

Clinică II medicală, Spitalul I. C. Frînu, București (cond.: prof. C. Gh. Dimitriu)

TIMPUL DE APARIȚIE AL BROMSULFALEINEI (B.S.F.) IN DUODON (PROBA CAROLI-TANASOGLU) IN DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL AL UNOR AFECȚIUNI HEPATO-BILIARE

(Notă preliminară)

I. St. Georgescu, F. Köppich, A. Kurassi

Explorarea funcției de excreție a ficatului în scop diagnostic, cunoscută în patologia hepatică sub numele de *chromodiagnostic* și bazată, pe de o parte pe *funcția antixenică* (cromopexică) a celulei Kupffer iar, pe de altă parte pe *funcția cromagogă* a celulei hepatice, este utilizată de mult timp cu diverse substanțe, printre care și bromsulfaleina (B.S.F.). Această probă este considerată de foarte mulți autori drept unul dintre cele mai bune teste funcționale în explorarea hepatitelor anicterice acute și mai ales cronice, indicind, prin gradul de retenție în singe al substanței respective, intensitatea lezării hepatice (normal 5-10% după 45').

Totuși indicațiile utilizării acestei probe au fost restrinse de faptul că în sindromele icterice, gradul de retenție al acesteia fiind proporțional cu cel al bilirubinei, nu poate servi astfel ca test în diagnosticul diferențial și nici în aprecierea gradului leziunii parenchimotoase hepatice.

Pe de altă parte, gradul de retenție al ei în singe poate fi crescut și în afară de orice leziune parenchimotoasă hepatică și totdeauna anicterică dar care să producă un simplu *blocaj incomplet și latent* al căilor biliare intra — dar: mai ales extrahepatice (*Caroli*).

Pentru remedierea acestor deficiențe, *Caroli* și *Tanasoglu* au propus încă din 1952, asocierea ei cu alta în care se determină *timpul de apariție* al aceleiași substanțe în bila hepatică, recoltată prin tubaj duodenal obișnuit. De fapt această probă nu este decît reluarea *chromocoloscopiei* cu albastru de metilen propusă încă din 192' de *Rosenthal* și *Frankenhausen* și ulterior utilizată și de alții ca: *Hafiganu* (1933), *Paillard*, de *Kapp* și *d'Hamid*, *Bassert* și *Loers*, *Miels* și *Halpert*, *Halpert* și *Ranke* au preconizat chiar o metodă de determinare cantitativă a albastrului de metilen în bilă, pe care însă nu au utilizat-o. *Piersol* și *Bockus*, apoi *Mogena* introduc în locul albastrului de metilen, fenol-tetraclorflaleina și fac chiar un studiu experimental și clinic, folosit și în cazuri de icter, însă fără a trage concluzii practice.

Chromocoloscopia cu bromsulfaleină (B.S.F.) a mai fost utilizată experimental numai de *Cantarow* și *Wirts*. *Wirts* și *Bradford* o folosesc pe ciuit și pe om (hepatici) precizînd chiar timpul normal de eliminare (15'). Ei însă nu au folosit-o în diagnosticul

diferențial al afecțiunilor hepato-biliare, ci numai în evaluarea gradului de sechele consecutive hepatitei virotice, orientându-se în acest scop nu atât după timpul de apariție, cât mai ales după cantitatea de substanță excretată în bilă.

Interesul slab arătat de cercetători pentru cromocoloscopia cu aibastru de metilen și fenoltetraclorlitateină se explică prin următorii factori: dificultatea de a preciza dependența virării culorii bilei de prezența acestor substanțe; posibilitatea transformării acestora în leucoderivați care deci nu pot fi puși în evidență; marea varietate a rezultatelor obținute, exprimate cantitativ și care diferă atât în funcție de modul de administrare a substanței cit și de cercetătorii care au utilizat această metodă, ceea ce nu a permis să se tragă o concluzie valabilă pentru toți. Proba propusă de *Caroli-Tanasoglu* se execută cu B.S.F., urmărindu-se apariția ei în bila C, folosind următoarea tehnică: se injectează 5 mg/kg corp sau 150 mg/m² de suprafață corporală, de B.S.F. sol. 5% i. v. în momentul în care tubajul duodenal indică sfârșitul elinunării bilei B și începutul evacuării bilei C, cu un debit continuu și suficient (1—2 cm³ pe minut, minimum): această bilă e colectată din minut în minut în eprubete în care se află câteva picături de sol. de hidrat de Na 20%; în momentul în care culoarea bilei virează de la roșu-roșcat în *roșu violet caracteristic*, s-a produs eliminarea substanței în duoden și acesta este *timpul de apariție* al B.S.F. care în mod normal, este 15' (pînă la cel mult 20').

