

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

## **MODIFICĂRILE UNOR ELECTROLIȚI PLASMATICI ÎN HIPERAMONIEMLA DE OROGINE CITOLITICĂ \***

**(Nota III)**

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

Este un fapt cunoscut că bolile hepatice grave se asociază frecvent cu tulburări electrolitice, dintre care mai importante sînt hipokaliemia și hiponatremia (1). În lucrarea de față ne-am propus să urmărim dinamica acestor modificări în hiperamoniemia citolitică, provocată prin implantarea unor grefe libere de ficat în cavitatea peritoneală.

### *Material și metodă*

În condiții de asepsie am efectuat o laparotomie mediană superioară la 19 ciini, excizînd din marginea anterioară a ficatului un bloc triunghiular de mărimea pulpei policelui. După coaserea locului de secționare cu fire de catgut, la 7 ciini (lotul martor) fragmentul de ficat a fost îndepărtat din organism, iar la ceilalți 12 (lotul experimental) fragmentul a fost lăsat în cavitatea peritoneală. Amănuntele legate de tehnica folosită sînt descrise în lucrările noastre anterioare (Maros și colab. 2, 3, 4, 5, 6).

Concentrația de amoniac din singele venos periferic a fost determinată la ambele loturi prin metoda de microdifuziune a lui Seligson (7). Valorile obținute la 24, 48 și 72 de ore (respectiv la 5 și 16 zile) după intervenție au fost comparate cu cele înregistrate la același animal înainte de operație. Concomitent am determinat pe cale fotometrică din probele de singe recoltate la intervalele menționate mai sus sodiul și potasiul din serul sanguin și din eritrocite, respectiv raportul dintre masa eritrocitară și plasma supernatantă. Paralel cu aceste determinări am urmărit: starea generală și comportamentul animalelor, activitatea aminotransferazel (SGPT și SGOT), modificările electroencefalografice, caracteristicile florei microbiene din implantul hepatic și leziunile histologice din sistemul nervos central. În

\* Comunicat la a VIII-a Sesiune științifică a I.M.F. Tirgu Mureș, 17—18 decembrie 1971

lucrarea de față ne limităm la cercetarea relației dintre hiperamoniemia citolitică și variațiile cantitative ale cationilor amintiți, celelalte aspecte ale problemei formînd obiectul unor comunicări separate (6, 8, 9).

### Rezultate

La lotul martor, la care s-a practicat operația falsă, nu s-au manifestat tulburări clinice și electroencefalografice, iar activitatea aminotransferazei SGPT și SGOT prezenta valori crescute numai în primele două zile după operație. Acest fenomen se remarcă în mod tranzitoriu după orice traumatism al ficatului (10, 11, 12, 13). Toți cîinii din acest lot au supraviețuit intervenției, amoniemia postoperatorie menținîndu-se în limitele valorilor înregistrate preoperator. Sodiul plasmatic și eritrocitar a prezentat o scădere nesemnificativă în primele 48 de ore după operație.

La animalele cu implant hepatic, în primele 48 de ore după intervenție au apărut în mod constant semne de apatie și somnolență. Acestea au coincis cu creșterea excesivă a aminotransferazei SGPT și SGOT, foarte evidentă și la 72 de ore după implantarea fragmentului hepatic (6). Pe electroencefalogramă s-a evidențiat aplatizarea traseului de fond, apariția undelor delta și theta (îndeosebi pe regiunile fronto-centrale) și frecvente vîrfuri cu aspect trifazic. Traseul arată o oarecare ameliorare la 72 de ore, modificările persistînd la un grad mai redus și în etapa următoare (8). Din cei 12 cîini, aparținînd acestui lot experimental, au decedat 5, prin pierderea completă a stării de cunoștință și alterarea funcțiilor vegetative de bază, precedate la unii de tremurături, stări de agitație și hiperreflexie. Pe electroencefalogramă, trecerea în stadiul de comă s-a reflectat prin accentuarea caracterului plat al traseului de fond, respectiv prin apariția în serie a undelor theta-delta și a complexelor trifazice (fig. nr. 1).

La 6 din cîinii cu implant hepatic excesul de amoniac a apărut brusc (la 24 de ore după intervenție), asociindu-se cu tulburări grave pe traseul EEG, urmate în patru cazuri de decese prin comă. La ceilalți 6 cîini (dintre care a decedat numai unul) hiperamoniemia s-a instalat mai tîrziu, tulburările clinice și electroencefalografice avînd același caracter, fiind însă mai atenuate ca la grupul precedent. Dinamica amoniemiei și a natremiei la grupul cu insușiere amoniacală bruscă este ilustrată grafic pe fig. nr. 2.

