

Clinica de boli contagioase și Medicina nucleară a I.M.F. din Cluj  
(cond.: prof. I. Gavrilă)

## PROBA FUNCȚIONALĂ HEPATICĂ CU METIONINA S-35 ÎN HEPATITA EPIDEMICĂ

*M. Gidaly, I. Onesciuc, I. Gavrilă, T. Holan, I. Szantay, M. Fărcășanu*

Dificultățile diagnosticului clinic și de laborator întâmpinate în hepatita epidemică au determinat pe mulți cercetători să experimenteze metode noi, mai fidele în vederea obținerii unor date cât mai exacte asupra diferitelor funcții hepatice, cu atât mai mult cu cât diagnosticul etiologic rămâne practic nerezolvat pînă în prezent.

Multitudinea probelor de laborator a adus importante contribuții, fără a rezolva nici diagnosticul etiologic și nici date suficiente de concludență, specifice, care să reflecte exact starea diferitelor funcții hepatice. Un aport însemnat l-au adus probele enzimatic, dar nici acestea nu sînt absolut caracteristice pentru leziunile hepatice. De asemenea, este foarte valoros „clearance-ul” hepatic cu B.S.P., dar acesta nu este adecvat pentru perioada acută, icterică a hepatitei epidemice.

Multiplele probe de disproteinemie, cu toată valoarea lor incontestabilă, nu sînt decît probe hepatice indirecte.

Examinările histochemice, histoenzimatic, obținute prin biopsunție sînt foarte laborioase și nu fără riscuri.

Cunoscut fiind rolul metioninei în metabolismul enzimatic al ficatului, colectivul *Holan, Szantay, Fărcășanu* de la secția de medicină nucleară din Cluj, au elaborat o metodă relativ simplă, fidelă și inofensivă de „clearance” hepatic, folosind metionina marcată cu izotopul S—35 și urmărind timpul de înjumătățire a metioninei din singele bolnavilor.

Metoda și primele rezultate obținute pe cîteva cazuri de hepatită epidemică în colaborare cu colectivul nostru, au fost prezentate la Simpozionul de radioizotopi Cluj, 1962.

În lucrarea de față prezentăm rezultatele cercetărilor noastre pe un număr de 46 hepatite epidemice internate în Clinica de boli infecțioase din Cluj în anii 1962—1963.

Scopul lucrării este de a stabili valoarea, sensibilitatea și dinamica acestei probe.

Este cunoscut faptul că metabolismul metioninei are loc la nivelul ficatului, proba este o reflectare directă a stării funcționale a ficatului, excludîndu-se la maximum cauzele extrahepatice, care pot fi surse de erori în marea majoritate a probelor hepatice curente.

*Metode.* Se injectează „à jeun”, intravenos, doza de 2 microcurie/kg corp de metionină S—35, în soluție de ser fiziologic steril. La interval de 10, 25 și 50 minute s-a recoltat din vena brațului opus 2 ml singe pe substanță anticoagulantă. Radioactivitatea probelor de singe a fost măsurată cu contor<sup>9</sup> G.M. cu fereastră terminală de grosime 1,22 mg/cm<sup>2</sup> timp de 10 minute. Valorile obținute au fost reprezentate pe curbe semilogaritmice, obținînd pe ordonată impulsurile pe minut și pe abscisă timpul de înjumătățire în minute.

La 46 bolnavi am făcut o singură determinare, în perioada de stare a bolii, iar la 24 bolnavi am repetat proba în convalescență la 3—4 săptămîni după prima.

Metoda, tehnica, calculul și reprezentarea grafică a celei de a 2-a probe a fost identică cu cea din prima determinare, scăzînd radioactivitatea de fond, restantă de la prima probă (7—20 impulsuri/minut pe 0,1 ml singe).

Am mai repetat o determinare la 3 bolnavi cu tendință de cronicizare, după aproximativ 6 luni de la ieșirea din spital.