Pentru evitarea erorilor posibile este nevoie de unele măsuri de precauție: controlul radiosopic al tubului în duoden, existența unui debit continuu și suficient al bilei C; în caz contrar (debit sacadat, insuficient) este bine să se întrerupă proba și să se repete peste 2—3 zile (mai ales în caz de icter, cînd B.S.F. continuă a fi excretată și după 24 ore).

Trebuie amintit că în ultimul timp s-a încercat de anumiți cercetători (*Gondard*) înlocuirea defectării calitativ macroscopice (virajul culorii) printr-un *precedeu chimic*, care ar permite decelarea unor cantități și mai mici de B.S.F., în duoden, insuficiente pentru a determina virarea culorii după metoda *Caroli-Tanasoglu*. Prin această *detectare chimică* s-ar putea pune în evidență deficiențe funcționale hepatice foarte incipiente, traduse prin diminuarea *debitului* de substanță excretată, ceea ce nu se poate decela prin simpla determinare a *vitezei de apariție*, după metoda propusă de *Caroli-Tanasoglu*.

Metoda lui *Caroli-Tanasoglu* este utilizată în precizarea etiopatogeniei diverselor afecțiuni hepato-biliare: ictere, hepatite și ciroze anicterice, diverse obstacole ale căilor intra- și extrahepatice, în sensul diferențierii leziunii parenchimatose (celulare) propriu-zise de tulburările pur mecanice în excreția bilei.

În ictere, unde valoarea acestei metode este maximă și unde am văzut că simpla probă de retenție în sine a B.S.F. nu are nici o valoare diagnostică, putem preciza prin efectuarea ei natura (patogenia sindromului icteric, care ne indică un timp normal sau scurtat în cele parenchimatose (sub 15') și prelungit în cele mecanice, indiferent dacă obstacolul este intra- sau extra-hepatic (calculoza coledociană, pancreatita, coledocita, papilite, neo căi biliare sau cap pancreas, trombi biliari intrahepatice etc.). Reținem că obstacolul nu trebuie să fie complet (deoarece dacă e complet se înțelege de la sine, că proba nu poate fi efectuată), ci incomplet, așa cum se întâmplă în marea majoritate a cazurilor de ictere. De asemenea trebuie amintit că, dacă uneori există excepții în anumite hepatite icterigene, atunci se ivește eventualitatea asocierii unui obstacol, de obicei o papilită hipertrofică.

În cursul hepatitelor și cirozelor anicterice, metoda este de asemenea utilă, indicîndu-ne patogenia acestora: leziuni pur parenchimatose (toxice, infecțioase, virotice), cînd timpul de apariție este scurtat sau cel mult normal, sau cauze mecanice (colestază, trombi biliari, calculoză bilito-coledociană, stenoze coledociene etc.) care pot duce și ele la aceleași leziuni, însă mult mai tîrziu și cu alt pronostic, dacă se intervine la timp și corect și în care timpul de apariție este prelungit (peste 20').

De asemenea testul este folosit în cazuri de *sindrom de obstrucție hepato-coledociană fără icter și fără alterare mezenchimo-parenchimatooasă hepatică* și trebuie amintit că de fapt acesta a fost punctul de plecare al cercetărilor efectuate.

Asfel în : stenoze postoperatorii ale căilor biliare, obstrucții coledociene calculoase incomplete și latente, acest test s-a dovedit foarte util, punând în evidență un *sindrom biologic particular*, caracterizat prin : *retenție sanguină de B.S.F. mare, izolată* (fără retenție concomitentă de bilirubină) și disociată (fără semne de lezare a hepatocitului), cu timpul de apariție în bilă *prelungit*, opus celui din insuficiența hepatică, în care retenția sanguină de B.S.F., deși tot *mare* este însă *asociată* cu semne de insuficiență hepatică (disprotidemie, floculare, galactozurie etc.), iar timpul de apariție este *scurtat*.