Valorile medii ale sodiului plasmatic, obținute la lotul martor și la cel experimental, înainte și după operație, sînt reprezentate comparativ în fig. nr. 3. Deviația mediei ( $\Delta$ ) absolute și procentuale, în raport cu valorile de autocontrol, determinate preoperator la aceleași loturi, rezultă din fig. nr. 4.

În ceea ce privește potasiul plasmatic și eritrocitar nu am remarcat diferențe semnificative, iar valorile hematocritului s-au menținut în limitele fiziologice.

### Discuții

Se știe că unul din factorii declanșatori ai tulburărilor nervoase în insuficiența hepatică este excesul de amoniac, care poate rezulta și ca urmare a unei citolize masive în ficat. În cercetările noastre anterioare, care au avut drept scop reproducerea experimentală a stărilor de hiperamoniemie citolitică, semnele clinice și bioelectrice ale suferinței s.n.c. au apărut constant, determinînd în proporție considerabilă decesele prin comă (2, 3, 6, 8). La un număr de animale simptomele clinice au cedat într-un timp relativ scurt, cu toate că nivelul crescut al amoniacului și tulburările EEG persistau și în continuare (8). Aceste fapte coincid cu părerea autorilor, care susțin că între gradul amoniemiei și intensitatea reacției neuropsihice nu există un paralelism obligatoriu, iar hiperamoniemiile sînt adesea reversibile (14).

În experimentele noastre proporțiile sindromului citolitic se reflectă prin valorile mult crescute ale activității SGPT și SGOT, chiar și în perioada de restabilire clinică a ciinilor purtători de implant hepatic (6). Așa cum am arătat într-o altă lucrare, simptomele nervoase și comele cu sfârșit letal, frecvent observate pe materialul nostru de analiză, nu pot fi atribuite unei toxemii provocate de bacilul *Clostridium perfringens* (9).

Rezultă, așadar, că tulburările nervoase și decese la ciini cu implant hepatic se datoresc cu mare probabilitate excesului de amoniac, fără să excludem însă contribuția altor factori patogenici pe care nu i-am urmărit. Prezența unui substrat cerebral alterat — în stările de hiperamoniemie provocate pe această cale — este confirmată de multiplele leziuni neuronale și nevroglice, cu caracter difuz, descrise mai de mult de *Maros* și colab. (2, 3, 4), respectiv de *Secheres* (5), formînd și în prezent obiectul unui studiu amplu, în curs de elaborare.

În prezenta lucrare, electroliții plasmatici și eritrocitari au fost deci investigați în condițiile unei citolize hepatice masive, cu degajări amoniacele instantanee sau tardii, urmate de simptome nervoase grefate pe fondul unei encefalopatii toxice, confirmate electrofiziologic și morfologic. Din fig. nr. 2 rezultă că la ciinii noștri decese spontane prin comă au apărut în condițiile unui puternic șoc de alcalinitate (creșterea bruscă a amoniacului și a sodiului plasmatic) fără tendință de renormalizare. Spre deosebire de animalele care au supraviețuit și la care, în etapa consecutivă saltului alcalin, s-a observat redresarea amoniemiei și a natremiei.

Excesul de sodiu plasmatic, fenomen constant la animalele cu implant hepatic, poate fi consecința unei hipersecreții de aldosteron, care favorizează reabsorbția de Na și excreția de K la nivelul nefronului. După cum se cunoaște, în ciroza hepatică concentrația de aldosteron din sânge este crescută (15) atît datorită hipersecreției acestui hormon corticosuprarenal (16, 17, 18), cît și diminuării metabolizării sale în ficatul lezat (19), fapt ce se deduce și din prelungirea duratei de înjumătățire biologică a hormonului amintit (20). Prin analogie, contribuția unui aldosteronism „secundar“ în determinarea natremiei poate fi admis și în experimentele noastre. Hipokaliemia, care însoțește de obicei aldosteronismul, probabil că rămîne mascată de potasiul ce se eliberează din implantul hepatic dezintegrat. Așa s-ar putea explica că ionograma serică prezintă devieri semnificative numai sub raportul sodiului, care este reținut în organism.

Pe de altă parte, deranjul mecanismelor central-nervoase de reglare ale natremiei poate să apară și ca urmare a acțiunii toxice directe, exercitată de amoniac — rezultat prin citoliză — asupra centrilor metabolici din creier. Această ipoteză pare a fi sprijinită și de observațiile clinice, potrivit cărora în encefalită și în leziunile cerebrale de natură toxică se evidențiază uneori tulburări ale mecanismelor nervoase de reglare ale natremiei.

