

Catedra de anatomie umană (cond.: prof. dr. T. Maros, doctor-docent, profesor emerit, membru corespondent al Academiei de științe medicale), Catedra de biochimie (cond.: prof. dr. A. Kovács, doctor în chimie) ale I.M.F. Tîrgu Mureș, Institutul de medicină internă „N. Gh. Lupu” din București, al Academiei de științe medicale (cond.: prof. dr. I. Bruckner, doctor-docent, membru al Academiei de științe medicale)

## UNELE PRECIZARI CU PRIVIRE LA CARACTERISTICILE HIPERAMONIEMIEI DE ORIGINE CITOLITICĂ \*

(Nota II)

dr. T. Maros, dr. A. László, dr. J. Vofkori, dr. C. Dumitrescu

Cu ocazia unor cercetări anterioare efectuate pe animale de laborator, unul din noi (Maros și colab.) a arătat că autoliza rapidă a grefelor de ficat în cavitatea peritoneală este însoțită de semnele dereglării funcțiilor nervoase superioare și de o mortalitate considerabilă, mai ales la ciini. Dozările de amoniac din sângele venos periferic indicau valori net superioare față de cele obținute înainte de implantare (1, 2).

Întrucît excesul de amoniac se consideră și în ultimul timp ca un factor toxic, cu puternică acțiune deprimantă asupra mecanismelor energetico-oxidative ale neuronilor (3, 4, 5, 6, 7, 8), ne-am propus să clarificăm trăsăturile fundamentale ale hiperamoniemiei citolitice și corelația acesteia cu simptomele clinice.

### Material și metodă

În anestezie locală cu xilină (1 %) am efectuat laparotomii la 32 ciini de talie mijlocie, excizînd din marginea anterioară a lobilor hepatici stîng și drept (mijlociu) un fragment cît pulpa policelui. La 25 ciini (lotul experimental) am introdus fragmentul de ficat în cavitatea peritoneală, iar la alți 7 (lotul martor) l-am îndepărtat din organism. După suturarea plăgii hepatice și a peretelui abdominal animalele au fost ținute sub observație.

Pentru determinarea amoniemiei (de două ori înainte, respectiv la 24, 48 și 72 de ore după operație) am utilizat metoda de microdifuziune a lui Seligson și colab. (9). Aceasta întrunește avantajele metodei Conway, larg răspîdită, permițînd determinări în serie într-un timp relativ scurt, paralel cu probe de control. La două loturi a cîte 7 ciini am determinat paralel activitatea aminotransferazei (SGPT și SGOT) din plasma sanguină, la intervalele menționate mai sus. Singele a fost recoltat dimineața pe nemîncate.

Am urmărit simptomele clinice, în comparație cu amoniemia și activitatea aminotransferazei, precum și reacția peritoneală provocată de grefa de ficat.

\* Comunicat la cea de a VIII-a Ses. științ. a cadrelor didactice. I.M.F. Tîrgu Mureș, 17—18 decembrie 1971.

## Rezultate

La cîinii martori etapa postoperatorie s-a desfășurat normal, cu supraviețuirea întregului lot. Spre deosebire de cei cu implant hepatic, la care s-au manifestat constant simptome nervoase (adinamie, apatie și somnolență) deja în primele 24 de ore. Intensitatea acestora atingea gradul maxim în etapa 24—48 de ore, după care tabloul clinic fie că se ameliorea treptat, fie se agrava brusc, trecînd într-o stare comatoasă cu sfîrșit letal. Cîinii zăceau în stare de inconștiență, nu reactionau nici la stimulii puternici, prezentînd tulburări grave ale funcțiilor vegetative (hipotermie, tahicardie, polipnee), membre reci și patul vascular periferic aproape golit. Din 25 cîinii purtători de implant hepatic au pierit 10 în intervalul de 48—72 ore după intervenție. În jurul fragmentelor de ficat transformate într-o masă amorfă, acoperită de fibrină, am găsit 50—60 ml de lichid seros, ușor tulbure.

