

Catedra de anatomie, patologică (Cond.: Conf. Gyergyay Ferenc, candidat în științele medicale) și Clinica de boli contagioase (Cond.: Prof. Kelemen László)  
ale I.M.F. Tg. Mureș

## CERCETĂRI COMPARATIVE HISTOLOGICE CU PRIVIRE LA HEPATITELE CRONICE INFECȚIOASE ȘI BILIARE

*Gyergyay Ferenc, Vincze Lajos, Kasza László*

În diagnosticul afecțiunilor hepato-biliare, una dintre cele mai mari greutăți o constituie diferențierea icterelor provocate de hepatite cronice trenante, față de icterele cauzate de obstrucția căilor biliare. Delimitarea acestor ictere de origine diferită are importanță mai ales din punct de vedere terapeutic: în caz de obstrucție mecanică, se impune intervenția chirurgicală, în timp ce, în cazul unei hepatite, intervenția ar constitui un pericol nedorit, avînd un efect nociv asupra ficatului lezat.

Avînd în vedere frecvența mare a acestor procese patologice, s-a urmărit stabilirea cît mai precisă a diagnosticului. Metodele de laborator

extrem de multiple și variate n-au dus la un rezultat mulțumitor. Nici popularitatea mare a probelor funcționale hepatice n-au înlesnit diagnosticul bolilor hepatice (11), iar *Lichtman*, bazându-se pe rezultatele fiziopatologiei ficatului, nici nu admite posibilitatea elaborării unei metode corespunzătoare din toate punctele de vedere. (10).

În această privință, sînt importante cercetările lui *Kasza, Bukaresti* și colab. (2, 3, 9). Începînd din anul 1955, acești autori au dezbătut în publicații repetate problema valorii polarografiei în diagnosticul diferențial al icterelor hepatocelulare și mecanice. După cercetările lor, curba polarografică scade în hepatite, iar în icterele mecanice crește considerabil. La o parte a cazurilor s-a efectuat și puncția hepatică, dar rezultatele nu au fost întotdeauna concludente.

Diferențele constatate la examenul histopatologic ne-au îndemnat ca revizuirea materialului nostru, să căutam acele semne pe baza cărora se pot delimita hepatitele cu etiologie infecțioasă de cele mecanice.

În acest scop am examinat materialul de biopsii și puncții hepatice trimis de Clinica de boli contagioase, între anii 1954 și 1957. Pentru comparație, am cercetat și materialul Catedrei de anatomie patologică trimis în mare parte de către Clinica medicală nr. 1. (prof. *Dóczy Pál*, doctor în științele medicale) aproximativ 350 de puncții hepatice și biopsii. Acest material a fost prelucrat parțial în mai multe comunicări precedente (5—8).

Materialul de cercetat a fost cules din puncții hepatice, biopsii executate în cadrul intervențiilor chirurgicale, dar am folosit și materialul nostru autopsic. Fragmentele au fost fixate în formol 1:10 sau în alte cazuri, în amestecul Dubosq-Brazil. După includere în parafină, preparatele au fost colorate cu hematoxilîn-eosină, prin metoda lui Van Gieson, cu impregnația lui Gömöri, cu acid periodic-leucofuchsină după Bauer și colorație Nicolau-Mann.

Rezultatele examenilor histopatologice le prezentăm în tabelul Nr. I. Aici au fost trecute dintre cazurile cu stază biliară numai acelea al căror diagnostic precis a fost confirmat prin operație, prin evoluția ulterioară a bolii sau prin autopsie. Examinările de polarografie au fost executate de *Bukaresti* cu ajutorul metodei amănunțit descrise în lucrarea citată (2).

Tabloul histopatologic al hepatitelor infecțioase cronice a fost prezentat în cadrul unei monografii, fapt pentru care în prezenta lucrare nu-l tratăm în mod amănunțit (8).

