

Clinica de boli infecțioase din Tirgu Mureș (cond.: prof. dr. L. Kelemen, doctor-docent)

VALOAREA PROBELOR INTRADERMICE CU COLORANȚI ÎN DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL AL ICTERELOR HEPATOCELULARE

dr. L. Kelemen, dr. Șt. Csögör, dr. Eva S. Mărer

Diferențierea icterului reapărut în cursul hepatitei epidemice recidivante de exacerbarea unui proces cronic (hepatită cronică, ciroză hepatică) este uneori o problemă greu de rezolvat. Examenul histopatologic al ficatului, care ar avea o valoare deosebită, în unele cazuri nu poate fi efectuat, puncția hepatică prezentând riscuri nedorite (hemoragie intraabdominală la ciroctici sau peritonită biliară la bolnavii cu icter mecanic).

Cunoscând varietatea reacțiilor declanșate de infecția cu virusul hepatitei epidemice, precum și repercusiunile îndepărtate ale proceselor hepatice cronice, nu trebuie să ne mire faptul că modificările unor funcții extrahepatice pot servi ca bază pentru elaborarea unor noi probe hepatice de diagnostic diferențial.

Într-o serie de comunicări anterioare (7, 2, 11, 6, 9) am descris rezultatele examinărilor efectuate pe bolnavii hepatici cu proba intradermică (id) cu roșu de Congo (RC). Această probă descrisă de *Philpott și Freshman* (14), respectiv de *Nomland* (13), privind diagnosticul amiloidozei cutanate, se bazează pe determinarea eliminării din piele a colorantului, eliminare exprimată cantitativ cu indicele de decolorare (*Schannon*, 15).

În perioada icterică a hepatitei epidemice dispariția colorantului RC este semnificativ încetinită, fapt oglindit de indicele mic de decolorare, pe cînd în perioada posticterică viteza decolorării revine la normal. La bolnavii cu recidiva hepatitei epidemice acute valorile obținute au fost scăzute, asemănătoare cu cele găsite în perioada icterică a hepatitei, în schimb dispariția colorantului a fost mai accelerată, iar indicele mai mare, la bolnavii cu exacerbarea hepatitei cronice și la cei cu activizarea cirozei hepatice. Pe baza acestor rezultate ne-am propus să analizăm valoarea probei intradermice cu RC în diagnosticul diferențial al icterelor hepatocelulare nefamiliale. După cum reiese din tabelul nr. 1 proba id cu RC este aptă pentru diferențierea icterelor cauzate de recidiva hepatitei epidemice acute, de icterele determinate de activizarea unor procese hepatice cronicizate. Pentru ilustrarea acestora prezentăm cîteva cazuri caracteristice.

1. Bolnavul P. Ch., în vîrstă de 19 ani, este transferat la 14 VI 1963 în clinica noastră, cu diagnosticul de parază a nervului facial, dintr-o secție de boli infecțioase a unui spital teritorial, unde timp de 17 zile a fost tratat cu diagnosticul de hepatită epidemică. La internare, tegumentele și scleroticele sînt ușor icterice, ficatul — mai dur — depășește rebordul costal cu 2 laturi de deget, spîna este palpabilă. În a doua săptămîna a spitalizării, icterul devine mai exprimat, transaminazemia crește de la 5 u la 128 u., apoi la 268 u., probele de d.s.proteinemie devin pozitive, urobilinogenul din urină crește și apare bilirubinuria. Pînă la 21 decembrie, timp în care a fost în tratamentul nostru, am observat mai multe pu-

Nr. crt.	G r u p a	Numărul bo.navilor	Valoarea medie	Deviația standard
1	Sănătoși	7	0,644	±0,075
2	Hepatita epidemică, perioada icterică	19	0,323	±0,103
3	Hepatita epidemică, începutul convalescenței	14	0,616	±0,198
4	Hepatita epidemică, perioada de convalescență	22	0,698	±0,176
5	Hepatita epidemică recidivată cu icter	12	0,302	±0,145
6	Hepatita epidemică recidivată după icter	7	0,749	±0,188
7	Hepatita cronică cu icter	27	0,813	±0,157
8	Hepatita cronică, după icter	11	0,642	±0,109
9	Ciroza hepatică cu icter	20	0,810	±0,174
10	Ciroza hepatică, după icter	8	0,676	±0,162
11	Ciroză hepatică + hepatită epidemică	5	0,374	±0,125