Tabelul nr. 1

		Media valorilor NH <sub>4</sub> <sup>+</sup> μgr %		Diferențe	Decese spontane
		Preope- rator	Postope- rator		
Martori	1	265	222	- 43	—
	2	232	215	- 17	—
	3	272	248	- 24	—
	4	250	250	0	—
	5	240	263	+ 23	—
	6	340	211	- 129	—
	7	305	250	- 55	—
Lotul experimental	1	250	250	0	—
	2	192	212	+ 20	—
	3	285	246	- 39	+
	4	250	320	+ 70	+
	5	190	241	+ 51	—
	6	225	269	+ 44	—
	7	170	232	+ 62	—
	8	205	302	- 97	—
	9	263	308	+ 45	—
	10	296	287	- 9	+
	11	301	293	- 8	—
	12	300	375	+ 75	+
	13	270	410	+ 140	+
	14	279	344	+ 65	+
	15	242	303	+ 61	—
	16	245	195	- 50	+
	17	177	165	- 12	+
	18	265	190	- 75	—
	19	167	240	+ 73	+
	20	105	210	+ 105	—
	21	190	190	0	—
	22	185	180	- 5	+
	23	170	183	+ 13	—
	24	128	178	+ 50	—
	25	110	140	+ 30	—

Din 64 de determinări efectuate preoperator (de două ori la fiecare animal), 36 probe (=56 %) prezentau valori între 200—300  $\mu\text{gr}\%$   $\text{NH}_4^+$ , restul situându-se dedesubtul sau deasupra limitelor de mai sus. Sub raportul valorilor individuale am găsit diferențe de 0—50  $\mu\text{gr}\%$  în proporție de 72 %, în rest diferențele între cele două etaloane de comparație erau mai mari.

De altfel, prin compararea datelor publicate de diferiți autori (10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19) rezultă că amoniemia normală oscilează în limite mari, obținându-se diferențe apreciabile chiar la același animal, după o activitate musculară obișnuită (20). Din această cauză am adoptat metoda de autocontrol, comparând între ele media valorilor obținute pre- și postoperator (— = valori scăzute, + = valori crescute față de cele inițiale)

Diagrama hiperamoniemiei postoperatorii relative ( $\Delta$ ) în comparație cu valorile de control, este redată în fig. nr. 1, demonstrând dinamica procesului în funcție de timpul scurs de la implantare (la câteva animale și la 144 ore după intervenție).

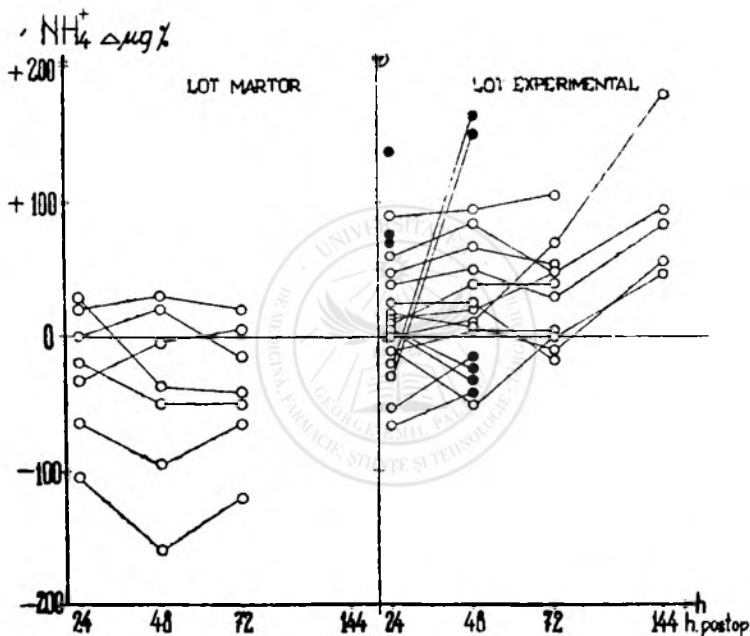


Fig. nr 1

În tabelul nr 2 am cuprins datele care exprimă activitatea aminotransferazei (SGPT și SGOT) în raport cu gradul hiperamoniemiei postoperatorii, la lotul martor și la un subgrup de ciini cu implant hepatic (nr. 9—15 din tabelul nr. 1). Rezultatele sînt exprimate în unități Wroblewski (pentru SGPT) și Cooper (pentru SGOT).