Iată pe scurt explicația fiziopatologică a comportării testului în diversele categorii de afecțiuni hepato-biliare amintite.

În caz de ictere prin hepatită, în care timpul de apariție este scurtat, se produce întotdeauna un *blocaj*, explicat în mod divers de diferiți autori : „efracție” (*Fiessinger*), „ruptura trabeculară”, „colangioloza trombozantă” (*Caroli*) care în marea majoritate a cazurilor este *incompletă* persistând căi libere pe unde substanța colorantă, care a putut totuși trece din singe în căile biliare și apoi în duoden, se evacuează cu o *viteză mare*, deoarece aceste căi sînt surprinse într-o stare de *vacuitate relativă*. La scurtarea timpului de apariție contribuie nu numai vacuitatea relativă a căilor biliare rămase libere, ci și debitul biliar *redus* din cauza alterării celulei hepatice.

În tulburările mecanice, cauzate de diverse obstacole intra- sau extrahepatice, cu sau fără sindrom icteric, întîrzierea apariției B.S.F. în duoden se datorește *nu simplei stagnări* a acesteia în căile biliare dilatate, după ce ea a fost excretată de celula hepatică, căci s-a arătat experimental (*Caroli*) că B.S.F. difuzează foarte repede (10 cm/sec.) într-o coloană de bilă, ci unor *tulburări funcționale osmotice*, care se petrec la nivelul membranei celulei hepatice în urma hiperpresiunii de la nivelul polului biliar al ei și care, printr-un *mecanism reflex de inhibiție*, se extinde asupra întregului parenchim hepatic, ducînd astfel la o excreție întîrziată, deși debitul biliar pe minut rămîne normal.

În ciroze, trecerea rapidă a B.S.F. poate fi explicată prin modificările arhi tectonice lobulare : scurtarea traveelor hepatice, apariție de neocanicule care, rămînînd larg deschise, favorizează o scurgere rapidă a bilei în duoden. De reținut că lucrurile se complică în cirozele prin colestaza biliară, trombi biliari intrahepatice, cînd de fapt timpul devine prelungit.

Se poate spune deci că în caz de leziune a celulei hepatice, deficiența se produce la nivelul *polului sanguin* al celulei, la *intrarea* în sistemul hepato-biliar, rămînînd însă *strict localizată aici*, astfel că o parte din substanță reușește să pătrundă și să fie evacuată normal sau mai frecvent rapid, prin restul acestui sistem hepato-biliar, liber și intact, avînd însă un debit pe minut scăzut.

În cazul *stenozelor incomplete* ale căilor biliare, prin diverse mecanisme, deficiența se produce la nivelul *polului biliar* al celulei hepatice, la *ieșirea* din sistemul hepato-biliar și are o *repercusiune funcțională inhibitoare asupra întregului parenchim hepatic*, ducînd la întîrzierea apariției B.S.F., în duoden, debitul pe minut fiind însă păstrat.

Bazați pe aceste considerente, am căutat și noi să aplicăm în clinică acest test. Din cauza lipsei de substanță B.S.F. nu am putut urmări decît un număr foarte restrîns de cazuri — 12 — insuficient pentru o justă apreciere a valorii testului ; totuși, concordanța datelor obținute de noi cu cele din literatură ne face să relatăm aceste dale preliminare, care vor fi completate ulterior cu rezultate definitive.

Din cele 12 cazuri cercelate de noi, 4 au fost ictere avind diverse cauze:

— Primul prin neoplasm al capului de pancreas, operat (și care a prezentat un timp de apariție de 41'— cel mai mare).

— Al doilea suspectat de obstacol prin calcul coledocian, neconfirmat operatoriu, dar care, făcându-se un drenaj prin tub Kehr, s-a ameliorat evident. Timpul de apariție al B.S.F. 27', lipsa obstacolului extrahepatic și evoluția favorabilă ne-au făcut să emitem ipoteza unui obstacol prin colostază intrahepatică (trombi biliari).

