

CONTRIBUȚII LA PROBLEMA INTERESĂRII FICATULUI ÎN GLOMERULONEFRITA DIFUZĂ ACUTĂ LA COPII

C. Rusnac, Catrinel Rusnac, Irina Udvar, Alice Ciugudeanu, Felicia Dulău

Dintre afecțiunile în care există posibilitatea unei interesări hepatice concomitente, face parte și glomerulo-nefrita difuză acută. Dovada suferinței ficatului la bolnavii nefritici au făcut-o numeroși autori, clinicieni și anatomo-patologi (5, 8, 11, 15, 17, 19). Toți acești autori au studiat însă ficatul nefritic în mod unilateral, numai funcțional sau numai morfologic și cel mai adesea sub aspectul al unei singure funcții.

În studiul nostru ne-am propus să facem o explorare complexă, multi-laterală a ficatului la copiii nefritici, atât clinic, funcțional, cât și morfologic, pentru a stabili nu numai frecvența și gradul interesării lui în această boală, ci și corelația dintre multiplele teste funcționale pe de o parte și dintre clinic, funcțional și morfologic, pe de altă parte.

Material și metode

Materiul nostru cuprinde 24 copii cu glomerulonefrită difuză acută (G.D.A.), internați în clinica de pediatrie din septembrie 1966 pînă în martie 1967. 13 băieți și 11 fetițe, între 6 și 15 ani, în ale căror antecedente personale nu figurează nici o afecțiune hepatică. Menționăm că 3 dintre acești copii au prezentat și semne de insuficiență cardiacă, iar 2 tabloul insuficienței renale acute (anurie, azotemie).

Examenul clinic a ținut cont de eventualele semne de suferință hepatică (subiective și obiective), iar pentru examenul funcțional al ficatului am ales după *Fauvert* (cit. de 21), cinci grupe de probe, la care noi am adăugat încă una, referitoare la metabolismul hidraților de carbon: 1. Proba cu B.S.P.. 2. Determinarea bilirubiniei libere și conjugate, cercetarea în urină a produșilor de hidroliză ai bilirubinei și în sânge a fosfatazei alcaline. 3. Determinarea unor factori

hepatici ai coagulării (timpul de proconvertină, de proaccelerină și protrombină). 4. Cercetarea nivelului seric al transaminazelor GOT și GPT ca și al aldolazei. 5. Determinarea gama-globulinemiei (electroforetic) și a testelor de labilitate serică (reacția Takata-Ara, Kurkel, Mc Lagan, Wuhman-Wunderly). 6. Proba hiperglicemiei provocate, prin administrare i. v. de glucoză. Probele s-au efectuat în primele zile de internare (și până în a 10-a zi de boală), fiind repetate la externare, între a 4-a și a 6-a săptămână de boală.

Puncția-biopsie hepatică s-a efectuat la 5 copii, între ziua a 2-a și a 9-a de la internare, fără a se mai repeta. Fragmentele de ficat recoltate s-au colorat cu hematoxilină-eozină și van Gieson.

Rzultate și discuții

A. Clinic, unele acuze subiective puțin ține și de o suferință hepatică (inapetență, senzație de amar în gură, oboseală și somnolență post prandială, dureri în hipocondrul drept) au fost prezente la 9 dintre copiii fără insuficiență cardiacă sau renală, la 6 dintre ei coexistând și o hepatomegalie de 1,5 până la 3 cm, de consistență elastică, uneori ușor sensibilă la palpare. La 4 copii, această hepatomegalie s-a menținut și la externare. În afara oricărei acuze subiective din partea ficatului, icter nu am constatat la nici un copil, doar un foarte ușor subicter scleral la 2 copii, cu discretă hiperbilirubinemie.