#### Discuții

Alterarea timpurie a stării generale și caracterele simptomelor clinice la toate animalele din lotul experimental, dovedesc că produsele dezintegrării grefelor de

Tabelul nr. 2

	Nr. anim.	Gradul hiperamon. postop.	S G P T						S G O T					
			Pre-operator	Postoperator			Preoperator		Postoperator					
				24	48	72h			24	48	72h			
Martori	1	— 43	10	6	72	72	17,5	20	22	145	60	80		
	2	— 17	6	6	97	188	80	20	17	421	255	80		
	3	— 24	6	5	86	160	86	16	18	145	400	125		
	4	— 0	17	8,5	141	233	97	16	16	200	210	145		
	5	— 23	10	5	141	133	80	16	14	125	210	46		
	6	— 129	10	2,5	141	136	39	16	14	200	400	125		
	7	— 55	6	10	191	169	72	16	20	472	92	92		
Cu implant hep.	9	— 45	—	—	156	183	164	22	28	71	55	415		
	10	— 9	6	18,5	184	204	E	22	18	110	70	E		
	11	— 8	5	10	168	192	156	30	32	95	80	445		
	12	+ 75	19	8,5	172	E		18	10	95	E			
	13	+ 140	6	5	164	E		32	18	100	E			
	14	+ 65	8,5	11	164	180	E	16	20	92	105	E		
	15	+ 61	17	17	98	114	125	8	8	75	78	540		

In tabel E = Exitus

ficat în cavitatea peritoneală exercită o remarcabilă acțiune neurotoxică. De altfel, acest fapt rezultă și din investigațiile noastre electroencefalografice, cuprinse în altă lucrare (21).

Frecvența mare a deceselor (40%) față de cini martori, care toți au supraviețuit aceași intervenție (dar fără implantare), constituie încă un argument în favoarea toxicității factorilor citolitici proveniți din implantele hepatice.

Posibilitatea unei peritonite generalizate se exclude de sine în urma constatărilor făcute la autopsie. De asemenea și toxemia generată de Clostridium perfringens poate fi eliminată ca factor declanșator al deceselor, pe baza analizelor noastre bacteriologice (22).

Din tabelul nr. 1 rezultă că la lotul martor (exceptând un singur caz) diferența între media valorilor  $\text{NH}_4^+$   $\mu\text{gr}\%$  se situează sub limita celor obținute înainte de operație. Spre deosebire de lotul cu implant hepatic, la care în 16 cazuri din 25 (64%) amoniemia postoperatorie depășește evident gradul celei înregistrate preoperator. La 3 cini am găsit diferențe în minus, comparabile cu ale lotului martor, iar la alte 6 animale același grad de amoniemie, sau ceva mai redus ca înainte de operație. Prin urmare, în etapa postoperatorie la majoritatea ciniilor purtători de implant hepatic s-a manifestat o hiperamoniemie absolută. Din graficul nr. 1 reiese că hiperamoniemia citolitică apare mai frecvent în primele două zile după implantare. Dintre cele 10 cazuri de decese spontane, 5 au coincis cu creșterea bruscă a valorilor individuale în primele 48 de ore ( $\text{NH}_4^+ > 75 \mu\text{g}\%$ ). Un ciine (nr. 22) a decedat în etapa 24—48 de ore, iar alți patru (nr. 3, 10, 16 și 17) în perioada 48—72 de ore, cu valori amoniacale în minus față de cele inițiale. Credem că acest fenomen — în aparență contrar presupunerilor noastre — se datorește faptului, că perioada de ascensiune amoniacală nu a fost surprinsă la momentul potrivit, recoltările de sînge efectuîndu-se la intervale fixe. Pe de altă parte, este necesar să arătăm că la un număr de cini din lotul cu implant hepatic, care — deși prezentau simptome toxice grave au supraviețuit intervenția — am găsit de asemenea valori ridicate în raport cu cele preoperatorii. Considerăm

că este fenomen se explică prin rezistența diferită a ciinilor față de acțiunea neurotoxică a amoniacului excedentar de proveniență citolitică.

Cit privește gradul citolizei, unele relații se pot obține prin confruntarea cifrelor din tabelul nr. 2. Astfel, la lotul martor aminotransferaza SGPT și SGOT în intervalul 24—48 de ore prezintă o activitate mult superioară față de cea înregistrată înainte de intervenție, cu tendință de revenire la 72 de ore. De altfel, creșterea activității acestor enzime la scurt timp după traumatizarea ficatului este semnalată și de alți autori (23, 24, 25, 26). La lotul experimental activitatea mult crescută a aminotransferazei SGPT se menține practic neschimbată și la 72 de ore după operație, iar aminotransferaza SGOT, care la început ascensionează mai lent, atinge un nivel excesiv de înalt (peste 400 U. Cooper) în ziua 3-a. Aceste date atestă proporțiile citolizei țesutului hepatic implantat, în urma căreia se degajă produsele amoniacale cu efecte neurotoxice.