Tuturor bolnavilor le-am executat probele funcționale curente: B.R.E., reacția Tymol, transaminazele etc. Toți bolnavii au fost urmăriți 6 luni prin dispensarizare. Menționăm că metoda este absolut inofensivă, intensitatea și gradul iradierii cu radiații fiind foarte slabă (0—0,35 Me V), deci a cincea parte din cea absorbită cu ocazia unei simple radioscopii toracice.

Valoarea normală a timpului de înjumătățire a metioninei S—35 (T/2) este în medie de 24,4 maximum de valori normale fiind în jurul a 32', derivația standard 4,83, eroare medie standard  $\pm 1,06$ .

*Materialul de bolnavi:* 46 cazuri de hepatită epidemică, adulți între 20—72 ani, dintre care la 24 am făcut 2 determinări, dintre acești 24 bolnavi, 14 au avut forme medii, 10 forme grave sau prelungite.

## Rezultate și discuții

În perioada de stare, proba executată la 46 bolnavi a arătat valori patologice la 100% din cazuri, T/2 variind între 35—174' cu o medie de 71' și  $\pm$  delta 22,5. Durata timpului de înjumătățire în perioada de stare nu a fost în funcție de gravitatea bolii. Astfel se prezintă situația în urmărirea dinamicii probei și în perioada de convalescență. Urmărind rezultatul global al probei la cele 24 cazuri cu 2 determinări, vom găsi rezultatele reprezentate în figura 1, de unde reiese o medie de  $71' \pm$  delta 22,5 în perioada de stare, și o reducere considerabilă a mediei la  $38' \pm$  delta 14 în convalescență.

Analizând caz cu caz dinamica probei, conform rezultatelor obținute vom găsi 2 categorii de cazuri:

O primă categorie (vezi tabelul I) de 13 cazuri, cu reducere la valori normale, sau foarte apropiate, o medie de  $69' \pm$  delta 23 a primei probe și o medie de  $25' \pm$  delta 3,6 la a doua probă. Toate aceste cazuri au fost cu evoluție favorabilă atât în clinică, cât și la controlul ulterior, 10 forme medii și 3 forme prelungite, dar cu o bună tendință de vindecare.

La grupa a doua (vezi tabelul II) găsim 11 cazuri, cu o medie a T/2 I de  $102' \pm$  delta 28, iar la a doua determinare o medie de 59' cu  $\pm$  delta 11. Din acest grup fac parte 10 cazuri cu evoluție severă sau prelungită, cu sechele posthepatice, constatate și la controalele ulterioare (hepatomegalii pronunțate și ferme, alterarea Tymolului, transaminazei și a altor probe).

Totuși și la aceste cazuri T/2 II a fost mult scăzut față de prima determinare, la 6 dintre ei fiind de peste 100%.

Pentru exemplificarea unor cazuri din cele 2 categorii, prezentăm din prima categorie figura 2, din care vedem o bună normalizare a T/2, iar figura 3 reprezentând o reducere fără atingerea valorilor normale. Din prima categorie fac parte bolnavi cu forme obișnuite, din a doua bolnavi cu tendință de prelungire, sechele sau cronicizare.

Am mai executat la 3 dintre bolnavii noștri cu tendință la cronicizare, repetarea probei la 6 luni. Toți au avut T/2 ridicat (38, 56, 65 minute).

Din cele expuse reiese o sensibilitate deosebită a probei și valoarea prognostică neîndoielnică în oglindirea evoluției bolii.

Pentru o și mai bună evaluare a sensibilității și a dinamicii acestei metode, am făcut o corelație între aceasta și testul cu Tymol, precum și a transaminazei glutamino-piruvice, socotite ca teste sensibile.

Testul Tymol l-am executat la scara fotometrică (normal 28 u), iar transaminaza cu metoda scării reduse (normal 12 u).