După cum reiese din tabel, materialul nostru cuprinde mai ales cazurile cronicizate, la care s-a pus în primul rînd necesitatea diagnosticului diferențial. Datorită faptului că tabelul este alcătuit pe baza unor cazuri selecționate, el nu poate fi folosit ca material statistic.

În toate cele 14 cazuri structura histologică a ficatului s-a păstrat. Cazurile de ciroză biliară tipice n-au fost luate în considerare, deoarece nu prezintă o problemă de diagnostic diferențial. Spațiile periportale au uneori o întindere normală (5 cazuri); altele, mai mult sau mai puțin lărgită. Proliferarea țesutului conjunctiv este de o întindere mai mare numai în două cazuri, fără să aibă însă caracter de ciroză. În mai multe cazuri, am observat că fibrele conjunctive sînt situate circular, în jurul

Nr. csi.	Nr. prot. vîrsta sex	Diagnostic	Incep. icteru ui
1	317/54 T. I. 35 m.	Cc. cap. pancr. metastaze hepajice	7 săpt.
2	297/55 F. S. 58 m.	Cc. pancreatis	6 săpt.
3	543/55 K. I. 39 m.	Cc. hepatis	2 luni
4	20.136 G. D. 56 m.	Echinococcus hepatis	2 luni
5	21.096 N. K. 48 m.	Adesiuni hepatită cronic.	—
6	21.968 V. S. 46 m.	Tu. pancreatis	5 luni
7	23.952 T. I. f.	Cholecolithiasis	? săpt.
8	23.431 D. J. 64 m.	Icterus mechanic	2 luni
9	24.469 D. M. f.	Cholecolithiasis	—
10	24.778 D. L. 64 f.	Icterus mechanic	—
11	25.875 K. I. 39 m.	Cc. hepatis	—
12	26.614 I. S. 37. m.	Cholecolithiasis	4 săpt.
13	30.905 F. I. 50 f.	Cholecystopath.	—
14	32.414 G. F. 73 m.	Tu. papillae Vateri	6 luni

Tabelul Nr. 1

Polarografie	Spații peripor-tale	Inf. cel.	Căi biliare	Celule hep.	Pigmenți	Cilindri biliari
60 mm	—	limf. min.	căi dil.	necr. centr.	centr. + + +	centr. + + +
56 mm	—	„	prol.	necr.	c. + + +	c. + + +
54 mm	—	„	„	necr.	centr. + + + perif. + + +	centr. + + + perif. + + +
78 mm	—	—	—	aniso-cariosă	c. + +	—
26 mm	—	gran. med.	prol.	distrof. min.	c. + + + p. + + +	c. +
39 mm	++	gran. min.	dilat.	distrof.	c. + + + p. + + +	c. + + + p. + + +
63 mm	++ hialin	gran. mig.	—	distrof.	—	—
62 mm	+	limf. min.	prol.	distrof.	c. + + + p. + + +	c. + + + p. + + +
52 mm	—	—	dilat.	distrof.	c. +	—
46 mm	++	limf. med.	—	distrof.	c. + + +	c. + + +
54 mm	++	limf. med.	—	grăsim. centr.	c. + + + p. +	c. + + +
46 mm	+++ hialin	limf. folic.	dilat.	grăsim.	c. + + + p. +	c. + + + p. +
	+	limf. in foc	—	distrof.	c. + +	—
56 mm	+++	„	dilat.	distrof. med	c. + + +	c. + + +
23 mm			prol.		p. + + +	p. + + +

dura 1/2 an



Fig. nr. 1.  
Hepatită biliară. Necroză în centrul lobului. În celulele din vecinătate, pigmenți biliari, în capilarele biliare trombi biliari H. E. oc. 15 x, obi. 10 x.



Fig. nr. 2.  
Hepatită epidemică. Pigmenți și trombi biliari situați în partea centrală a lobului. H. E. oc. 15 x, obi. 45 x.



Fig. nr. 3.  
Hepatită biliară. Cilindri biliari în căile biliare dilatate din regiunea periportală. H. E. oc. 15 x, obi. 45 x.