### Concluzii

Fragmentele de ficat introduse în cavitatea peritoneală suferă o dezagregare rapidă, rezultând un surplus de amoniac în singele venos periferic, care provoacă simptome neurotoxice și decese prin comă. Supraviețuirea depinde de rezistența individuală față de intoxicația amoniacală.

Activitatea aminotransferazei (SGPT și SGOT) în plasma sanguină a ciinilor cu implant hepatic confirmă un proces de citoliză masivă, care duce la eliberarea factorilor neurotoxici.

Sosit la redacție: 15 ianuarie 1972.

### Bibliografie

1. MAROS T., KELEMEN J., NAGY B., ÁBRAHÁM A.: Naturwiss. (1958), 45, 399; 2. MAROS T., KELEMEN J., NAGY B., ÁBRAHÁM A.: Arkhiv. patol. (Moskova), (1959), 10, 39; 3. BADIU G., MISON-CRIGHEL N.: J. Neurochem. (1966), 13, 1217; 4. OKADA M.: Vitamins (Kyoto), (1967), 35, 356; 5. SCHENKER S., McCANDLESS D. W., BROPHY E., LEWIS M. S.: J. Clin. Invest. (1967), 46, 838; 6. SHOREY J., McCANDLESS D. W., SCHENKER S.: Gastroenterology (1967), 53, 706; 7. ROBERGE A., CHARBONNEAU R.: Rev. Canad. Biol. (1968), 27, 321; 8. WIECHERT P., GÖLLNITZ G.: J. Neurochem. (1969), 16, 317; 9. SELIGSON D. și colab.: J. Lab. Clin. Med. (1951), 38, 324; 10. CONWAY E. J.: Microdiffusion Analyses and Volumetric Error, Ed. 4, Crosby Lockwood and Ltd., London, 1957; 11. BACH G., FRIEDEL W., SCHULTZ F. H.: D. Ges. wes. (1959), 14, 1655; 12. STAHL J.: Dtsch. med. Zschr. (1959), 10, 325; 13. MARTINI G. A.: Dtsch. med. Wschr. (1961), 86, 1351; 14. REICHELT K. L., KVAMME E., TREIT B.: Scand. J. Clin. Lab. Invest. (1964), 16, 433; 15. CASTAIGNE P., CAMBIER J., SCHULLER E.: Presse Méd. (1965), 73, 2319; 16. MÜLLER-BELSSSENHIRTZ W., KELLER H.: Klin. Wschr. (1965), 43, 43; 17. GEROK W., PAUSCH J.: Z. ges. exp. Med. (1968), 148, 337; 18. MÜTING D., HEINZE J., REIKOWSKI J., BETZIEN G., SCHWARTZ M., SCHMIDT F. H.: Clin. Chim. Acta (1968), 19, 391; 19. MAROS T., SERESTURM T. M.: Rev. Med. (1971), 17, 376; 20. KIRSTEN E., GEREZ C., KIRSTEN R.: Biochem. Z. (1963), 337, 312; 21. MAROS T., POPOVICIU L., DUMITRESCU C., VOFKORI J., LÁSZLÓ A.: Investigații EEG în hiperamoniemia de origine citolitică. Com. la a VIII-a Ses. științ. a cadrelor didactice, I.M.F. Tirgu Mureș, 17—18 decembrie 1971; 22. MAROS T., LÁSZLÓ I., DUMITRESCU C., VOFKORI J., LÁSZLÓ A.: Cu privire la presupusul rol al microbului Clostridium perfringens în producerea encefalopatiei de origine hepatică la ciine. Com. la a VIII-a Ses. științ. a cadrelor didactice, I.M.F. Tirgu Mureș, 17—18 decembrie 1971; 23. SPANGLER H.: Wien. klin. Wschr. (1963), 75, 185; 24. SCHRAMM W.: Med. Welt. (1964), 13, 706; 25. HELLSTRÖM G.: Acta Chir. Scand. (1966), 131, 476; 26. RISHOLM L., SULLIVAN L.: Acta Chir. Scand. (1966), 131, 495.