Tabelul III reprezintă rezultatele globale, pe 24 cazuri, reieșind o mai mare sensibilitate dinamică a probei cu metionină, cu o mai mare tendință de revenire la normal, un grad mult mai mic de dispersare a valorilor decât tymolul și transaminaza. Din tabel reiese că în timp ce proba cu metionină se normalizează la 13 cazuri din total, STCP doar la 5, timolul în 5 cazuri.

Și mai evident reiese acest fapt din tabelele IV și V unde reprezentarea grafică reflectă comportarea paralelă a celor 3 probe în cele 2 subgrupe, reieșind net o mai sensibilă dinamică a probei S—35 decât a celorlalte două.

Desigur că tendința de normalizare mai evidentă a probei cu metionină S—35 nu înseamnă că ea reflectă o vindecare totală a leziunilor hepatice, fiind cunoscut faptul că multe din funcțiunile hepatice rămân mult timp alterate, după cum reiese din persistența mai îndelungată a unor probe cu valori patologice precum și din observațiile clinice. În același timp însă, nu poate fi nesocotit faptul că persistența unor valori crescute a altor probe pot fi datorite și unor factori extrahepatici.

Tabelul nr. 1.

Tabel comparativ cu valorile T/2, Tymol și S.T.G.P.  
Bolnavi cu normalizarea T/2 II (13 cazuri)

	Bolnavul	T/2 I.Δ	T/2 II.Δ	Ty I.Δ	Ty II.Δ	GP I.Δ	GP II.Δ
1.	R. E.	103 34	20 5	55 0	50 14	46 2	9 28
2.	T. B.	55 14	27 2	62 7	70 16	53 9	40 3
3.	F. M.	43 26	31 6	53 2	50 14	60 16	44 7
4.	F. I.	42 27	22 3	71 16	42 6	30 14	50 13
5.	R. E.	50 19	31 6	25 30	25 11	17 27	9 28
6.	S. V.	74 5	23 2	75 20	36 0	55 11	25 12
7.	S. I.	84 15	23 2				
8.	F. S.	113 44	24 1	45 10	45 9	60 16	34 3
9.	K. I.	44 25	25 0	41 9	28 8	30 14	50 13
10.	A. I.	40 29	18 7	31 19	31 5	46 2	7 30
11.	M. I.	122 53	29 5	96 41	71 35	44 0	45 8
12.	B. C.	67 2	26 1	40 10	20 16	46 2	42 5
13.	I. B.	65 4	32 7	11 44	10 26	36 8	6 31
	Media	69±23	25±3,6	55±18	36±13	44±10	37±18

Tabelul nr. 2.

Tabel comparativ cu valorile T/2, Tymol și S.T.G.P.  
Bolnavi fără normalizarea T/2 II (11 cazuri)

	Bolnavul	T/2 I.Δ	T/2 II.Δ	Ty I.Δ	Ty II.Δ	GP I.Δ	GP II.Δ
1.	N. S.	90 12	44 10	29 24	25 13	40 5	19 7
2.	H. E.	156 44	77 23	72 19	65 27	40 5	—
3.	V. E.	77 25	62 8	37 16	30 8	41 4	—
4.	P. A.	128 26	53 1	80 17	68 30	50 5	28 2
5.	M. A.	85 17	53 1	75 22	60 22	55 10	50 24
6.	B. V.	65 38	57 5	60 7	45 7	60 15	12 14
7.	M. A.	77 35	42 18	48 15	20 18	55 10	6 20
8.	C. V.	107 5	49 5	80 27	30 8	—	30 4
9.	S. F.	174 72	42 12	40 13	20 18	46 1	42 16
10.	B. I.	76 26	43 11	10 43	12 26	14 31	17 9
11.	I. F.	87 15	77 23	53 0	45 7	55 10	26 0
	Media	102±28	54±11	53±21	38±16	45±87	26±12