### Concluzii

Citoliza hepatică masivă, provocată la ciini prin implantarea fragmentelor de ficat în cavitatea peritoneală, este însoțită de tulburări cerebrale (clinice și electrofiziologice) asemănătoare celor întîlnite la om în insuficiența hepatică. La majoritatea animalelor se constată creșterea concentrației de amoniac în sângele venos periferic. Concomitent apare o hipernatremie accentuată, care poate fi expresia unui aldosteronism „secundar“ sau a disfuncției mecanismelor nervoase de reglare ale natremiei, datorită acțiunii toxice directe a surplusului de amoniac, provenit în urma dezintegrării implantelor de ficat.

*Sosit la redacție: 3 mai 1972*

### Bibliografie

1. SCHIFF L.: Bolile ficatului, ed. II-a, Ed. Med., București, 1966; 2. MAROS T., KELEMEN J., NAGY B., ÁBRAHÁM A.: *Naturwiss.* (1958), 45, 399; 3. MAROS

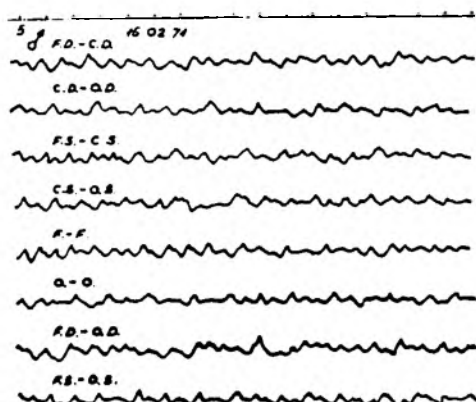


Fig. nr. 1: Electroencefalograma unui ciine cu implant hepatic, la 120 de ore după intervenție. Traseu de fond lent (unde delta monomorfe, rareori polimorfe); se detașează vîrfuri lente de aspect net trifazic (Din colecția Maros—Popoviciu)

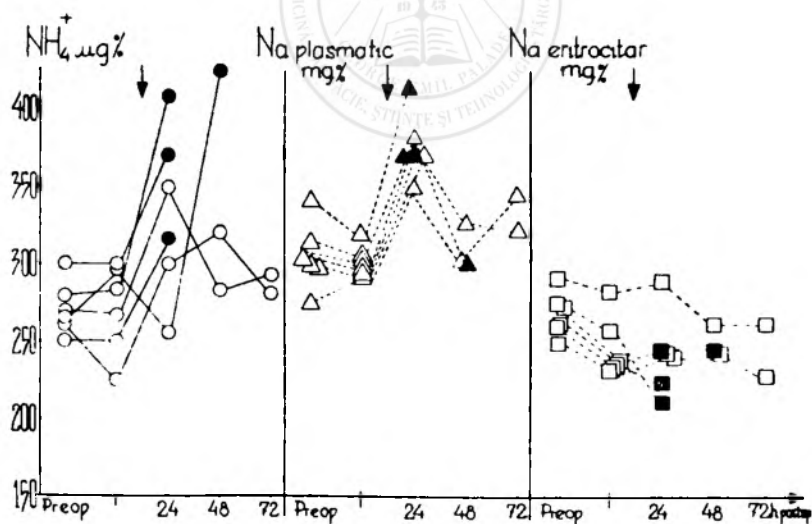


Fig. nr. 2: Graficul ilustrează dinamica amoniemiei și a natremiei la grupul de ciini cu ascensiune amoniacală bruscă (simbolurile negre marchează decesele spontane)

C. DUMITRESCU ȘI COLAB.: MODIFICĂRILE UNOR ELECTROLIȚI PLASMATICI ÎN HIPERAMONIEMIE DE ORIGINE CITOLITICĂ (Nota III)

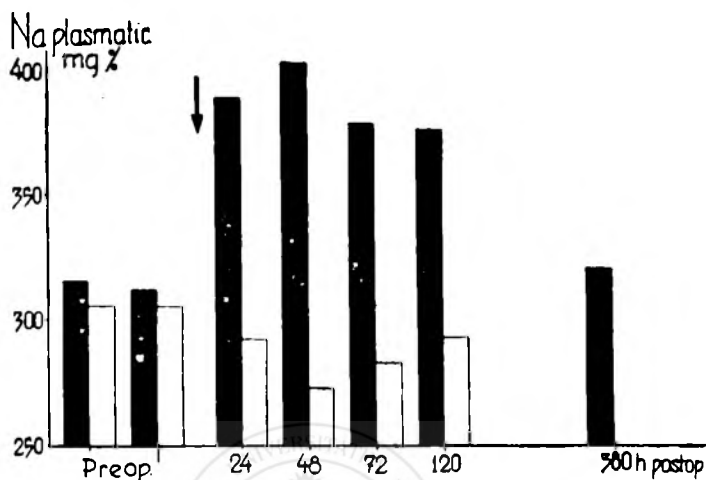


Fig. nr. 3: Graficul demonstrează valorile medii ale sodiului plasmatic la cîinii martori (coloanele albe) și la cei cu implant hepatic (coloanele negre)