— Al treilea caz, operat și la care am descoperit în afară de o litiază veziculară un colecist sclero-atrofic, un calcul coledocian pentru care s-a executat coledocotomia respectivă: evoluție favorabilă. Timpul de apariție a fost de 20', ceea ce arată că obstacolul oplus de calculul coledocian era relativ mic și ca icterul s-a produs probabil în urma supraadăugării unui element funcțional (spastic) și (sau) inflamator. Sar mai putea explica timpul de apariție relativ puțin prelungit și prin eventualitatea supraadăugării unui element de alterare parenchimatoasă secundar stazei bilitare intrahepatice cronice.

— Al patrulea caz de icter mecanic a fost secundar unei litiaze biliare, cu vezicula exclusă, confirmat prin colangiocolicistografie cu Biligrafin și în care timpul de apariție al B.S.F. a fost de 27'. Lipsa punerii în evidență a unui calcul pe coledoc ne-a îndreptățit totuși să presupunem, fie eliminarea lui în cursul unora din colicile repetate pe care bolnava le-a avut în clinică, fie admiterea unui mecanism reflex, spastic, cu punct de plecare vezicular și cu sau fără supraadăugare de element inflamator.

Tabel

Nr. caz.	Diagnosticul	Timp de apariție al B.S.F. în bila C.	Observații
1.	Icter mecanic (neo cap pancreas)	41'	operat
2.	Icter mecanic (colostază intra hepatică)	27'	operat
3.	Icter mecanic (calcul coledocian)	20'	operat
4.	Icter mecanic (litiază biliară-spasm inflam.)	27'	
5.	Hepatită cr. (colecistectomizat), Hep. epid.	14'	
6.	Hepatită cr. (colecistectomizat intox. Pb.)	15'	
7.	Hepatită cr. (colecistectomizat)	9'	
8.	Hepatită cr. (hepatită epid.)	14'	
9.	Hepatită cr. (hepatită epidemică+colecistită)	8'	
10.	Ciroză Laennec	12'	
11.	Colecistită cr.—litiază biliară (vezic. excl.)	13'	
12.	Colecistită cr., angiocolicistită, hepatită?	8'	

Un al doilea grup de bolnavi, 5 la număr, au prezentat hepatita cronică amterică, dintre care 3 au fost colecistectomizați pentru litiază veziculară, la doi din aceștia supraadăugându-se și alți factori sclerozanți: la unul intoxicație cu Pb iar la altul o hepatită epidemică. La celelalte două cazuri de hepatită nu s-a pus în evidență ca factor etiologic decât hepatita epidemică. În toate cazurile, timpul de apariție al B.S.F. în duoden a fost normal sau scurtat, variind de la 15'—8'.

A treia categorie cuprinde un singur caz, de ciroza tip Laennec, cu hipertensiune portală, varice esofagiene cu hemoragii digestive repetate, precum și cu un sindrom de hypersplenism pentru care i s-a făcut splenectomie. Timpul de apariție a fost în acest caz foarte scăzut, — 8'.

O ultimă categorie, oarecum mai puțin pregnantă, prezintă două cazuri de colecistită cronică: unul la care s-a putut confirma și o litiază veziculară, cu vezicula exclusă, la care timpul de apariție a fost normal, respectiv 13' și 14'. În cursul internării a apărut o nouă criză dureroasă, însoțită de o stare subicterică, care s-a rezolvat în scurt timp (3—4 zile), fiind probabil determinată de un simplu mecanism funcțional, spastic. La a doua bolnavă, suferind tot de o colecistită cronică, la care însă nu s-a pus în evidență litiază asociată, fenomenele infecțioase, de angiocolicistită au fost prezente. În antecedentele figurează repetate crize dureroase, sub formă de colici, precum și o hepato-megalie evidentă ceea ce ne face să punem în discuție și existența unei hepa-

litate asociate (deci a unei hepatocolicite), ceea ce ar explica scurtarea timpului de apariție care a fost de 8'.