Fig. nr. 4.  
Hepatită biliară. Infiltrație de celule limfocitare în regiunea periportală, cu o delimitare clară spre parenchim. V. porta tumefiată. Infecția prezintă un tablou similar celei din hepatită. H. E. oc. 15 x, obi. lox.

formațiilor portale. În țesutul conjunctiv, numeroși nuclei de fibroblaști. În spațiile periportale se observă de obicei infiltrație limfocitară, iar într-un singur caz, formare de centru germinativ. În 3 cazuri, infiltrația a avut un caracter granulocitar difuz. Infiltrația inflamatorie însă n-a atins în nici un caz gradul observat în hepatitele virotice. În vasele hepatice n-am constatat nici o leziune mai importantă.

Am constatat dilatația canalelor biliare mari într-un singur caz, iar a celor mai mici, interlobulare, în 4 cazuri. Într-un singur caz aceste cai biliare au fost umplute de cilindri biliari, într-un alt caz am observat prezența celulelor descvamate. În jumătate a cazurilor am observat o proliferare a căilor biliare, în forma mai evidentă numai în 2 cazuri.

În parenchimul hepatic am constatat doar leziuni minime: distrofie granularo-vacuolară, și în 2 cazuri depunere de grăsimi. În două cazuri am observat necroze centrale și în mai multe cazuri, ca o consecință a necrozei, formarea unei scleroze centrale. Am constatat proliferarea celulelor Kupffer cu depunere de pigmenți.

Cu excepția unui caz (cazul 7) la toate celelalte am găsit o cantitate importantă de pigmenți. În toate cazurile am pus în evidență pigmenți în centrul lobulilor, iar în jumătatea cazurilor și periferic. În zece cazuri, am găsit cilindri în capilarele biliare, în 4 cazuri numai central, în restul cazurilor și periferic. În zona intermediară nici celulele hepatice, nici capilarele biliare nu conțin pigmenți. În patru cazuri, cilindrii biliari au fost absenți, dintre acestea în două a fost o depunere de pigmenți intracelulari, ceea ce, luând în considerare semnele de inflamație și distrofia atenuată, ne atrage atenția asupra existenței unui obstacol în scurgerea bilei, iar în celelalte două cazuri cantitatea pigmentilor a fost minimă, deci aspectul histologic nu ne-a permis să ne gândim la o obstrucție biliară.

După concepția actuală, cauza icterelor poate fi de două feluri: 1. accentuarea descompunerii hemoglobinei (icter prehepatic). 2. scurgerea bilei este împiedicată (icter biliar), indiferent dacă obstrucția s-a produs în căile intra- sau extrahepatice, sau chiar în capilarele biliare. Deci, această categorie include în sine și icterul hepatocelular.

Staza biliară și inflamația căilor biliare de obicei se întîlnesc concomitent. Face excepție numai obstrucția congenitală a canalelor biliare, fiindcă în acest caz suprainfecția nu este posibilă. Din aceste fapte rezultă că alterațiile survenite în staza biliară sînt consecințe ale colostazei și colangitelor.

Procesele inflamatorii, distrofice și de regenerare sînt secundare. În icterele cauzate de infecțiile hepatice, procesele inflamatorii sînt evidente, colostaza fiind secundară. Deci, inflamația și staza biliară se dezvoltă simultan, ceea ce face dificilă precizarea care dintre aceste două e primară.

În diagnosticul histologic al hepatitelor biliare are o mare importanță distribuția pigmentilor biliari. Primul semn al stazei biliare este apariția pigmentilor în citoplasma celulelor hepatice situate centrolobular. Acest fenomen se observă deseori și în hepatita epidemică, indiferent că aceasta se dezvoltă cu sau fără icter. Mai târziu, pigmenții apar și în celulele situate periferic. De obicei în zona intermediară nu găsim

pigmenți. Capilarele biliare se dilată și apar în ele așa-numiții cilindri biliari. Aceasta se observă la început în centrul, apoi la periferia lobulilor.

