

Clinica de pediatrie (cond.: prof. Gy. Puskás, doctor în științe medicale)
și Prosectura Spitalului clinic (cond.: L. Schuller, medic primar) din Tg.-Mureș

CONTRIBUȚII LA PROBLEMA SUFERINȚEI HEPATICE ÎN CURSUL SINDROMULUI NEFROTIC AL COPILULUI

C. Rusnac, L. Schuller, Sevasțița Ungureanu

Problema suferinței hepatice în cursul sindromului nefrotic este puțin cunoscută și controversată. De la *Eppinger* și *Wuhrmann* (citați de *Czonczek*, 4) care puneau la baza disproteinemiei alterații hepatice și localizau boala în ficat, și pînă la interpretările patogenice de azi care stituează leziunea fun-

damentală la nivelul capilarului glomerular și exclud intervenția unui factor hepatic în geneza sindromului nefrotic. păreriile autorilor în această problemă au variat.

În fond, există sau nu există alterații hepatice în cursul sindromului nefrotic și care este legătura dintre cele două afecțiuni?

Dimitriu și Beroniade afirmă în „Nefrologie“ (5) la capitolul glomerulonefrozei lipidice, că: „Toate probele funcționale hepatice, cu excepția testelor de disproteinemie, arată valori normale“. Contrar acestei afirmații care se referă desigur la adulți, cercetări ale unor autori, care s-au ocupat îndeaproape cu această problemă, dovedesc alterarea în diferite grade aproape a tuturor funcțiilor hepatice în cursul sindromului nefrotic atât la adulți cât și la copii. Astfel *Flood și Pinelli* (citați de *Aubry*, 1) au găsit în 1950 deficiența proceselor de transmetilare hepatică. *Felici, Baccheta și Grilli* (6), au constatat în 1958 alterarea proceselor de coagulare a sîngelui. *Simonean* (11) și *Kossova* (7) au descris în 1961 inhibiția funcțiilor glicogeno-sintetice și anti-toxice, lucru dovedit în 1964 de *Olimpieva* (8) și pentru funcția protrombinosintetică. În sfîrșit, *Păunescu-Podeanu* (9) citează încă o serie de alți autori (*Gotifried*, 1947, *Johnsson*, 1950, *Cosma-Czeke-Ciurea*, 1955, *Heymann*, 1957) care au găsit ficatul afectat în sindroamele nefrotice și mai ales în nefroza lipidică.

Pe fragmente hepatice, obținute la necropsie sau intra-vitam prin puncție-biopsie, o serie de autori [*Aubry*, 1951. (1), *Cosma, Gherman și Papilian*, 1960 (3), *Careddu*, 1961 (2), *Rusescu*, 1964 (9)] au găsit alterații morfologice, constînd în steatoză, scleroză sau infiltrație rotundo-celulară.

Dat fiind că cercetările acestor autori sînt unilaterale, iar datele obținute uneori contradictorii, și pentru că problema prezintă interes deosebit pentru pediatrie, ne-am propus în lucrarea de față să facem un studiu complex al ficatului la copii cu sindrom nefrotic, studiu bazat pe utilizarea concomitentă a mai multor metode de investigație.

Material și metodă

La 10 copii cu sindrom nefrotic (tabelul nr. 1) am cercetat starea ficatului din punct de vedere clinic, biologic, histo-patologic și scintigrafic.

Rezultate

În ordinea examinărilor întreprinse, rezultatele noastre sînt următoarele:

La examenul clinic, edemele nefrotice au fost prezente în 5 cazuri, în general edeme mari, generalizate și cu ascită în 2 cazuri. Ele au fost însoțite de oligurie în diferite grade și paloare anemică la toți copii.

Din punct de vedere hepatic acuze subiective, putînd ține și de o suferință a ficatului, au fost prezente la toți cei 5 bolnavi edematoși, semnele digestive (inapetență, grețuri, uneori vărsături, balonări post-prandiale, senzație dureroasă în hipocondrul drept) fiind pe primul plan. La 3 bolnavi au existat și fenomene generale (oboseală, cefalee, insomnie). La examenul obiectiv ficatul a fost găsit mărit în toate cele 10 cazuri, depășind rebordul costal cu un lat pînă la trei laturi de deget, sensibil în 5 cazuri și cu consistență ușor mărită la 3 copii. Splenomegalia a fost prezentă în 2 cazuri. Icter nu s-a pus în evidență la niciunul, în schimb manifestări hemoragice (epistaxis, echimoze la simple traumatisme) au apărut la 5 bolnavi (toți în faza acută a bolii).

Rezultatele examinărilor de laborator (executate în laboratoarele clinicilor de pediatrie și boli infecțioase), sînt cuprinse în tabelul nr. 2. pentru urină și tabelul nr. 3 pentru sînge.