Tabelul nr. 1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
X >p 0,001	>p 0,001	0,80 >p 0,70	0,70 >p 0,60	0,001 >p 0,70	0,30 >p 0,20	0,02 >p 0,01	0,90 >p 0,80	0,05 >p 0,02	0,70 >p 0,60	0,001 >p 0,50
X >p 0,001	X >p 0,001	>p 0,70	0,30 >p 0,20	0,001 >p 0,60	0,10 >p 0,05	0,01 >p 0,001	0,80 >p 0,70	0,01 >p 0,001	0,50 >p 0,40	0,001 >p 0,10
0,80 >p 0,70	0,001 >p 0,60	X >p 0,20	X >p 0,20	0,001 >p 0,50	0,60 >p 0,50	0,02 >p 0,01	0,40 >p 0,30	0,01 >p 0,001	0,80 >p 0,70	0,01 >p 0,001
0,70 >p 0,60	0,001 >p 0,50	0,30 >p 0,20	X >p 0,20	0,001 >p 0,60	0,001 >p 0,50	0,001 >p 0,01	0,40 >p 0,30	0,01 >p 0,001	0,60 >p 0,50	0,001 >p 0,10
0,001 >p 0,50	0,70 >p 0,60	0,001 >p 0,50	0,001 >p 0,50	X >p 0,10	0,10 >p 0,05	0,40 >p 0,30	0,20 >p 0,10	0,01 >p 0,001	0,50 >p 0,40	0,001 >p 0,001
0,30 >p 0,20	0,001 >p 0,50	0,10 >p 0,05	0,60 >p 0,50	0,001 >p 0,60	X >p 0,30	0,40 >p 0,30	0,20 >p 0,10	0,50 >p 0,40	0,50 >p 0,40	0,01 >p 0,001
0,02 >p 0,01	0,001 >p 0,001	0,01 >p 0,001	0,02 >p 0,01	0,001 >p 0,30	0,40 >p 0,30	X >p 0,001	0,01 >p 0,001	0,70 >p 0,60	0,05 >p 0,02	0,001 >p 0,001
0,90 >p 0,80	0,001 >p 0,001	0,80 >p 0,70	0,40 >p 0,30	0,001 >p 0,10	0,20 >p 0,10	0,01 >p 0,001	X >p 0,001	0,01 >p 0,001	0,60 >p 0,50	0,001 >p 0,001
0,05 >p 0,02	0,001 >p 0,001	0,01 >p 0,001	0,60 >p 0,50	0,001 >p 0,40	0,50 >p 0,40	0,01 >p 0,001	0,01 >p 0,001	X >p 0,10	0,20 >p 0,10	0,001 >p 0,001
0,70 >p 0,60	0,001 >p 0,40	0,50 >p 0,40	0,80 >p 0,70	0,001 >p 0,40	0,001 >p 0,40	0,05 >p 0,02	0,60 >p 0,50	0,20 >p 0,10	X >p 0,01	0,001 >p 0,001
0,001 >p 0,50	0,50 >p 0,40	0,20 >p 0,10	0,001 >p 0,70	0,10 >p 0,05	0,01 >p 0,001	0,001 >p 0,001	0,001 >p 0,50	0,001 >p 0,001	0,01 >p 0,001	X >p 0,001

seuri asemănătoare. Pe baza tabloului clinic și a rezultatelor probelor hepatice, ar putea fi vorba de recidivele unei hepatite acute, dar indicele crescut de 0,66 al probei id cu RC, efectuată în timpul puseului icteric, pledează pentru activizarea unui proces cronic. Acest diagnostic este confirmat prin rezultatul biopsiei hepatice (nr. bul. 73760) executată la 27 octombrie, care ne relevă tabloul histologic al unei hepatite cronice.

Icterul acestui bolnav a fost provocat deci nu de recidiva hepatitei acute, ci de exacerbarea hepatitei cronice, în care perioadă am obținut o valoare crescută a indicelui de roșu de Congo.

