

# SHUNTUL DISSE-CANALICULI BILIARI. PATOLOGIE ȘI TRATAMENT

I. PAVEL

membru corespondent al Academiei Republicii Socialiste România

*Comunicare prezentată în ședința Secției de științe medicale din 20 octombrie 1977*

THE DISSE-BILE CANALICULI SHUNT. PATHOLOGY AND TREATMENT. The description of the direct communications between the Disse space and bile canaliculi (D-bc) (I. Pavel, 1941) led to the interpretation of the bile pigment secretion as a process of filtration-resorption, starting from the sinusoid to the Disse space and from there, through the intercellular spaces, directly to the bile canaliculi. This shunt offers direct passage of the blood pigments to the biliary tree without crossing the liver cells. The existence of these direct communications was confirmed by optical and electron microscopy by numerous investigators.

Glucuronidation takes place extracellularly at the membrane level and hence, neither from this viewpoint, is passage through the liver cell necessary.

Resorption along the shunt was demonstrated by analogy with the site and form of the bile pigments, especially the bile thrombi in the liver and kidney, secretion by filtration being well known in the latter.

Subsequently, the description of tight junctions in the hepatic intercellular spaces appeared to invalidate the potency of the shunt. We have shown, however, that the bile pigment has a forty times lower molecular weight than lanthanum and eighty times lower than peroxidase, non-physiologic substances with which the permeability of the shunt has been explored [17].

Morphologically [10], [16], experimentally [11], as well as by clinical deduction, [19] the tight junctions can only prevent elimination of the sinusoid filtrate episodically. These junctions have alternate closed-open dynamics [14] [17]. Today, it is known that their closing and opening are active processes due to contractile proteins in the form of contractile microtubuli and microfilaments starting from the inner aspect of the cell membrane [20].

To explain both the normal physiology of bile secretion and the pathologic physiology of some jaundices, the main site of attack of the contractile force appears to be at the level of the intercellular junctions, particularly the tight junctions. This would permit alternate closing, therefore favouring the resorption of water, glucose, amino acids, electrolytes, bile acids, and opening periodically favouring passage into the biliary tree of the sinusoid filtrate whose principal components are the bile pigments. In pathology, abnormal irritation of their contractile force may be assumed to cause their closure and blocking of the bile flow. If closure of the junctions lasts, jaundice through intrahepatic cholestasis develops. The common denominator of this morphologic condition is the durable closure of the tight junctions. This has been postulated on the following grounds: a) the existence of an inhibitory reflex of bile secretion with temporary arrest of secretion, effect demonstrated by external bile fistula (Fig. 1) [11] and b) conversely, reflex opening of the tight junctions, deduced by observation of prolonged cases of viral hepatitis in which an anodyne operation in the right hypochondrium abolishes the occlusive reflex and is followed by prompt, definitive recovery of the jaundices.

A description is given of the various forms of jaundice due to intrahepatic cholestasis caused by durable reflex closure of the hepatic intercellular tight junctions. Lending support to this interpretation is the anatomic picture which, apparently, changes although all alterations appear along the shunt. Three variants of these D-bc shunt alterations are discussed: a) the appearance of pigment grains (Fig. 2) and even microthrombi (Fig. 3) that attest to the closure of the tight junctions; b) proliferation of the junctions (Fig. 4); c) rupture of the cell membrane with the passage of pigments to the cell (Fig. 4), where clusters are formed (Fig. 6). The cellular alterations when they exist are secondary or due to a copathology.

In Gilbert familial cholemia the variability and intermittence of jaundice are due to junctions with an occlusive tonus and irritability greater than normal (Fig. 7).



The theory of filtration-resorption has also facilitated our understanding of jaundice caused by 17-methyl-testosterone, i.e. exaggeration of the resorption function in the course of transit through the D-cb shunt [11].

This also explains the relapsing jaundice occurring throughout the last months of pregnancy.

The treatment should be appropriate: removal of the irritation by surgery, e.g. appendectomy, or by medicinal dieting (medical duodenal drainage with milk) [13], that maintains the normal occlusive reflex of the intercellular tight junctions. A medication for opening the tight junctions, for instance phenobarbital, in Gilbert's cholemia, may likewise be prescribed.