Sporirea considerabilă a pigmentilor este cauza culorii verzui pe care o observăm la intervențiile chirurgicale, la laparoscopia și la autopsii. Dar trebuie să amintim că această culoare verzuie lipsește în unele cazuri ale icterelor colostatice. Fixarea în formol, prin procese de reducere și prin decolorarea hemoglobinei, accentuează culoarea verzuie. Se formează acest ficat verzui și în hepatitele infecțioase, cind capilarele biliare sînt obturate de cilindri biliari sau de trombi albuminoizi.

Aici dorim să menționăm concepția lui *Pavel* (12), după care pigmentii biliari sînt excretați direct în capilarele biliare de celulele Kupffer, unde se concentrează în urma acțiunii de resorbție a celulelor hepatice.

Numai la o anumită capacitate de concentrare a celulelor hepatice se formează cilindri biliari. După această concepție, în ficatul grav lezată nu apar cilindri biliari.

În cazuri de obstrucție, caile extra- și intrahepatice pot fi dilatate într-o măsură considerabilă. Interesant că acest lucru nu se referă la căile mai mici. În materialul nostru numai în timpul am găsit dilatarea căilor biliare interlobulare și numai într-un singur caz formarea cilindrilor la acest nivel. Într-o parte a materialului am observat proliferarea căilor biliare. Comparînd-o cu hepatitele infecțioase în cazuri de stază biliară, această proliferare apare mai precoce. Am constatat acest fenomen în hepatitele cronice progresive și, în mod firesc, în ciroze.

Starea parenchimului hepatic este variată, dar în majoritatea cazurilor am observat numai manifestări de distrofii ușoare (degenerescența vacuolară, granulară și depunere de grăsimi). În mod constant am remarcat inegalitatea nucleilor, un fenomen găsit la cele mai diferite leziuni ale ficatului. Atît în colostază cît și în hepatite deseori se constată necroza centrală a lobulilor. Se pare că această regiune este cea mai sensibilă la diferite noxe. Corespunzător necrozei, dispar celulele hepatice, dar sistemul de rețea reticulară se păstrează, ceea ce duce la colapsul fibrelor reticulare și la scleroză. În jurul necrozei, ca semne de regenerare, am găsit celule multinucleate, hiperchromatizate.

În sistemul vascular al ficatului n-am constatat schimbări remarcabile. Celulele Kupffer ne arată o proliferare și în fiecare caz, conțin pigmenți biliari.

Ca o urmare a stazei biliare, pigmentii și acizii biliari se resorb în substanța hepatică. Acest fapt și inflamația aproape obligatorie la o stază trenantă, provoacă o proliferare a țesutului conjunctiv. De obicei am găsit scleroză fibrilară și scleroză centrală. O proliferare mai accentuată se formează în jurul formațiilor portale, găsind în acest teritoriu nucleii corespunzînd fibroblastilor. Deci țesutul conjunctiv n-are un caracter hialinos ca în hepatitele cronice atenuate și în sclerozele reziduale. Această structură înseamnă o anumită activitate. Proliferația periportală cuprinde concentric formațiile portale, fiind bine delimitate față de parenchimul hepatic. Deci extinderea țesutului conjunctiv nu este septală sau semiseptală ca în hepatitele cu fibroză sau ciroze (ciroza anulară). Această modalitate a proliferării țesutului conjunctiv se explică prin iri-

larea permanenta a acestuia de către staza biliară. Evoluția formelor cronice ale hepatitelor infecțioase este de obicei periodică, creînd posibilitatea hialinizării țesutului conjunctiv. Delimitarea netă a țesutului conjunctiv față de parenchim este caracteristică la toate hepatitele cronice nu chiar active.