2. Bolnavul T. S., în vîrstă de 57 de ani, mecanic, este internat în clinica noastră la 7 III 1964, cu diagnosticul de hepatită epidemică. Se simte astenizat de două săptămîni, este somnolent, a slăbit 5—6 kg. De trei zile are un icter al scleroticelor și prurit tegumentar. La internare prezintă un icter ușor al scleroticelor, care se intensifică în primele 2 săptămîni ale spitalizării. Ficatul, mai consistent, depășește rebordul costal cu 2 laturi de deget, spîna este palpabilă. Date de laborator: în urină urobilinogenul este sporit, bilirubina: ++; bilirubinemia: 6,97 mg%, apoi 12,40 mg%; SGPT: 64 u., apoi 80 u.; reacția timol: 2 u.; reacția Takata: 50 mg%; reacția fenol: 67; fosfataza alcalină: 3,4 u.; po'arograma: 22 mm; colesterolemia 100/60 mg%; electroforeza: proteine totale 6,75 g%; albumine 42,59, α_1 6,58, α_2 8,31, beta 15,78, gamma-globuline 26,74, albumine/globuline 0,75; epurația cu roz Bengal marcat după 40 de minute \emptyset , după 116 minute ne arată o activitate ușor crescută la nivelul anselor intestinale. Pe lingă rezultatele moderat pozitive ale probelor hepatice, prin proba cutanată cu roșu de Congo am obținut un indice crescut de 0,75, ceea ce denotă existența unui proces cronic. Această presupunție a fost întărită atît prin rezultatul histologic al biopsiei hepatice (nr. bul. 69280), care a pus în evidență un aspect de ciroză hepatică incipientă, cît și prin rezultatul probei de BSP=38%, efectuată după dispariția icterului și normalizarea probelor hepatice, la externarea bolnavului (11 aprilie).

În acest caz icterul a fost simptomul exacerbării cirozei incipiente și, ca expresie a procesului cronic, indicele de roșu de Congo a fost ridicat.

Interpretarea fiziopatologică a rezultatelor obținute cu proba RC nu a fost posibilă fără elucidarea prealabilă a mecanismului de dispariție a coloranților coloidali injectați intravenos sau intradermic. Pentru acest motiv, în 1961 am început o serie de cercetări pentru clarificarea factorilor care influențează dispariția colorantului. Pe baza datelor din literatură și a cercetărilor proprii (8, 4, 5) am ajuns la concluzia că dispariția din organism a RC este determinată de următorii factori:

— raportul dintre forțele care stau la baza echilibrului de adsorbție al colorantului (capacitatea proteinelor plasmatiche și a elementelor tisulare de a fixa colorantul);

— viteza stabilirii echilibrului de adsorbție al colorantului (viteza schimburilor de substanțe dintre sînge și lichidul interstițial, permeabilitatea țesutului conjunctiv, viteza schimburilor de substanțe dintre lichidul interstițial și limfă, viteza circulației limfatice);

— funcția cromopexică a sistemului reticulohistiocitar;

— capacitatea ficatului de a elimina colorantul;

— eliminarea colorantului prin rinichi (intervine numai în cazul tulburării funcțiilor renale).

Examinînd acești factori, în hepatita epidemică am constatat scăderea permeabilității capilare (examinată cu ajutorul probei cu cantaridină, 12), diminuarea capacității seralbuminei de a fixa RC (3), precum și încetinirea resorbției albuminei marcate cu I^{131} din piele (10).

Bennhold (1), cercetînd fixarea coloranților de proteinele plasmatice, a constatat că RC se leagă puternic de albumina plasmatică, în timp ce interacțiunea dintre Patent Blau V (PB) și proteine este mult mai slabă. Fixarea de proteinele tisulare micșorează viteza de difuziune a coloranților, încetinind dispariția lor din piele. Eliminarea lentă a colorantului constituie deficiența cea mai mare a probei id cu RC. Din această cauză am încercat să profităm de calitățile avantajoase ale colorantului PB, înlocuind în proba intradermică roșul de Congo cu acest colorant.

Astfel am injectat 0,1 ml dintr-o soluție apoasă 1 % de Patent Blau V (Loba-Chemie, Wien-Fischamend), în pielea antebrațului. După 90 de minute am măsurat diametrul longitudinal și cel transversal al suprafeței colorate și am exprimat difuzibilitatea prin media aritmetică a celor două diametre, în mm. Examinînd sursele de eroare ale metodei am constatat că la 90 de minute după injectare, mărimea suprafeței colorate este practic independentă de profunzimea injecției intradermice.