Shuntul care leagă spațiul Disse cu canaliculul biliar (D—cb) permite trecerea directă a pigmentilor din sânge în arborele biliar, fără să traverseze celula hepatică. El a fost descris de noi la microscopul optic în 1942 [10] și confirmat apoi de Mashek, în 1961 [8] și de Cossel, în 1962 [2]. Începînd din 1954, un număr crescînd de autori a confirmat la ultra-microscop existența comunicărilor Disse-caliculul biliar: Rouiller [21], Cossel [3], Yodaiken [25], Karnowski [7], Pavel [15], Shatzki [24], Sandström [22], Desmet [4].

Paralel, un număr la fel de important de autori a contestat existența și permeabilitatea shuntului D—cb, ceea ce a întîrziat mult progresul cunoștințelor noastre în domeniul fiziologiei normale și patologice a secreției biliare și a icterelor. Aceasta s-a întîmplat, mai ales, datorită impermeabilității spațiilor intercelulare explorate cu anumite substanțe nefiziologice. Într-adevăr, peroxidaza, lanthanum au greutate moleculară de 40 000 și respectiv 20 000, adică, așa cum am arătat noi, de 80 de ori (peroxidaza) și de 40 de ori (lanthanum) mai mare decît produsul fiziologic, bilirubina [17], a cărui greutate moleculară este doar 584<sup>1</sup>.

Ipoteza de lucru care ne-a condus la descrierea acestui shunt a fost că secreția biliară pigmentară este produsul filtrării la nivelul sinusoidal în spațiul Disse și apoi al unei resorbții de apă în cursul traversării prin spațiile intercelulare (comunicările directe D-cb), ceea ce duce la o concentrare a pigmentilor biliari. Ea se continuă cu variații de concentrare și diluție<sup>2</sup> pînă la sfîcterul lui Oddi. Fenomenul de resorbție din această ipoteză ne-a fost sugerat de analiza circumstanțelor în care apar, în cursul unor ictere, trombi biliari în ficat și în rinichi [12]. Prezența trombilor biliari în icterul de stază atestă existența și necesitatea funcției de resorbție la nivelul celulei hepatice. Absența acumulării pigmentilor în celulă, în ciuda stazei, arată că, în mod normal, transportul bilirubinei nu se face prin celula hepatică, în care, în acest caz, ar fi trebuit să se acumuleze. Pe de altă parte, prezența pigmentilor sub formă de pulbere fină în celulă, în cursul icterului epidemic sever sau grav, atestă că pigmentul nu intră în celulă decît prin difuziune și anume cînd celula suferă și membrana celulară devine permeabilă [12]. Analogia cu rinichiul este demonstrativă pentru pasajul extracelular al pigmentilor biliari: în icterul de stază, există trombi biliari în tubii uriniferi, demonstrînd prin analogie, prin concentrarea pigmentilor, realitatea fenomenului resorbției din teoria filtrării-resorbției, pentru secreția biliară pigmentară. Din contra, în

<sup>1</sup> În ultimul timp, Sandström [22] a confirmat importanța greutății moleculare pentru traversarea spațiilor intercelulare hepatice, utilizînd iodipamida (biligrafina în diluție 37%), cu greutate moleculară de 1 150.

<sup>2</sup> Aceasta are loc grație acizilor biliari și secreției independente de sărurile biliare.



icterul grav, cînd epiteliul tubilor uriniferi este și el grav atins, trombi biliari lipsesc și grăunți fini de pigment apar în celulele tubilor uriniferi.

În ce privește glucuronidarea bilirubinei, se știe că ea poate avea loc la nivelul membranei, în cursul traversării filtratului sinusoidal prin shuntul Disse-canalicul biliar [16]. Nu este nevoie deci ca pigmentul să intre în celula hepatică pentru a fi glucuronidat. Fapul că în icterul grav, cînd practic celula hepatică și funcțiile celulare sînt compromise, bilirubinemia este directă arată că glucuronidarea poate să aibă loc efectiv în afara hepatocitului, prin contactul bilirubinei neconjugate cu glucuronil-transferaza pusă în libertate de celula hepatică în cursul distrugerii ei.