Val	T/2 T	T/2 F	U	Tymol T.	Tymol II	U	STGP I	STGP II
160	•		85			75		
150			80	•••		70		
140			75	•••		65		
130			70	••	▲	60	••••	
120	••		65		▲	55	••••	
110	•		60	•		50	••••	
100	•		55	•	▲	45	•••••	••••
90	••		50	••		40	••••	▲▲▲
80	••••		45		••••	35	•	
70	••••	▲▲	40	••	••••	30	••	▲▲
60	••	▲	35	•	▲	25		▲▲
50	••	▲▲	30	•	▲▲	20		▲
40	•••	▲▲▲	25	••	▲▲▲	15	•	▲
30	---	▲▲▲	20	---	---	10	---	▲
20		▲▲▲▲	15		---	5		▲▲▲
10		▲▲	10	•	▲			▲▲

Tabelul nr. III.: Valori comparative ale normalizării titrului T 2, Tymol și STGP (total 24 cazuri); --- = valori normale.

Val	T/2 T.	T/2 F	U	Tymol T.	Tymol II	U	STGP I	STGP II
160			85		•	75		
150			80			70		
140			75			65		
130			70	•	▲	60	••	
120	•		65			55	••	
110	•		60	•		50	••	•••
100	•		55	•		45	•••	▲▲
90			50	•		40	•	▲
80	•		45		▲	35	•	
70	•		40	••	▲	30	••	▲
60	••		35		▲	25		•
50	•		30	•	▲	20		
40	•••		25		▲	15	•	
30	---	▲▲▲	20	---	---	10	---	
20		▲▲▲	15			5		▲▲▲
10		▲	10	•	▲			▲▲

Tabelul nr. IV.: Valori comparative ale normalizării titrului T 2, Tymol și STGP (grupa I, cu normalizarea T 2).

mi auk	T/2 I-a	T/2 B	U 1000	Tymol I.	tymol E.	U 1000 T.C.P.	STG.P.I.	STC.P.I.
200			85			75		
150	°		80	•••		70		
140			75	•		65		
130			70	•		60	•	
120	•		65		▲	55	•••	
110			60	•	▲	50	•••	
100	•		55		▲	45	•••	▲
90	•		50	•		40	•••	▲
80	•••		45	•	▲▲▲	35	•••	
70	•••	▲▲	40	•		30		▲▲
60	•	▲	35	•		25		▲▲
50		▲▲▲	30		▲▲▲	20		
40		▲▲▲	25	•	▲	15		▲
30	---	▲▲▲	20		▲▲	10	•	▲
20			15			5		▲
10			10		▲			

Tabelul nr. V.: Valori comparative ale normalizării titrului T 2, Tymol și STGP (grupa II. fără normalizarea T 2).

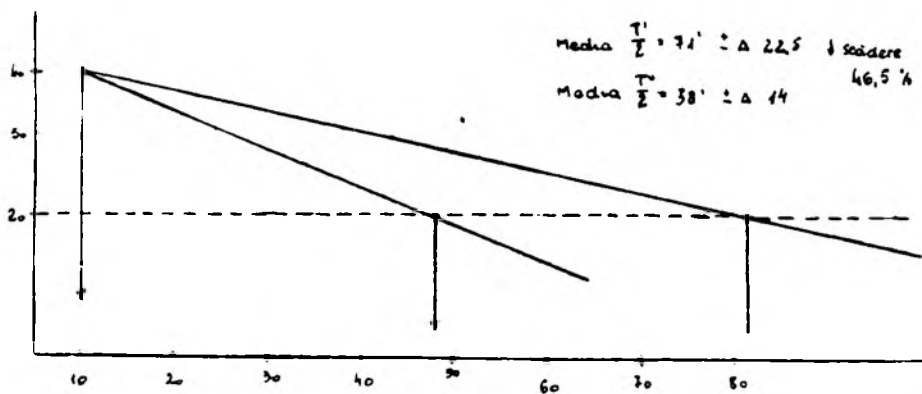


Fig. nr. 1.