În hepatitele biliare am găsit o infiltrație variabilă a spațiilor periportale. Infiltrația este în focare, dar nu este mai densa nici în jurul vaselor, nici în jurul cailor biliare. Infiltrația este mai mult limfocitară, formînd uneori și centri germinativi. Infiltrația nu pătrunde în parenchim. În unele cazuri, infiltrația este granulocitară și mai difuză.

Pe baza celor tratate, putem constata că ficatul reacționează în mod asemănător față de diferitele noxe, fie virotice, toxice sau stază biliară. Diferențele sînt numai cantitative. Aceste diferențe totuși ne ajută la stabilirea diagnosticului precis.

Toți acești factori nocivi dăunează atît parenchimului cit și mezenchimului hepatic. Corespunzător acestui fapt staza biliară este urmată de procese inflamatorii. Astfel e motivat să vorbim despre hepatite biliare (13). În evoluția cirozei biliare joacă un rol mai însemnat inflamația decît stazailiară. Deci atît ciroza posthepatitică cit și ceailiară sînt rezultatul evoluției specifice a inflamației.

În diagnosticul diferențial semnul cel mai sigur — pe lîngă celelalte semne caracteristice — este disproporția între procesele inflamatorii, distrofice și acumularea de pigmenți biliari. În hepatitele infecțioase acute și cronice, cantitatea și localizarea pigmentilor sînt proporționale cu procesele inflamatorii și distrofice. În hepatitele colostatice găsim mai mulți pigmenți de cit ar fi de așteptat în inflamația și distrofia ușoară. Nici acest semn nu este constant. Din 14 cazuri, în 4 aspectul histologic nu a fost caracteristic, într-un caz pigmenții chiar au lipsit, prezentînd tabloul histologic al stării posthepatitice.

În concluzie, tabloul histologic, în majoritatea cazurilor, — dar nu întotdeauna — dă posibilitatea de a diferenția hepatitele infecțioase de cele colostatice. Cantitatea însemnată a pigmentilor biliari și a cilindrilor, alături de procese inflamatorii și distrofice ușoare indică o stazăiliară.

*Sosită la redacție: la 15 iunie 1957.*

#### *Bibliografie:*

1. *Borbola J.*: A májbiopszia adatainak klinikai értékelése. *Orvosi Hetilap* 94, 992, 36/1953; 2. *Bukaresti L., Kasza L., Zillmann V., D. Gross K., Kovács E., Csiki I., Gagy E.*: Cercetări polarografice în hepatita epidemică, *Revista Medicală* 2,15 2/1956; 3. *Bukaresti L., Kasza L., Mody J.*: Metodele biochimice în diagnosticul hepatitei epidemice. *Lucrările Conferinței de hepatită epidemică*, Tg. Mureș 1957, 85; 4. *Creutzfeldt W., Kühn A.*: Zur biopsischen Diagnose des Verschlussikterus und zur Leberpunktion bei Gallenwegserkrankungen *Dtsch. Med. Wschr.* 79, 1817, 49/1954; 5. *Hermann J., Gyergyay F., Elekes M.*: Rolul hepatitelor epidemice în etiopatogenia cirozei. *Rev. Med.* 1, 99, 1—2/1955; 6. *Hermann J., Gyergyay F., Hirsch A., Róna L.*: Studii comparative clinice și histopatologice privind hepatitele cronice. *Rev. Med.* 1, 39, 3/1955; 7. *Hermann J., Gyergyay F., Róna L., Hirsch A., Végh A., Elekes M.*: Osszehasonlító klinikai-körbonctani vizsgálatok heveny hepatitisben. *OTT. Mvhely*, 1953, XI, 18; 8. *Hermann J., Gyergyay F., Hirsch A., Róna L.*: Az idült hepatitis. *Editura Medicală*, (București) 1957; 9. *Kasza L., Bukaresti L., Hadnagy Cs.*: Valoarea polarografiei în diagnosticul diferențial al icterelor hepatocelulare și mecanice. *Lucrările Conferinței de hepatită epidemică* Tg. Mureș 1957, 90; 10. *Lichtman S. S.*: Diseases of the liver etc.