În ultimii ani, numeroase lucrări au adus precizări suplimentare privind :

a) rolul ficatului în secreția acizilor biliari și în așa-zisa „bile-salt independent secretion” (Wheeler, Erlinger), de care nu ne vom ocupa aici ;  
b) structura, permeabilitatea și fiziologia joncțiunilor intercelulare, în particular ale zonulelor occludente. Interpretate și numite la început ca fiind occludente<sup>3</sup>, joncțiunile erau, pentru unii, de natură să compromită definitiv permeabilitatea shuntului D-cb, prin care eu sugeram că se elimină extracelular pigmentii. Implicit, teoria filtrării-resorbției părea compromisă.

Am arătat însă că morfologic [10], [16], experimental [11] și clinicodeductiv [19], joncțiunile nu pot împiedica eliminarea filtratului sinusoidal decît în mod episodic. Am sugerat mai tîrziu (1967) că joncțiunile etanșe au o dinamică alternantă închis-deschis [14], [20]. Această noțiune, asupra căreia s-a insistat în ultimul timp, joacă un mare rol în fiziologia normală a secreției biliare și în fiziopatologia unor ictere<sup>4</sup>. Era însă greu de explicat cum lua naștere deschiderea și închiderea joncțiunilor care jalonau shuntul Disse-canalicul biliar prin care urma să treacă filtratul și care era rostul acestor întreruperi.

În ceea ce privește modul în care se închid și se deschid joncțiunile, cercetări recente lasă să se întrevadă că deschiderea și închiderea sînt active. Proteinele contractile (actină, miozină), fără să îmbrace morfologic aspectul proteinelor fibrelor musculare, joacă acest rol. În ultimul timp, în 1976 [23], s-a demonstrat la ultramicroscop, și anume la fibroblaști, cît și prin filme succesive făcute pe culturi de țesuturi, cînd e vorba de epiteliu, că celula este în mișcare activă. Aceeași motilitate are loc și la nivelul organitelor celulare. Ea este ajutată de microtubuli și de microfilamente contractile ce pleacă de la fața internă a membranei celulare către interiorul celulei [20]. Filamentele sînt formate din actină și miozină și sînt în strînsă legătură cu microtubulii, formații ultramicroscopice care ar forma scheletul celulei și ar lua parte la activitatea de mișcare a celulei. Credem că atît pentru explicarea fiziologiei normale, cît și a fiziopatologiei icterelor, locul principal de atac al formațiilor contractile sînt joncțiunile intercelulare și, în particular, zonula occludens. Ele ar permite

\* Trebuie să spunem că aceasta nu a fost opinia absolută a autorilor care le-au descris și care au avut unele rezerve privind rolul lor absolut [5].

<sup>4</sup> “It is clear that for a deeper insight into the bile secretory pathology a better understanding of tight junctional structure and its modulation is of fundamental importance” (V. Desmet) [4].



alternativ închiderea și deci favorizarea resorbției apei, glucozei, amino-acizilor, electroliților, acizilor biliari, precum și deschiderea lor, pentru a favoriza periodic trecerea în arborele biliar a filtratului sinusoidal, al cărui principal component îl constituie pigmentii biliari.

În patologie, iritarea anormală a forței lor contractile ar provoca închiderea și blocarea fluxului biliar. Dacă blocarea durează, apare icterul prin colestază intrahepatică, așa cum am arătat în ultimul timp [19].

Deși lucrările privind structura și fiziologia normală a joncțiunilor și a proteinelor contractile sînt încă în plină evoluție atît în ce privește cauza și locul de origine al incitației contractile, cît și în modul lor de acțiune, totuși, indirect, dar cu multă probabilitate, putem presupune că shuntul D-cb posedă în mod normal, grație zonulelor occludente, un rol central în fiziologia celulei hepatice și a secreției biliare, în particular a excreției pigmentare.

