

Catedra de histologie a I.M.F. (cond.: prof. M. Gündisch, doctor în științe medicale),
Clinica medicală Nr. 1 (cond.: prof. P. Dóczy, doctor în științe medicale) și Baza de
cercetări științifice din Tg. Mureș a Academiei R.P.R. (cond.: acad. D. Miskolczy)

CERCETĂRI ÎN LEGĂTURĂ CU FOSFATAZA TISULARĂ ALCALINĂ ÎN FICATUL BOLNAVILOR CU ICTER MECANIC ȘI COLECISTOPATIE

Gy. Kemény, T. Feszt, L. Róna

Determinarea creșterii nivelului fosfatazei serice este un procedeu utilizat de mult timp la stabilirea diagnosticului diferențial al icterului mecanic. Examenul activității fosfatazei serice duce însă, în cazul bolnavilor suferind de colecistopatii, la rezultate contradictorii (*Dán—Dickmann* și colab. 4, *Keclik* și colab. 9). Nivelul fosfatazei serice este influențat de numeroși factori și de aceea aceste examene pot fi aplicate numai ca o completare auxiliară a probelor funcționale ale ficatului (*Iagnov* și colab., 7).

Mecanismul creșterii nivelului fosfatazei serice în diferitele afecțiuni hepatice este o problemă încă nelămurită. În general se acceptă că fosfataza alcalină ce se găsește în bilă nu este produsă de celulele hepatice, ci secretată din sânge împreună cu bila. În cazul în care refluxul bilei este împiedicat, enzima existentă în bilă se revarsă din capilarele biliare dilatate spre sinusurile sanguine printre celulele hepatice distanțate (*Etlund* 5, *Kritzler* și colab. 11). Această presupunere este confirmată de observația lui *Keclik* și colab. (8) potrivit căreia în icterul mecanic există o disproporție între creșterea pronunțată a nivelului fosfatazei serice și activitatea fosfatazică destul de redusă a parenchimului hepatic.

În cumincări anterioare (*Kemény* și colab., 9, 10) am arătat că examenul histochimic al activității fosfatazei hepatice poate furniza date diagnostice și pronostice valoroase în cazuri de hepatite. Activitatea fosfatazei extracelulare, care apare ca proces patologic în țesutul hepatic, constituie rezultatul unei proli-

* Comunicare susținută la ședința S.Ș.M., filiala Tg. Mureș în ziua de 27 aprilie 1961.

ferări fibroblastice de origine inflamatoare, în timp ce enzima ce apare în celulele hepatice constituie semnul leziunii celulare.

Am descris (*Róna*, 14) că atât în icterul mecanic cât și în afecțiunile vezicii biliare, în ficat se produce un proces inflamator care însoțește aceste afecțiuni. Dacă acest proces survine, el trebuie să se manifeste și prin modificarea activității fosfatazei țesutului hepatic. De aceea am examinat activitatea fosfatazică a parenchimului hepatic în bolile căilor biliare extra-hepatice. Actualitatea acestor cercetări este ilustrată și de faptul că etiopatologia afecțiunilor hepatice asociate îmbolnăvirilor căilor biliare extrahepatice și ale vezicii biliare, este o problemă încă neelucidată (*Cosma* și colab. 2, *Maros* și colab. 13, *Magyar* și colab. 12, *Róna*, 14).

Am examinat activitatea fosfatazică țisulară a ficatului la 20 de bolnavi suferind de icter mecanic și la 30 de bolnavi suferind de colecistopatii cronice. Probele de țesut au fost prelevate atât prin biopsie chirurgicală, cât și prin puncție hepatică. Fosfataza alcalină a fost pusă în evidență cu ajutorul metodei Gömöri, unele lame le-am colorat cu hematoxilină-eozină.

1. *Examene efectuate în icterul mecanic.* Experiența noastră arată că punerea în evidență a fosfatazei alcaline este un procedeu foarte indicat pentru decelarea căilor biliare intralobulare. Chiar în primele zile de stază biliară, în capilarele biliare se intensifică activitatea fosfatazei alcaline. Aceste capilare se dilată și devin ușor sinuoase. Modificările apar în primul rând în centrul lobulilor. În substanța intercelulară a țesutului conjunctiv periportal, enzima apare numai în a 8—9-a zi de stază biliară ca semn al proliferării fibroblastice care începe. Cu ajutorul procedeelor histopatologice curente, activitatea fibroblastilor poate fi pusă în evidență numai în a 2—3-a săptămână de stază biliară.