Modesta noastră cazuistică se încadrează în datele din literatură, în ceea ce privește valoarea testului B.S.F. în bilă, acest test dovedindu-se o probă foarte utilă și ușor maniabilă în precizarea diagnosticului diferențial în anumite afecțiuni hepato-biliare unde se pune problema precizării patogeniei în sensul diferențierii leziunii pur parenchimatose de tulburările consecutive unui obstacol pe căile biliare intra sau extrahepatice. Valoarea lui maximă este în sindromul icteric, acolo unde simpla probă a retenției B.S.F. în sine nici nu poate intra în discuție.

Sosit la redacție: 18 aprilie 1960.

Bibliografie:

1. BRADFORD B. R.: J. Clin. Investigation (1948); 2. CAROLI J, TANASOGLU T., COHEN M.: Arch. Mal. App. Dig. t. 41, p. 623 (1952); 3. GONDARD M.: (Montpellier), Arch. Mal. App. Dig. t. 47, b 5/V (1958); 4. HAȚIEGANU I.: Bul. Acad. Med. 87, 12 p. 170 (1922); 5. KÖPPICH F., BLANC G.: Viața Medicală 7 (1957); 6. LEBECQ E. et M-lle TIRZMALIS: Acta Gastro-Enterol. Belgica vol. XIX. p. 175 (1958); 7. LEBECQ E.: Acta Gastro-Enterol. Belgica vol. XXII. p.138 (1959); 8. MARKOFF N.: Ergebn. Inn. Med. und Kinder vol. VIII. p. 123 (1957); 9. MOGIENA G. H.: Arch. Mal. App. Dig. 15 p. 34—35 (1925); 10. PAPPO A., MIRON C., CALALB A., ZAMFIRESCU GHEORGHIU: Probl. Terapeutică 3 (1959); 11. ROSENBERG H D, SOSHIN S.: Ann. Int. Med. 13, (1939—1940) p. 1664—1664

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИБО КАРОЛИ—ТАНАСОГЛУ (ПОЯВЛЕНИЕ БРОМСУЛЬФОН ФТАЛЕННА В ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКЕ) ПРИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ И ЖЕЛЧНЫХ ПУТЕЙ

Джорджеску И. Ш., Кёппих Ф., Караши А.

Авторы исследовали применимость бромсульфаленовой пробы Кароли—Танасоглу (1952) в клинической практике. Проба основывается на определении времени появления бромсульфалена в 12-ти перстной кишке (в норме 15 минут).

Проба была произведена у 12 больных, среди них было 4 с механической желтухой, 1 с циррозом Лэннека, 5 с хроническим гепатитом, 2 с холециститом. Согласно нашим и литературным данным эту пробу с успехом можно применять для дифференциальной диагностики заболеваний печени и желчных путей. Эта проба особенно ценна при дифференциальной диагностике гепатоцеллюлярных поражений от последствий поражений при закрытии внутри или внепеченочных ходов, а также при дифференциальной диагностике различных желтух.

LE TEST CAROLI-TANASOGLU (LE TEMPS D'APPARITION DE LA BROMSULFALINE) DANS LE DIAGNOSTIC DIFFÉRENCIEL DE CERTAINS AFFÉCTIONS HÉPATO-BILIAIRES

I. Șt. Georgesco, F. Köppich, A. Karassi

Les auteurs ont étudié l'utilité clinique du test avec bromsulfaleine appliqué déjà en 1952 par Caroli-Tanasoglou. Ce test consiste en la détermination du temps d'apparition de la bromsulfaleine dans le duodénum (le temps physiologique étant 15 minutes).

Le test a été appliqué chez 12 malades, dont 4 souffraient d'ictère mécanique, 1 de cirrhose hépatique, 5 d'hépatite chronique et 2 de cholécystite. Les résultats obtenus par les auteurs prouvent, en concordance avec les données littéraires, que ce test utile et facile à exécuter, peut être utilisé d'une façon excellente dans le diagnostic différentiel des maladies hépatobiliaires. Sa valeur est importante surtout dans le cas où il faut différencier les affections purement hépato-cellulaires de troubles consécutifs à l'obstruction intra- ou extrahépatique.

La valeur la plus grande du test s'est avérée dans le diagnostic de l'ictère, vu que dans des pareils cas l'épreuve simple, basée sur la rétention de bromsulfaleine, n'offre pas des renseignements. C'est un fait qui plaide pour le caractère inoffensif du fluor.