Examinările au fost efectuate pe 24 de persoane sănătoase și 147 bolnavi icterici, dintre care 66 cazuri cu hepatită epidemică acută, 41 de cazuri prezentînd exacerbara unei hepatite cronice și 40 de cazuri cu decompensări survenite în cursul cirozei hepatice.

Tabelul nr. 2

Nr. Gr. C	Grupa	Numărul cazurilor	1	2	3	4
1	Sănătoși	24	X	0,60 >p	0,001 >p	0,001 >p
2	Hepatita epidemică	66	0,60 >p	X	0,001 >p	0,001 >p
3	Hepatita cronică	41	0,001 >p	0,001 >p	X	0,01 >p >0,001
4	Ciroza hepatică	40	0,001 >p	0,001 >p	0,01 >p >0,001	X

Media aritmetică a valorilor și eroarea standard a mediei la persoanele sănătoase a fost de $10,92 \pm 0,22$ mm, la bolnavii de hepatită epidemică de $11,72 \pm 0,27$ mm, la grupa bolnavilor de hepatită cronică de $14,11 \pm 0,38$ mm, iar la cirofici de $15,62 \pm 0,45$ mm. Între grupa persoanelor sănătoase și bolnavii de hepatită epidemică analiza matematică a rezultatelor nu a arătat o diferență semnificativă, în schimb între celelalte grupe diferențele sînt foarte semnificative.

Deși diferențele găsite între bolnavii de hepatită epidemică și cei cu afecțiuni hepatice cronicizate s-au dovedit a fi foarte semnificative din punct de vedere statistic, aceste diferențe nu sînt atît de marcate ca în cazul rezultatelor obținute cu roșu de Congo. Din această cauză proba cu Patent-Blau are o semnificație diferită.

Considerăm că, valoarea diagnostică a probei cu PB constă în ajutorul rapid pe care ni-l oferă la diferențierea hepatitei acute virotice față de exacerbarea unui proces hepatocelular cronic.

Faptul că în cazul folosirii probei intradermice cu PB nu am găsit diferențe între persoanele sănătoase și bolnavii de hepatită epidemică, ne arată, că la acești bolnavi valoarea raportului dintre capacitatea elementelor tisulare și cea a proteinelor plasmatiche de a fixa RC este mai mare decât la persoanele sănătoase. Acest fapt, împreună cu rezultatele examinărilor noastre anterioare ne îndreptățește să presupunem că în cazul bolnavilor de hepatită epidemică crește capacitatea de fixare a elementelor tisulare, în primul rând cea a fibrelor colagene.

Sosit la redacție: 15 mai 1970.

Bibliografie

1. BENNHOLD H., OTT H.: Handbuch der Allgemeinen Pathologie, V/1. Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1961;
2. CSÖGÖR ȘT.: Spitalu! (1962), 3, 75, 259;
3. CSÖGÖR ȘT.: Acta Hepato-Splenol. (1967), 3, 14, 170;
4. CSÖGÖR ȘT., PÁLFFY B., TÖKÉS B.: Med. Int. (1964), 7, 16, 851;
5. CSÖGÖR ȘT., TÖKÉS B., PÁLFFY B.: Rev. Med. (1965), 11, 2, 136;
6. KELEMEN L.: Magyar Belorv. Arch. (1966), 3, 59;
7. KELEMEN L., CSÖGÖR ȘT.: Ann. Științ. Univ. „Al. I. Cuza” Iași (1960), 6, 4, 115;
8. KELEMEN L., CSÖGÖR ȘT.: Rev. Med. (1961), 7, 2, 183;
9. KELEMEN L., CSÖGÖR ȘT.: Zschr. ärztl. Fortbild. (1969), 63 Jg., 11, 605;
10. KELEMEN L., CSÖGÖR ȘT., HIRSCHFELD J., IONESCU R.: Rev. Med. Chir. (1967), 71, 3, 559;
11. KELEMEN L., CSÖGÖR ȘT., KÖVENDI E., GRAUSER J.: Med. Int. (1965), 17, 2, 149;
12. KELEMEN L., CSÖGÖR ȘT., STRÖMPEL M., KÜRTHY E.: Med. Int. (1965), 17, 6, 683;
13. NOMLAND N.: Arch. Derm. Syph. (1936), 33, 35;
14. PHILPOTT, FRESHMAN: Arch. Derm. Syph. (1936), 33, 970;
15. SCHANNON și colab. Ann. Reum. Dis. (1957), 16, 225.