În celulele hepatice activitatea fosfatazică poate fi pusă în evidență sub forma unor pete închise numai după o stază biliară mai îndelungată (4—5 săptămâni), aceasta constituind, după toate probabilitățile, un semn al leziunii celulelor hepatice. În cazurile cronice, complicate cu colangită, tabloul histologic al ficatului este similar cu cel din hepatita epidemică, și din punct de vedere al activității fosfatazice. Dacă însă staza biliară durează numai câteva zile, semnele țisulare ale acesteia, observate în urma colorării cu hematoxilina-eozină, nu sînt atât de pronunțate ca să se poată utiliza la stabilirea diagnosticului diferențial. În schimb activitatea fosfatazică redusă a celulelor, apropiată de valorile normale, ne poate ajuta în asemenea cazuri la diferențierea față de hepatita epidemică acută, întrucît se știe că în această afecțiune creșterea activității enzimactice a celulelor hepatice constituie un simptom precoce.

2. *Examene efectuate în colecistopatii cronice calculoase sau necalculoase.* În 50% din cele 30 de cazuri studiate nu am găsit o activitate a fosfatazei alcaline care să poată fi considerată în mod cert patologic. De altfel notăm că în aceste cazuri nu au fost puse în evidență modificări nici cu ajutorul procedeelor histopatologice de uz curent. În celelalte cazuri am observat semne indicînd prezența unei hepatite cronice, manifestată printr-o proliferare mai mult sau mai puțin marcată a țesutului conjunctiv. În aceste cazuri în substanța intercelulară a spațiului periportal am putut pune în evidență o activitate fosfatazică. În unele cazuri, proliferarea fibroblastică incipientă a fost semnalată de apariția activității fosfatazice, deja atunci cînd această apariție nu a putut fi pusă în evidență cu procedee histologice curente. Prezența enzimei furnizează date și despre activitatea procesului patologic. În cazurile manifestate prin fenomene de fibroză, activitatea fosfatazei poate fi pusă în evidență de cele mai multe ori numai la marginile spațiului periportal lărgit, sub forma unei dunghi închise, care spre lobulul hepatic înconjoară ca un cadru țesutul conjunctiv matur și cicatrizat. În procesele hepatice incipiente, manifestate printr-o proliferare accentuată a țesutului conjunctiv, întreg spațiul periportal prezintă fosfatază în cantitate mare.

Deseori am observat că capilarele biliare sînt ușor dilatate, mai ales în teritoriul central al lobului, fără prezența altor semne țisulare ale stazei biliare. Acest fenomen a

apărut independent de celelalte modificări histologice și de gravitatea lor. Presupunem că dezvoltarea lui se datorește unor factori funcționali.

În cazul unor modificări mai grave, fosfataza alcalină apare și în celulele hepatice. Acest fenomen îl interpretăm ca o leziune celulară de origine toxică. Deseori au apărut infiltrații celulare în spațiul periportal și chiar și în interiorul lobulului. Nucleul celulelor migrate a prezentat o activitate fosfatazică intensă. Tabloul histologic obișnuit și cel obținut prin punerea în evidență a fosfatazei devin în asemenea cazuri similare tabloului hepatitei cronice.

În ficatul normal, endoteliul sinusoidal conține fosfatază alcalină numai pe alocuri. În ficatul bolnavilor suferind de colecistopatii, acest endoteliu prezintă întotdeauna o activitate enzimatică intensă. Notăm însă că nu este vorba de un simptom caracteristic, deoarece el se întâlnește și în alte afecțiuni, de exemplu în bolile infecto-contagioase, putând fi pus în legătură cu activarea celulelor Kupffer.