Prin închiderea durabilă a joncțiunilor, ele pot provoca icterul și putem spune astăzi că o serie de stări patologice își găsesc explicația grație intervenției lor. Vom expune mai jos aceste stări, al căror numitor comun îl constituie modificările funcționale sau organice situate la nivelul shuntului D-cb. Înainte însă de a trece la expunerea lor, vom aminti următoarele fapte care ne-au permis acum 12 ani [16] să sugerăm funcția închis-deschis a joncțiunilor intercelulare:

a) Reflexul duodeno-hepatic [11]. Iritarea duodenală suprimă prompt, deși temporar, secreția biliară la indivizii cu fistula biliară externă (fig.1 — dren). Oprirea fluxului biliar intervine foarte prompt (minute).

b) În unele cazuri de icter prelungit, urmează, după intervenția chirurgicală, chiar anodină în hipocondrul drept, o vindecare spectaculară și definitivă<sup>5</sup>. Această vindecare nesperată sugerează foarte ferm suprimarea unui reflex ocluziv intrahepatic<sup>6</sup>. Punctul de atac al acestui reflex ocluziv nu putea să fi avut loc, în mod evident, decît la nivelul joncțiunilor occludentes. Și în aceste observații trebuie să ținem seama de prompti-

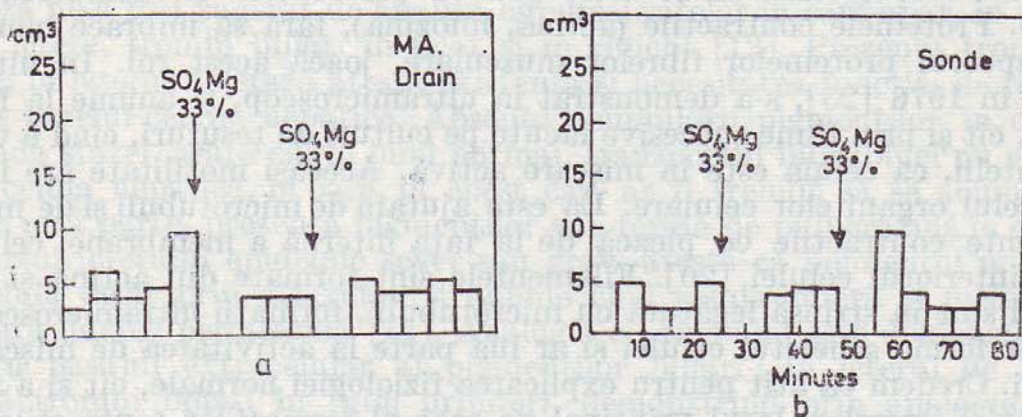


Fig. 1. — Demonstrația existenței reflexului ocluziv duodeno-hepatic. Instilarea intraduodenală a  $\text{SO}_4\text{Mg}$  33% provoacă oprirea fluxului atît la nivelul duodenului (sonda duodenală), cît și la nivelul fistulei biliare externe (dren).

<sup>5</sup> Pentru convingere, este esențial să se rețină numai cazuri de icter prelungit dincolo de 3 luni și, eventual, cu multiple recăderi.

<sup>6</sup> În cursul operației s-a constatat în prealabil permeabilitatea căilor biliare extrahepatice.



tudinea răspunsului, deși efectul nu poate fi apreciat decât indirect, prin decolorarea urinelor și tegumentelor și prin colorarea fecalelor. Numai când există fistulă biliară externă, aprecierea se poate face direct.

Mult mai greu este însă să interpretăm modul de acțiune a acestor iritații. Judecând după prima experiență, s-ar părea că starea obișnuită a joncțiunilor ar fi aceea deschisă și că ar fi nevoie, pentru a le închide, de intervenția proteinelor contractile, prin iritația normală, de natură mecanică sau chimică reflexă, în primul caz, și prin iritația de natură virală sau toxică, în al doilea caz.



## SINDROAMELE SHUNTULUI DISSE-CANALICUL BILIAR

Observația atentă a modificărilor patologice ale comunicărilor directe Disse-canalicul biliar [9], [14], [17], [19] ne-a permis să identificăm în ultimii ani o serie de afecțiuni care își găsesc explicația la nivelul shuntului D-cb, inclusiv zonulele ocludentes. Este vorba atât de tranzitul prin shunt, cât și de funcția de resorbție a celulei hepatice ce se exercită la acest nivel. Vom descrie patru sindroame, aparent foarte diferite, dar care își găsesc aici explicația lor patogenică totală sau parțială.