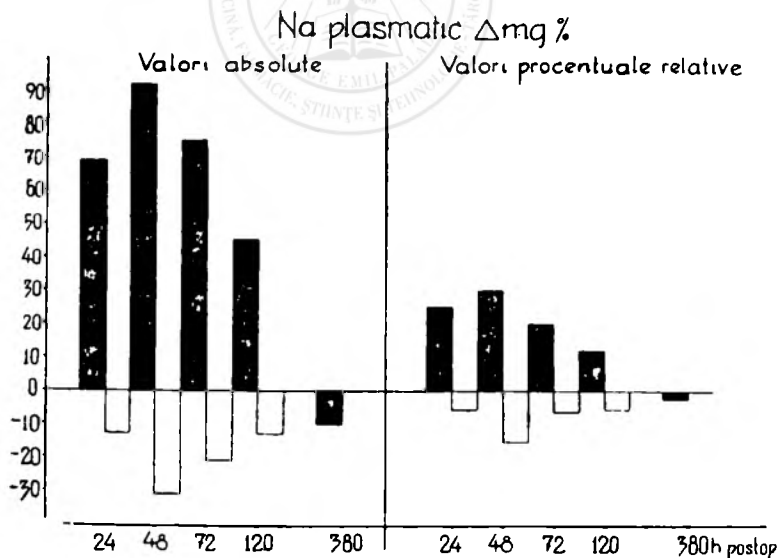


Fig. nr. 4: Deviația ( $\Delta$ ) mediei absolute și procentuale a sodiului plasmatic la cîinii martori (coloanele albe) și la cei cu implant hepatic (coloanele negre) raportată la valorile preoperatorii

T., KELEMEN J., NAGY B., ÁBRAHÁM A.: *Arhiv patol.* (1959), 10, 39; 4. MAROS T.: *Interrelațiile visceroviscerale și neuroviscerale ale ficatului.* Ed. Acad. R.P.R., București, 1964, 163; 5. SECHERES L.: *Influența hiperamoniemiei experimentale asupra s.n.c. Reacția microglială în hiperamonemia experimentală.* Lucrare de diplomă, I.M.F. Tîrgu Mureș, 1968; 6. MAROS T., LÁSZLÓ A., VOFKORI J., DUMITRESCU C.: *Unele precizări cu privire la caracteristicile hiperamoniemiei de origine citolitică.* Comunicat la a VIII-a Ses. științ. a I.M.F. Tîrgu Mureș, 17—18 decembrie 1971; 7. SELIGSON D.: *J. Lab. Clin. Med.* (1951), 38, 324; 8. MAROS T., POPOVICIU L., DUMITRESCU C., VOFKORI J., LÁSZLÓ A., KIKELI P.: *Investigații electroencefalografice în hiperamonemia de origine citolitică.* Comunicat la a VIII-a Ses. științ. a I.M.F. Tîrgu Mureș, 17—18 decembrie, 1971; 9. MAROS T., LÁSZLÓ J., DUMITRESCU C., VOFKORI J., LÁSZLÓ A.: *Cu privire la pretinsul rol al microbului Clostridium perfringens în producerea encefalopatiei hepatice la cline.* Comunicat la a VIII-a Ses. științ. a I.M.F. Tîrgu Mureș, 17—18 decembrie, 1971; 10. SPANGLER H.: *Wien. klin. Wschr.* (1963), 75, 185; 11. SCHRAMM W.: *Med. Welt.* (1964), 13, 706; 12. HELLSTRÖM G.: *Acta Chir. Scand.* (1966), 131, 476; 13. RISHOLM L., SULLIVAN L.: *Acta Chir. Scand.* (1966), 131, 495; 14. PĂUN R., GHEORGHIU T.: *Insuficiența hepatică.* În: *Probleme de hepatologie (V. Runcan)*, Ed. Med., București, 1964, 266; 15. PETERSON R. E.: *J. Clin. Invest.* (1960), 39, 320; 16. ULICK S., LARAGH J. H., LIEBERMAN S., LOEB R. F.: *Trans. Ass. Amer. Phys.* (1958), 71, 225; 17. ULICK S., GAUTIER E., VETTER K. K., MARKELLO J. R., YAFFE S., LOWE C. U.: *J. Clin. Endocr.* (1964), 24, 669; 18. GLÁZ E., VÉCSEI P.: *Aldosterone.* Akad. Kiadó, Budapest, 1971; 19. WOLFF H. P., KOCZOREK K. R.: cit. de 18; 20. WOLFF H. P.: *Klin. Wschr.* (1964), 42, 711.

---