Tabelul nr. 1.

Nr. crt.	Nume	Virsta in ani	Sex	Diagnostic	Vechimea bolii in ani	Nr. pusec	Situatia in momentul exam.		Hepatita in antec.
							in puseu acut	intre pusee	
1.	L. I.	6	m	nefroza pură	3,5	3	+	-	-
2.	P. I.	7	m	nefroza pură	1,3	2	+	-	-
3.	M. C.	3	m	nefrozo-nefrită	1.1	2	+	-	-
4.	J. L.	2	m	nefrozo-nefrită	6 luni	1	+	-	-
5.	U. T.	13	m	nefrozo-nefrită	1	1	+	-	-
6.	L. O.	8	f	nefroza pură	4	3	-	+	-
7.	B. M.	5	m	nefroza pură	8 luni	1	-	+	-
8.	K. O.	8	f	nefrozo-nefrită	5	4	-	+	-
9.	K. E.	4	f	nefroza pură	2	2	-	+	-
10.	O. G.	4	m	nefrozo-nefrită	1	2	-	+	-

Tabelul nr. 2.
(urina)

Numele bolnavilor	Protei-nuria in gr ¹⁰	Addis.		Bacteriurie nr. germeni cmc	Urobilinogen
		Hem / min.	Leuc / min.		
L. I.	28	2450	250	150	crescut
P. I.	12.5	850	230	—	normal
M. C.	13.5	5560	6450	300.000	normal
J. L.	16	3465	5480	230.000	ușor crescut
U. T.	4.5	4720	5820	125.000	normal
L. O.	0.5	430	210	—	normal
B. M.	—	930	1315	500	normal
K. O.	0.3	520	820	30.000	normal
K. E.	—	610	560	—	normal
O. G.	—	1250	450	—	normal

Examenul histo-patologic al ficatului (colorație: hematoxină-eozină, van Gieson) executat pe fragmente obținute prin puncție-biopsie, a arătat că în general structura histologică a ficatului este păstrată. Celulele hepatice pe alocuri sînt tumefiate cu citoplasmă clară cu nuclee inegali, hipo- și hiperchromi, ici coio binucleate. In toate cele 10 cazuri studiate se observă în spațiul peri-portal o infiltra-



Fig. nr. 1: Ficatul. InfiltraŐie inflamatoare rotundo-celulară periportală. ColoraŐie: H.E. Oc. 10 X, Ob. 20 X.

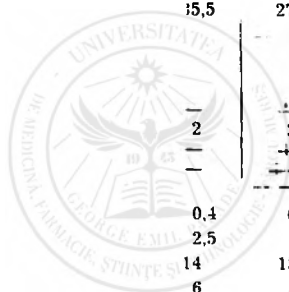


Fig. nr. 2: Ficatul. InfiltraŐie limfoplasmocitară periportală. ColoraŐie: H.E. Oc. 10 X, Ob. 40 X.



Fig. nr. 4: Hepatoscintigramă (nr. 1129 64) 10 μ C 198 Au col. i.v. Bolnavul J.L. de 2 ani. Dg. clinic: nefroză. Se vede fixarea diminuată Ői inomogenă a traserului radioactiv la nivelul ficatului.

M.	K. O.	K. E.	O. G.
2	61	70	64
2	52	60	56
7	6.2	4.4	5
8	6.5	8.5	9.2
3,6	12	10,5	8
6.9	7,7	10	12
1,80	1,65	1,86	1,70
¹ / ₁₅	⁴ / ₇	⁵ / ₉	¹³ / ₂₁
14	210	150	222
15,5	27	28	30
—	+	—	—
2	3	2	4
—	+	—	—
0,4	0,3	0,5	0,2
2,5	5	3	1,5
14	15	6	5
6	3	2	4
2,91	2,96	2,45	2,88
3	4	4	5
17"	20"	18"	18"
93	100	80	107
2'	3'	2'30"	3'
6'	5'	5'30"	5'
94	100	96	104
35	145	140	150
05	127	112	130
90	96	94	100
69	65	76	70



Tabelul nr. 3.
(singele)