**I. Icterul prin coleastă intrahepatică.** Primul sindrom care trebuie încadrat aici este așa-zisul „icter prin coleastă intrahepatică”. Cunoscut de lungă vreme și relativ greu conturat în clinică, el nu a putut să-și găsească explicația plauzibilă din cauza lipsei argumentelor obiective. Leziunile cel mai des invocate pînă în ultimul timp, la originea acestui sindrom, priveau celula hepatică, dar toate s-au dovedit nespecifice sau secundare. În aceste împrejurări, am atras atenția asupra mai multor fapte care interesau, toate, spațiile intercelulare hepatice și sugerau închiderea funcțională reflexă a joncțiunilor etanșe. În ceea ce privește modificările shuntului și mecanismul de apariție a icterului, ele variază după caz [19]. Iată leziunile shuntului pe care le-am găsit și interpretarea patogenică a icterului pe care am dat-o :

a) Punerea în evidență a grăunțelor de pigment în spațiile intercelulare (fig. 2) care unesc spațiul lui Disse cu canaliculul biliar. Aceasta evocă posibilitatea unui obstacol care ar exista în aval. Fiindcă nu existau trombi în canaliculii biliari, acest aspect sugerează indirect, dar foarte convingător, că locul obstacolului este la nivelul joncțiunilor etanșe situate la confluența spațiilor intercelulare cu canaliculul biliar. În cursul colestezei intrahepatice, ele ar fi închise durabil prin iritație reflexă, a cărei cauză este infecția virală. Uneori se adaugă un obstacol mecanic : grăunțele de pigment cresc pînă obturează complet spațiul intercelular (fig. 3).

b) În alte cazuri de icter epidemic, retenția grăunțelor de pigment în spațiile intercelulare nu este direct vizibilă, dar se constată un mare număr de joncțiuni de-a lungul shuntului D-cb. Pentru a explica apariția icterului, este firesc să invocăm tocmai existența numărului mare de joncțiuni ocludentes <sup>7</sup> de-a lungul spațiilor intercelulare, adică pînă la spațiile

<sup>7</sup> Trebuie amintit că numărul de joncțiuni ocludentes poate apărea foarte repede. Această particularitate a fost demonstrată în ultimul timp experimental în coleastă (Wolf Peters, cit. de [4]) sau după phaloidine [9].



lui Disse (fig. 4). În acest caz, filtratul sinusoidal nu poate urma calea shuntului D-cb și pigmentii trec direct, pe cale limfatică, din spațiul Disse în circulația generală și provoacă icterul. Aceasta explică lipsa grăunțelor de pigment în spațiile intercelulare.

c) În fine, există o altă posibilitate ultramicroscopică de apariție a icterului în colestaza intrahepatică. Este vorba de unele cazuri cu o anumită copatologie (alcoolism, denutriție etc.), care face ca membrana celulară să fie foarte friabilă. Din cauza închiderii ferme a joncțiunilor ocludentes, pe care o socotim constantă în icterul prin colestază intrahepatică, membrana celulară supusă la presiunea filtratului sinusoidal se rupe și, fiind împiedicată scurgerea mai departe, pigmentii biliari din filtratul sinusoidal trec în celula hepatică (fig. 5)<sup>8</sup>. Se observă atunci în celula hepatică grămezi pigmentare înconjurată de o membrană (fig. 6). Aceasta amintește comportarea celulei față de corpii străini, în special față de pigmentii biliari. Aspectul de corp străin al pigmentului în celulă atestă o dată mai mult că, în mod normal, transportul pigmentului are loc extracelular prin shuntul D-cb.

Explicația prin obstacol datorită închiderii durabile a joncțiunilor etanșe, care părea dificilă când nu cunoșteam posibilitatea închiderii durabile a joncțiunilor, e sprijinită de cele două observații de fiziologie patologică descrise mai sus.