B. Din datele de laborator, indicate în tabel numai prin valorile patologice, reiese că retenția BSP a fost crescută la 13 din 24 copii și anume la toți cei 3 cu insuficiență cardiacă, dar și la 10 copii cu G.D.A. fără insuficiență cardiacă. De aici se poate conchide că pe lângă factorul hemodinamic, secundar decompensării, a intervenit în alterarea acestei probe și afectarea celulelor parenchimatose de către procesul infecțios-alergic însăși. Explorarea sindromului excretor-biliar a pus în evidență prezența unei hiperbilirubinemii directe, moderate, în 8 cazuri (cite unul și din cei decompensați cardiac și renal) și a urobilinogenuriei la 7 copii (între care și cei 3 decompensați cardiac). Bilirubinemia totală a fost ușor crescută la 2 cazuri (unul și cu insuficiență cardiacă) fără a atinge însă valoarea necesară apariției unui icter. Fosfatazele alcaline au fost crescute (în lipsa oricărui semn de rahitism) la o treime a copiilor, coincidând în toate cazurile cu creșterea bilirubinemiei directe. Deci, funcția biligenetică este foarte discret alterată și numai la o treime din cazurile de nefrită acută. Însă, alterarea ei și în afara insuficienței cardiace, pledează de asemenea pentru o afectare hepato-celulară, ca expresie a procesului nefritic, infecțios-alergic.

Testarea unor factori hepatici ai coagulării (timpul de proconvertină, protrombină și proaccelerină) a arătat prelungirea timpului de proconvertină la 17 copii din 24 și a timpului de protrombină la 5 copii, în timp ce factorul proaccelerină nu a fost modificat la nici un copil. Rezultă că evidențierea deficitului activității proconvertinice este un test mai sensibil decât determinarea timpului de protrombină în explorarea sindromului hepatopriv din glomerulo-nefrita difuză acută, la copii.

Explorarea sindromului de citoliză hepatică prin determinarea activității serice a transaminazelor TGO și TGP și a aldolazei a arătat valori care depășesc limitele fiziologice în 9 cazuri pentru TGP, 5 cazuri pentru TGO și 8 cazuri pentru aldolază. Deci, dozarea TGP poate fi considerată un indiciu mai sensibil al citolizei hepatice în G.D.A. decât TGO și aldolaza serică, ale cărei valori s-au ridicat foarte puțin peste cele normale.

Sindromul inflamator nespecific s-a manifestat prin hipergama-globulinemie la 14 copii din 24, iar dintre testele de labilitate serică, cel mai frecvent au fost pozitive reacția Takata-Ara (în 15 cazuri) și Kunkel (în 14 cazuri). Timolul a fost pozitiv la 9 copii, iar sulfatul de Cadmiu la 5 copii din 24. Dată fiind existența unei disproteinemii și în G.D.A. însăși, rezultatele de mai sus devin greu de interpretat, în sensul că este dificil de întrezărit îndărătul lor o leziune hepato-celulară.

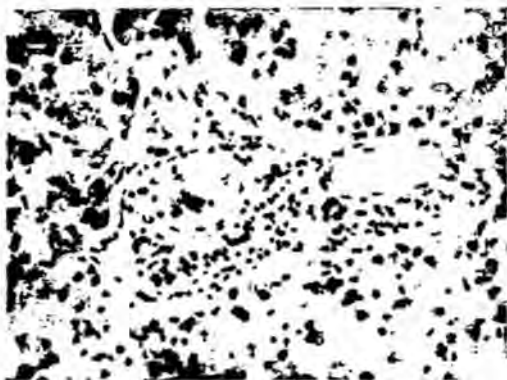


Fig. nr. 1: Intumescență hidropică a celulelor hepatice și infiltrație discretă în spațiul periportal. Col. H. E. microfotogramă cu aparat M. C₁. Ob. 10 x, Oc. F₁

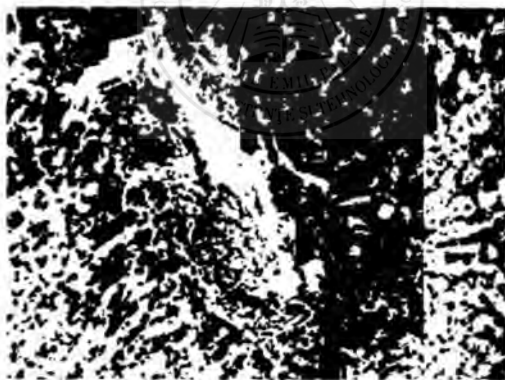


Fig. nr. 2: Infiltrație limfo-histiocitară abundentă la nivelul unui spațiu port. Col. H. E. microfotogramă cu aparat M. C₁ Ob. 10 x, Oc. F₁