Kingston, London 1953; 11. *Lipp W. F., Lenzner A. R., Aaron A. H.*: The accuracy of diagnosis of jaundice. JAMA 137, 236, 3/1948; 12. *Pavel I., Velciu V.*: Histofiziologia pigmentilor și trombilor biliari etc. Bul. Științ. Secț. Șt. Med. 3, 105, 1/1951; 13. *Popper H., Franklin M.*: Diagnosis of hepatitis by histologic and functional laboratory methods. JAMA 137, 230, 3/1948; 14. *Ulbrich J., Wildhirt E.*: Felhldiagnosen bei der Laparoscopie und der Leberpunction Dtsch. Med. Wschr. 80, 1039. 27—28/1955.

## СПРАВИТЕЛЬНОЕ ГИСТОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ХРОНИЧЕСКИХ ИНФЕКЦИОННЫХ И МЕХАНИЧЕСКИХ ГЕПАТИТОВ

Ф. Дерляи, Л. Винце, Л. Каса

Авторы проанализировали гистологические признаки механических желтух в связи с 14 случаями, отмеченными при гистологическом исследовании печени в приблизительно 350 случаях. В рассматриваемых случаях диагноз подтвердился хирургическим вмешательством, клиническим развитием болезни или вскрытием.

Вследствие стаза появляются внутриклеточные пигменты и цилиндры, вначале в центре, а впоследствии на периферии долек. Можно наблюдать расширение и пролиферацию желчных путей. Регрессивные и прогрессивные изменения паренхимы незначительны, за исключением центрального некроза и последующего склероза. Признаком обязательного воспаления является одновременное появление лимфоцитарной очаговой инфильтрации или реже диффузной гранулоцитарной инфильтрации. Перипортальная соединительная ткань размножается и обычно окаймляет портальные образования.

Все эти явления могут быть отмечены и при инфекционных гепатитах. Все же, при механическом гепатите количество пигментов пропорционально больше, чем это могло бы быть объяснено степенью поражения паренхимы. В 4 случаях из рассматриваемых 14 гистологическая картина не являлась характерной для механического гепатита. Печень аналогично реагирует при различных отрицательных воздействиях чем объясняется то, что в некоторых случаях гистопатологическое исследование не дает точных результатов.

## RECHERCHES HISTOLOGIQUES COMPARATIVES SUR LES HEPATITES CHRONIQUES INFECTIEUSES ET BILIAIRES

F. Gyergyay, L. Vincze, L. Kasza.

Les auteurs ont analysé les lésions histologiques rencontrées dans les icteres mécaniques, à propos de 14 cas recueillis sur 350 cas examinés. Dans ces cas le diagnostic a été confirmé par l'intervention chirurgicale, par l'évolution clinique de la maladie ou par l'autopsie.

Les pigments intra-cellulaires et les cylindres apparaissent, résultant de la stase, d'abord au centre, ensuite à la périphérie des lobules. On peut observer la dilatation et la prolifération des voies biliaires. Les altérations régressives et progressives du parenchyme sont faibles, à l'exception de la nécrose centrale et de la sclérose consecutive. Signal de l'inflammation inévitable apparaît, l'infiltration lymphocytaire en foyer ou plus rarement granulocytaire diffuse. Le tissu conjonctif périportal qui prolifère évite d'habitude les formations portales.

Tous ces phénomènes peuvent être constatés aussi dans les hépatites infectieuses. Toutefois, dans les hépatites biliaires, la quantité des pigments est proportionnellement plus importante que ne pourrait expliquer le degré des lésions du parenchyme. Dans 4 cas sur 14, le tableau histologique de l'hépatite biliaire n'est pas caractéristique. Le foie a une réaction similaire devant des causes nocives différentes, ce que pourrait expliquer le fait que dans certains cas, l'examen histologique ne donne pas des résultats précis.