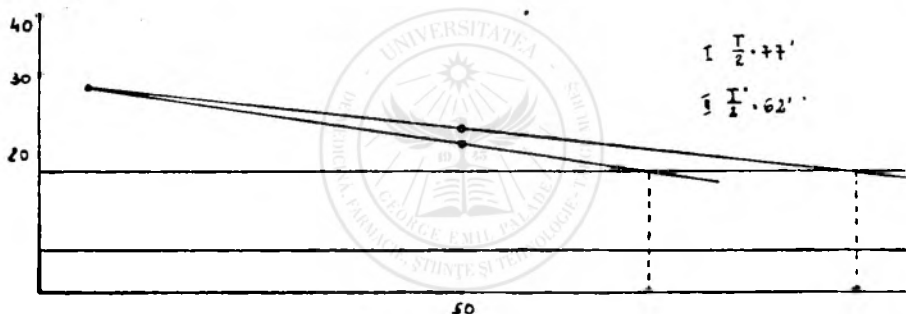


Fig. nr. 2.

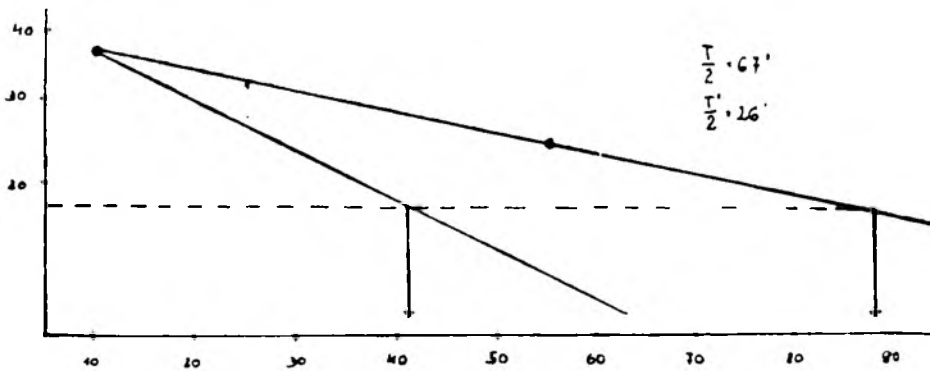


Fig. nr. 3.

Poate fi probabilă și ipoteza că ritmul de restabilire a funcțiilor hepatice fiind diferit, testul să reflecte o mai rapidă restabilire a funcțiilor metabolice în care sînt folosiți radicalii SH ai metioninei și că gradul și ritmul de restabilire a acestor funcțiuni să fie un indiciu prețios asupra evoluției hepatitei epidemice.

Este incontestabil faptul, că din observațiile noastre reiese o sensibilitate remarcabilă a probei în perioada de stare, ea fiind de valori patologice în 100% din cazuri.

Curba dinamică a probei reflectă în mai mare măsură decît celelalte probe uzuale, tendința generală a evoluției cazurilor.

În același timp, prin însăși natura ei, proba cu metionină S—35 exclude la maximum cauzele extrahepatice care pot interveni în producerea unor valori alterate a unor probe hepatice.

În concluzie, proba cu metionină marcată S—35 fără a rezolva diagnosticul etiologic al hepatitei epidemice, este o probă utilă, de încredere, care reflectă în mare măsură starea funcțională a ficatului și prezintă o bună valoare prognostică. Proba nu înlocuiește și nu scade valoarea celorlalte probe uzuale, ci completează în mod util metodele de investigație a stării funcționale a ficatului în hepatita epidemică.

*Sosit la redacție: 30 iunie 1964.*

#### *Bibliografie.*

1. HOLAN T., SZANTAY I., M. FĂRCAȘANU: *Revue Internationale d'Hépatologie* (1963), XIII, 1, 59—66; 2. GAVRILĂ I., M. GIDALY, I. ONESCIUC, SZANTAY I., FĂRCAȘANU M., KENDEFFI I.: *Simpozionul de radioizotopi, Cluj* (1962).