C. RUSNAC ȘI COLAB.: CONTRIBUȚII LA PROBLEMA INTERESĂRII FICATULUI
 ÎN GLOMERULONEFRITA DIFUZĂ ACUTĂ LA COPII

| BSP IA 45' | FOSFATAZA ALC | TIMP DI PRO- CONV | TGP | ALDOLAZA | GAMA- GLOB | TAKAT ARA | KUNKED | TIMOL | HIPER GLICEMIE PRONCATA IV IA 15' |
|---------------|------------------|----------------------------|---------|----------|---------------|--------------|--------|--------|--|
| % | U.B | SEC | U | U | % | + | + | U | mg% |
| 10 | 13,3 | 48 | 60 | 14 | 20 | ++ | + | 14 | 168 |
| 5 0 | 7 1,5 | 30 25 | 10 0 | 8 3 | 14 12 | - | - | 4 1 | 140 100 |

Fig. nr. 5: Bulnavul D. M. 10 ani, Dg: glomerulonefrită difuză AC. F. obs. 2477 1966

| Nr | Numele bolnav. Virsua Sexual | Forma clinică de boală | Examenul clinic | | Traversare hepatică | Sindromul excretor-biliar | | | Sindromul hepatoproviv | | | | Sindromul de citoliză | | | |
|--------|---------------------------------|--------------------------------------|-----------------|------------|---------------------|---------------------------|--------|--------|------------------------|------|--------------------|---------------------|-----------------------|--------|-----------|-----|
| | | | semne sub | hepar mare | | Bilirubin mg% | indir. | total | uBg. | pie. | foafat. alc. u. B. | Fact. ai coagulării | T.G.O. | T.G.P. | Aldo-laze | |
| 1 | A. L. 9 ani O | Nefrită difuză ac. | - | - | - | 0.80 | - | - | - | 14.6 | 51 | - | - | - | - | - |
| 2 | L. S. 7 ani d | " | + | + | 10 | - | - | - | + | - | 48 | - | - | - | - | - |
| 3 | P. M. 10 ani d | " | + | + | 8 | - | - | - | - | - | 58 | 42 | - | - | 60 | - |
| 4 | F. I. 8 ani d | " | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 36 | 15 |
| 5 | S. M. 9 ani d | " | - | - | - | 0.75 | - | - | - | 12.5 | - | - | - | - | 28 | - |
| 6 | N. E. 6 ani q | " | + | + | 9 | - | - | - | - | - | 47 | - | - | - | 30 | - |
| 7 | R. G. 8 ani d | " | + | - | 8 | - | - | - | - | - | 47 | - | - | 20 | - | - |
| 8 | F. I. 7 ani d | " | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 12 |
| 9 | O. I. 12 ani q | " | + | - | 8 | - | - | - | - | - | 48 | 36 | - | - | - | - |
| 10 | S. M. 14 ani q | " | - | - | 7 | 0.75 | 0.50 | 1.25 | + | - | 52 | - | - | - | - | 10 |
| 11 | D. M. 15 ani q | " | + | + | 10 | - | - | - | - | 13.3 | 48 | - | - | 32 | 60 | 14 |
| 12 | G. A. 13 ani q | " | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 40 | - |
| 13 | S. R. 14 ani q | " | - | - | - | 0.80 | - | - | + | 15.2 | - | - | - | - | - | - |
| 14 | T. F. 14 ani q | " | + | + | 12 | 0.70 | - | - | - | 10.8 | 38 | 34 | - | - | 48 | - |
| 15 | M. A. 7 ani d | " | + | + | - | 0.85 | - | - | - | 16.6 | 48 | - | - | - | - | 10 |
| 16 | D. S. 9 ani d | " | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 17 | M. P. 8 ani d | " | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 40 | - | 17 |
| 18 | C. A. 7 ani d | " | + | + | 8 | - | - | - | - | - | 42 | - | - | - | - | - |
| 19 | K. I. 6 ani d | " | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 12 |
| 20 | R. F. 8 ani q | Nefrită ac. cu insufic. renală ac. | - | - | 7 | - | - | - | - | - | 38 | - | - | - | - | - |
| 21 | K. I. 12 ani q | " | - | - | - | 0.85 | 0.50 | 1.35 | - | 34.4 | 52 | 45 | - | - | - | 14 |
| 22 | B. L. 10 ani q | Nefrită ac. cu insufic. cardiacă ac. | + | + | 8 | - | - | - | + | - | 48 | - | - | - | 25 | - |
| 23 | T. S. 9 ani d | " | + | + | 12 | - | - | - | + | - | 42 | - | - | - | 36 | - |
| 24 | M. M. 15 ani q | " | + | + | 10 | 1.20 | - | - | + | 16.6 | 52 | 38 | - | 34 | 42 | - |
| VALORI | | | - | - | 5 | 0-0.30 | 0-0.80 | 0.80-1 | - | 1-7 | 25 | 26-32 | 25-30 | 0-15 | 0-10 | 3-8 |