Am amintit la început că bila conține o cantitate apreciabilă de fosfatază alcalină, fapt care face posibilă punerea în evidență a capilarelor biliare pe cale histochimică (Crăciunescu, 3). Rezultatele obținute în cursul experiențelor pe animale arată că în staza biliară produsă prin ligaturarea căilor biliare activitatea fosfatazică crește simțitor în capilarele biliare, care se conturează bine pe întreg teritoriul ficatului (Jacoby 7, Wachstein și colab. 15). Și noi am putut observa foarte clar acest fenomen în icterul mecanic, pe material clinic. Dilatarea neregulată a capilarelor biliare în afecțiunile colecistopatică fără obturare, constituie probabil de asemenea o consecință a retenției biliare. Dán—Dickmann și colab. (4) susțin că în colecistopatii dischinezia vezicii biliare, respectiv a căilor biliare provoacă retenție și în căile biliare intrahepatice, datorită modificării presiunii intrahepatice. Astfel dischinezia împiedică nu numai reflexul bilei, ci poate să creeze o legătură între capilarele sanguine și căile biliare, prin disocierea celulelor hepatice, care în mod normal sînt strîns legate între ele.

Fosfataza alcalină are un rol considerabil în formarea proteinelor fibroase așa cum a arătat Bratfield, ca și în procesul de vindecare a plăgilor (Wiener și colab., 16). În hepatita cronică și în faza activă a cirozei hepatice și noi am observat în țesutul conjunctiv proaspăt format, creșterea fosfatazei alcaline înainte de apariția fibrelor colagene. În spațiile periportale; infiltrația celulară cu celule enzimatice constituie semnul unei infalmații, dar aceasta nu se manifestă întotdeauna printr-o activitate fosfatazică alcalină a substanței intercelulare putînd fi observată pe cale histochimică, ci trebuie interpretată ca un semn precoce al formării țesutului conjunctiv.

Sosit la redacție: 5 mai 1961.

Bibliografie

1. BRADFIELD, J.: Nature (1946) 157, 876; 2. COSMA, V., GHERMAN, GR., PAPILIAN, V. V.: Punctia biopsie hepatică. Ed. Medicală București (1960); 3. CRĂCIUNESCU, E.: Studii cerc. științ. Acad. R.P.R. Fil. Cluj (1951) 2, 320; 4. DAN-DICKMANN, S., ABLONCZY, P.: Orvosi Hetulap (1950) 91, 197; 5. EDLUND, I.: Acta chir. Scand. (1952) 103, 337; 6. IAGNOV, S., ZAMFIRESCU, M., MICU, O., POPESCU, I. GR., SAFIRESCU, E.: Rev. științ. med. Med. Internă IV. (1952) 4, 56; 7. JACOBY, S.: J. Physio. (1947) 106, 33; 8. KECLIK, M., LOJDA, ZD., BURES, ZD., MALIS, FR.: Acta med. scand. (1960) 167, 159; 9. KEMENY, GY., FESZT, T., ALMASI, ZS., GÜNDISCH, M., KASZÁ, L.: Marosvásárhelyi O. Gy. I. Tud. ülésszak (1955) 21; 10. KEMENY, GY., HUSZÁR, I., FESZT, T.: Studii și cerc. inframicrobiol. (1954) 5, 89; 11. KRITZLER, R. A., BEAUBIEN, J.: Am. J. Pathol. (1949) 25, 1079; 12. MAGYAR, J., FISCHER, A.: A máj és az epeutak. Akad. kiad. Bp. (1957); 13. MAROS, T., PAPAY, Z., SZABO, A., BIRO, F.: Probl. Terapeutică (1959) 10, 69; 14. RONA, L.: Marosvásárhelyi O. Gy. I. III. Tud. Ülésszak (1960) 8; 15. WACHSTEIN, M., ZAK, F. G.: J. Clin. Pathol. (1950) 20, 99; 16. WIENER, F., BABONITS, M.: Morfologia norm. și pathol. (1959) 4, 79.



Fig. nr. 1. - Stază biliară acută. Fosfatază alcalină pusă în evidență prin metoda lui Gömöri. Celulele hepatice au un aspect normal, capilarele biliare sînt inegal îngroșate.
Ob. imersie, Oc. 7 x.



Fig. nr. 3. Spațiul periportal lărgit. Lipsa activității enzima-



Fig. nr. 2. - Icter mecanic persistent de 15 zile. Capilarele biliare sînt dilatate, sinusul endotelial prezintă o activitate fosfatazică intensă. Plasma celulelor hepatice prezintă de asemenea o activitate crescută. Ob. imersie, Oc. 7 x.



Fig. nr. 4. - Spatiu perinortal lărgit, sînge în focarele. Mărit