Numele bolnavului	L. I.	P. I.	M. C.	J. L.	U. T.	L. O.
Proteine total în gr ¹⁰⁰	35	45	51	38	57	60
Electroforeza:						
— albumine $\frac{\%}{n}$	22,4	36,2	35	38,8	41	48
— alfa-glob. $\frac{\%}{n}$	17,4	7,5	5,4	9,5	5,7	6,5
— alfa ₂ -glob. $\frac{\%}{n}$	35	24,5	28,5	30,6	22	10
— beta-glob. $\frac{\%}{n}$	19,6	15,8	17	18,3	16,2	11,3
— gama-glob. $\frac{\%}{n}$	13,3	11	10,2	12,5	9	8,2
Raport A/G	0,30	0,62	0,57	0,54	0,77	1,49
V.S.H.	$\frac{114}{120}$	$\frac{32}{85}$	$\frac{86}{112}$	$\frac{64}{105}$	$\frac{54}{66}$	$\frac{6}{10}$
Cholesterol în mgr. $\frac{\%}{n}$	1000	537	490	656	350	248
Azot rezid.	38	27	56	30,4	58	29
Probe hep.						
Takata-Ara	++	—	—	+++	—	—
Timol (n. 1—6)	6	3	9	2	4	4
Gross	+	+	—	+	—	—
Cadmium	+	—	—	+	—	—
Bilirubinemia totală mgr. $\frac{\%}{n}$	0,8	0,5	0,3	0,7	0,4	0,6
Fosfataza alc. u. Bod.	15	10	4,5	15	8	6
S.G.P.T.	36	18	25	40	5	10
Aldolaza	12	6	8	10	4	5
Colinesteraza	1,6	3,10	5,06	3,67	5,09	4,32
B.S.P.	14	12	15	20	8	5
Timp protromb.	3'	32"	29"	28"	26"	22"
Index. protromb. $\frac{\%}{n}$	50	65	61	70	75	84
Timp sîngerare	6'	3'30"	4'	5'30"	3'	3'30"
Timp coagulare	8'30"	5'	6'30"	7'	5'30"	5'
Toleranța la glucide à j.						
mgr. $\frac{\%}{n}$ 30'	90	66	86	80	72	90
60'	110	75	140	94	96	130
120'	122	60	118	71	75	110
	114	55	104	70	70	85
Eliminarea ac. hipuric $\frac{\%}{n}$	34	45	57	42	50	60

ție rotundo-celulară limfocitară și fibroblastică. În două din cazuri [nr. bul.: 83.292 (fig. 1 și 2) și 83.797] această infiltrația este masivă, abundentă, iar în cazul nr. 83.292 se găsesc și în cîmpurile inter-trabeculare elemente inflamatoare rotundo-celulare, pe alocuri și cu vacuolizări citoplasmice mai ales la periferia lobului. Într-un alt caz din cele 10 studiate (nr. bul. 74.770), pe lângă modificările de mai sus s-au pus în evidență în spațiul periportal și semne de fibroză incipientă.

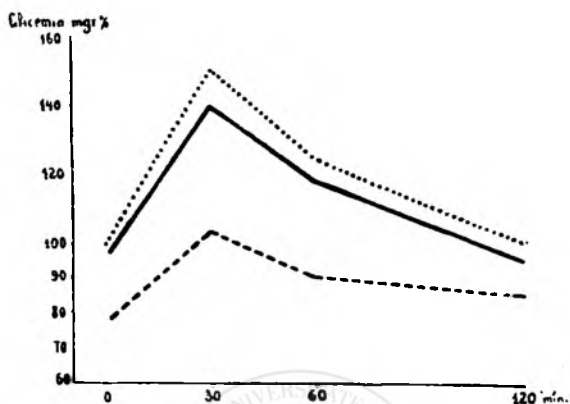


Fig. nr. 3.: Curbele medii ale glicemiei după încărcarea cu glucoză per os, la copii cu sindrom nefrotic în puseu acut (5 cazuri — linia întreruptă) și la copii între pusee (5 cazuri — linia continuă). Normal — linia punctată.

Examenul scintigrafic al ficatului a pus în evidență în toate cazurile acute de nefroză o fixare diminuată și inomogenă a traserului radioactiv (Au 198) la nivelul parenchimului hepatic. De asemenea s-a constatat prezența hepato-megaliei în toate cazurile, iar în două cazuri a făcut posibilă și vizualizarea splinei. (Hizatoscintigramele au fost executate în laboratorul de radioizotopi al Clinicii medicale I).

Discuția rezultatelor

În baza rezultatelor de mai sus se pot face următoarele aprecieri, privind suferința hepatică la cei 10 copii cu sindrom nefrotic examinați.

Toți copiii aflați în stadiul evolutiv de boală (perioada edemelor mari) au prezentat la examenul clinic atît semne subiective (mai ales digestive) cît și obiective care ar putea ține de o suferință hepatică. La cei cu remisiune clinică și umorală, acuzele subiective nu se mai întîlnesc, persistă însă o hepato-megalie de consistență uneori crescută, dar nedureroasă. Aceasta ne face să credem că cel puțin o parte din tulburările digestive întîlnite în faza acută a nefrozei pot fi atribuite și suferinței hepatice.