Sindromul inflamator nespecific

| Gama glob % | Takata Ara | Kunkel | Mc. Legan | Wuhrman | Hyperglicemia provocata l. v. |
|-------------|------------|--------|-----------|---------|-------------------------------|
| 18 | ++ | ++ | 8 | — | 96, 170, 142. 108, 92 |
| 19 | + | — | — | — | 100, 186, 164, 128, 96 |
| 20 | — | — | — | — | — |
| — | + | ++ | — | + | 102, 196, 176. 130, 96 |
| — | + | + | — | — | 86, 160, 142. 120, 92 |
| 21 | — | — | — | — | — |
| 18 | + | ++ | 12 | — | 100, 188, 160, 126, 98 |
| — | + | — | — | — | — |
| 19 | — | + | — | — | 98, 180, 158. 125, 90 |
| 22 | — | + | — | — | — |
| 20 | ++ | + | 14 | — | 88, 168, 134, 106, 92 |
| — | ++ | — | 8 | — | 90, 176, 144. 118, 86 |
| — | + | ++ | — | — | 102, 192, 170. 136, 94 |
| 19 | — | — | — | — | — |
| 22 | ++ | + | 10 | + | 92, 180, 160. 128, 88 |
| — | + | — | — | — | — |
| — | — | — | — | — | — |
| 18 | ++ | + | 8 | — | — |
| 19 | — | — | — | — | 98, 182, 158. 126, 100 |
| — | — | — | — | — | — |
| — | — | — | — | — | 88, 168, 132. 102, 96 |
| 20 | + | ++ | 10 | + | 90, 170, 136. 112, 92 |
| — | + | ++ | — | — | 88, 166, 120. 98, 82 |
| 18 | ++ | ++ | 7 | — | — |
| — | — | + | 8 | — | 92, 190, 180. 92, 82 |
| 12-14 | — | — | 1-4 | — | 30, 120, 110. 100, 80 |

În sfârșit, la 16 copii (2/3 a cazurilor) curba hiperglicemiei provocate a îmbrăcat un aspect patologic, cu vârful triunghiului glicemic (la 15 minute) mai înalt decât în mod obișnuit, deși revenirea la normal s-a făcut în timpul optim de 2 ore. Acest lucru este totuși revelator pentru un deficient hepatic în glicogenosinteză. La externarea copiilor, examenul funcțional hepatic a fost normal.

Pe marginea datelor de laborator se impun două observații importante:

1. Discordanța obișnuită a probelor funcționale hepatice. Astfel în timp ce funcția biligenetică este foarte discret alterată, iar sindromul de citoliză este de asemenea puțin exprimat, funcția de traversare, protrombinoformatoare și glicogenosintetică sînt mult mai intens alterate și la un număr mai mare de cazuri. Toate trei funcțiile fiind dintre cele mai specifice, ele par să indice o alterare reală a ficatului în G.D.A. În ce privește corelația dintre funcțional și clinic, nu există nici un paralelism.

2. Deși alterarea funcțiilor hepatice este mai exprimată la cazurile cu insuficiență cardiacă, totuși pozitivitatea lor și la copiii fără insuficiență, exclude intervenția numai a factorului hemodinamic și probează că ficatul este lezat și de către procesul infecțios-alerbic care stă la baza G.D.A.

C. Examenul histopatologic al ficatului, executat pe fragmente obținute prin puncție-biopsie și colorate cu hematoxilina-eozină și van Gieson a arătat pe de o parte modificări parenchimale, constînd într-o întumescență hidropică a celulelor hepatice (fig. 1), care în mare parte sînt binucleate și cu nuclee inegale, hipo- sau hiperchromi, pe de altă parte, modificări mezenchimale, constînd în principal, dintr-o infiltrație abundentă de elemente de tip limfo-histocitar, a spațiilor porte (fig. 2). De menționat că structura lobulară a ficatului este păstrată.

