența riscului fetal în graviditățile următoare, ridicându-se astfel problema grea a sfatului genetic.

Sosit la redacție: 19 mai 1975.