Concomitent cu semnele subiective și obiective de atingere hepatică și în sprijinul acestora vine și alterarea unor teste hepatice privind funcția glicogenetică, protrombino-sintetică, anti-toxică și excretorie a ficatului. Astfel la toți copiii noștri care prezintă edeme mari, deci în perioada acută a bolii și înainte de începerea tratamentului cortizonic, curbele glicemiei provocate au fost patologice (fig. 3), conținutul în protrombină al singelui a fost diminuat, eliminarea acidului hipuric scăzută și clearance-ul cu B.S.P. alterat (vezi tabelul nr. 3). La restul copiilor aflați în faza de remisiune a bolii toate

aceste teste au arătat valori normale. Celelalte teste de explorare hepatică-funcțională (de retenție biliară, de citoliză) s-au comportat de asemenea normal la toți copiii. Iar așa zisele „probe hepatice“ (de floclurare, coloidale) au fost neconcludente și greu de interpretat din punct de vedere hepatic în condițiile disproteinemiei nefrotice.

Lipsa tulburării unor funcții hepatice în perioada de remisiune clinică și accentuarea lor în timpul puseelor acute, dovedește atragerea repetată a ficatului în procesul patologic. *Careddu* (citat de *Olimpieva*, 8) presupune posibilitatea dezvoltării în sindromul nefrotic a unui cerc vicios: hipoproteinemie provoacă tulburări din partea ficatului, care contribuie la rindul lor la intensificarea modificărilor biochimice. De fapt și în cazurile noastre, indicilor patologici ai funcțiilor hepatice amintite le-au corespuns o hipoproteinemie (între 35—57 gr%) și o hipoproteinemie (între 22—41%) accentuate. *Kossova* (7) leagă această insuficiență tranzitorie a funcțiilor hepatice de tulburarea circulației portale și probabil de infiltrația lipoidică a celulelor hepatice. La examenul histo-patologic al ficatului noi nu am găsit decît într-un singur caz discrete vacuolizări citoplasmatiche, care ar putea să corespundă unei încălcări grase a celulei hepatice. În schimb modificările metabolice observate (intumescenta clară) și mai ales procesele infiltrative limfocitare și fibroblastice prezente în toate cazurile, pot corespunde mai curînd unei stări inflamatorii a ficatului. Această infiltrație a fost mai abundentă, uneori masivă. În cazurile evolutive de nefroză dar ea se întilnește și la copiii aflați între pusee. În sfîrșit prezența unei fibroze incipiente, chiar numai la un caz din cele 10 studiate, pune problema potențialului sclerogen al ficatului nefrotic, ceea ce reprezintă un element foarte important de prognostic. De fapt, după afirmațiile lui *Aubry* (1) scleroza se găsește relativ frecvent în cazurile de nefroză lipoidică. Examenul hepatic cu substanță radioactivă confirmă și el prin imaginea scintigrafică obținută, lezarea parenchimului hepatic în cazurile acute de nefroză.

Concluzii

1. Studiind la 10 copii cu sindrom nefrotic starea ficatului din punct de vedere clinic, funcțional și morfologic, am găsit semne de suferință hepatică în toate cazurile aflate în plin puseu de boală (perioada edemelor mari).

2. În intervalul dintre pusee semnele clinice și funcționale de suferință hepatică lipsesc, persistă însă modificările histo-patologice care se întilnesc și la copiii aflați în remisiune.

3. Existența unei suferințe hepatice în cursul sindromului nefrotic al copilului ridică problema oportunității unei hepato-terapii adecvate (vit. B₁₂, B₆, extracte hepatice, metionină) în cursul episoadelor acute de boală.

Sosit la redacție: 23 octombrie 1965.

Bibliografie

1. AUBRY G., PORTIER A., BOULARD CL., MASSONAT I.: Sem. Hôp. (1951), 37, 1626; 2. CAREDDU P., SERENI F.: Minerva Pediatrica (1961), 13, 23—24, 807; 3. COSMA V., GHERMAN GR., PAPILIAN V. V.: Puncția-biopsie hepatică, Ed. Med. București (1960), 97; 4. CZONICZER G.: Orvosi Hetilap (1953), XCIV, 32, 863; 5. DIMITRIU C. C., BERONIADE V.: Nefrologie, Ed. Med. Buc. (1963), 473; 6. FELICI W., BACCHETA V., GRILLI R.: Minerva Pediatrica (1958), 10, 50, 1508; 7. KOSSOVA E. T., SALIT L. S., ZERNOVA V. A.: Vopr. Ohrani Materin. Dets. (1961), 8, 16; OLIMPIEVA N. I.: Vopr. Ohrani Materin. Dets. (1964), 9, 7, 36; 9. PAUNESCU-PODEANU A.: Med. internă (1962), XIV, 9; 10. RUSESCU A. și colab.: Sindromul hepato-renal la copil. Comunicare prezentată la Ses. Științ. I.M.F. Buc. (1964); 11. SIMONEANU A. T.: Sov. Med. (1961), 2, 24.