Încercînd să stabilim o corelație între modificările hepatice funcționale și cele histologice, la cei 5 copii examinați și din acest punct de vedere, se pare că există un paralelism între frecvența modificărilor parenchimatoase și sindromul hepatoprov, pe de o parte și între modificările spațiilor porte și sindromul inflamator nespecific, pe de altă parte.

Concluzii

Afectarea ficatului în cursul G.D.A. la copii este neîndoiebnică și se manifestă prin modificări morfo-funcționale, de cele mai multe ori neexteriozitate clinic. Explorarea funcțională a ficatului indică alterarea cu precădere a funcțiilor de traversare hepatică, protrombinoformatoare și glicogenosintetică. Examenul histologic al ficatului arată modificări inflamatorii, interesînd mai ales mezenchimul și constînd într-o infiltrație a spațiilor porte cu elemente rotundocelulare. Modificările ficatului nefritic sînt expresia procesului infecțios-alerbic, care stă la baza G.D.A. și nu consecința tulburărilor hemodinamice consecutive insuficienței cardiace. Posibilitatea lezării ficatului în cursul G.D.A., deși ușoară și pasageră, reclamă măsuri de ordin terapeutic (extracte hepatice, metionină, B₁₂).

În încheiere, prezentăm o diagramă simplă (fig. nr. 3) care cuprinde probele hepatice cele mai frecvent și mai intens alterate în G.D.A. și pe care o recomandăm pentru investigarea funcțională a ficatului în această boală.

Sosit la redacție: 25 iulie 1967.

Bibliografie

1. ARNEIL G. C.: Lancet (1961), 2, 1103; 2. BOIVIN P., FAUVERT R.: Presse med. (1964), 54, 2371; 3. CARNARU ȘT.: Morf. Norm. și Patol. (1965), 1, 11; 4. CLOPOTARU și colab.: Stud. Cercet. Fiziol. (1963), 2, 307; 5. COSMA V., GHERMAN GH., PAPILIAN V.: Puncția, biopsie hepatică. Ed. Med. Buc., 1960; 6. DUMITRU C. C. și colab.: Med. Int. (1962), 1, 1; 7. ERLINGER S.: Presse Med.

(1965). 1, 1; 8. FALUDI GY., SIEGLER P.: Orv. Hetilap (1955). 4, 90; 9. FODOR O. și colab.: Med. Int. (1965), 4, 399; 10. GOLDENBERG N., BLUM M.: Viața Medicală (1963), 2, 257; 11. GNATIUK A.: Pediatria Moszkva (1963), 8, 33; 12. HAEFFNER A., FULGRAND G.: Sem. Hop. Paris (1964), 54, 2452; 13. HALPERN B. N., LAGRUE G., BARIETI J.: Med. et Hyg. (1965), 671, 57; 14. KÖPICH și colab.: Viața Medicală (1965), 14, 961; 15. KOSSOVA E. T., SALIT L. S., ZERNOVA V. A.: Vop. Ohr. Materina (1961), 8, 16; 16. LATO M., ANTONELLI G.: Aggiorn. pediat. (1960), 11, 385; 17. LOKSINA F. A.: Arhiva terit. (1959), 3, 286; 18. MINCU I., GEORGESCU R.: Med. Internă (1961), 5, 641; 19. MURATIVI I. V.: Vop. Ohr. Materina (1960), 4, 40; 20. PĂUNESCU-PODEANU A.: Ghid de date biologice normale și patologice. Ed. Med. Buc. 1962; 21. PĂUNESCU-PODEANU A., VILCULESCU C.: Viața Medicală (1966), 23, 1637; 22. POP S., BARBU N., GĂLL G.: Timișoara med. (1964), 4, 397; 23. RUNCAN V.: Probleme de hepatologie, Ed. Med. Buc. 1964; 24. ROYER P., HABIG (Mme R.), MATHIEU H.: Problemes actuelles de nephrologie infantile. Ed. Flammarion, Paris, 1963; 25. STOICULESCU P.: Viața Med. (1962), 9, 449; 26. TAKATSU T., SATO H.: Ann. Paediat. (Basel), (1962), 199, 366; 27. VARRAY A., MASSON M.: Presse. Med. (1964), 16, 2600; 28. VICIU E. și colab.: Med. Int. (1962), 1, 41; 29. VILLA L.: Rev. Int. d'Hepatol. (1961), 6, 483; 30. ZIEVE L.: Rev. Int. d'Hepatol. (1960), 8, 1075;