**II. Colemia familială Gilbert** este parțial un sindrom al shuntului Disse-caniculul biliar. Intermitența icterului și descrierea grăunțelor de pigmenti [15], [17], în unele spații intercelulare (fig. 7), poate să evoce existența, condiționată genetic și hormonal, a unor joncțiuni cu un tonus ocluziv intermitent mai marcat decât normal. Prezența grăunțelor de pigmenti în spațiul intercelular atestă jena scurgerii filtratului biliar. Variabilitatea duratei și intensității acestui icter ar putea fi pusă în legătură cu intensitatea oscilantă a tonusului joncțiunilor, și anume cu capacitatea lor variabilă de a deveni permeabile sau impermeabile. Aspectul ultramicroscopic practic normal al hepatocitului atestă caracterul funcțional și benign al acestui icter intermitent.

**III. Teoria filtrării-resorbției** ne-a permis să descriem *icterul prin exagerarea retrorezorbției hidrice*, care în anumite împrejurări devine maximă la nivelul shuntului Disse-canicul biliar. Este cazul icterului care survine după administrarea a 17-metil-testosteronului [16]. Cunoașterea tipului de ictere colestatice medicamentoase ilustrează posibilitatea existenței unei forme de icter care nu este mecanic în sensul care se dă în general acestui termen, nici hemolitic, nici alergic și nici nu se datorește unei hepatite. Pentru a putea urmări mecanismul de apariție a icterului de tip colestatic medicamentos, am studiat împreună cu Câmpeanu efectul 17-metil-testosteronului asupra biligenezei în fazele anicterice ale acestei tulburări [16]. În acest scop, am urmărit, înainte și după 12 ore de la administrarea unei doze unice de 50 mgr de 17-metil-testosteron intramuscular, comportamentul pigmentilor biliari din sânge, respectiv prelevarea lor de către ficat. A fost provocată hiperbilirubinemia endogenă

<sup>8</sup> Leziunile celulei ce se găsesc în acest caz, din cauza copatologiei, explică de ce cercetătorii au fost înclinați să le pună în legătură cu icterul prin hepatită.



în injectarea a 1 ml de soluție de acid nicotinic 5% intravenos. Conform datelor experimentale anterioare [1], creșterea bilirubinei endogene este maximă la 2 ore de la injectarea acidului nicotinic. Am considerat această valoare ca nivel de referință pentru urmărirea capacității de epurare sanguină a ficatului, așa-numitul „clearance hepatic la bilirubina dogenă (CHBE)”.

Exceptând cazurile de ciroză, în care procesul patologic a ajuns la leziuni cicatriceale, în care rezultatele negative sînt oarecum explicabile prin circumstanțele clinice în care a survenit, se poate afirma că 17-metil-testosteronul poate provoca, într-un experiment acut, o modificare a constituției bilei cu retenție de pigment biliar, adică o stare care precede apariția unui adevărat icter.

Se știe că steroizii anabolizanți au capacitatea de a modifica permeabilitatea membranei celulare, pentru a favoriza pătrunderea de mai mult substrat, coenzime sau ioni în celulă. Acest fenomen este însoțit de o hidropexie celulară crescută și credem că explicarea apariției icterului provocat de 17-metil-testosteron ține de accentuarea fenomenului normal al retroresorbției hidrice în cursul trecerii filtratului sinusoidal prin shuntul Disse-canalicul biliar și, mai departe, în canalicii biliari.

Rezultatul acestei acțiuni repetate în timp sau activate prin doze mari de steroizi anabolizanți înseamnă o creștere a viscozității bilei cu încetinirea fluxului biliar și, în cele din urmă, formarea trombilor biliari în canalicii biliari, fără să existe obstacol în aval. Concomitent, va avea loc o creștere progresivă a cantității de pigmenti biliari în sânge.

Sistarea tratamentului cu 17-metil-testosteron duce la fluidificarea bilei și dispariției icterului.

**IV. Icterul recidivant al gravidelor.** Patogenia de mai sus, de conceput în afara mecanismului prin filtrare-resorbție a secreției biliare pigmentare, poate fi astăzi utilizată cu succes pentru explicarea altor ictere, și anume a unora din icterele iatrogene, și, de asemenea, pentru înțelegerea fiziopatologiei icterului recidivant al gravidelor. În acest ultim caz, în a doua parte a sarcinii există o creștere absolută a estrogenilor și o diminuare relativă a progesteronului. Ca și testosteronul, estrogenii diminuează colereza hidrică (Loeper, Băltăceanu). Evident, și în acest caz trebuie invocată existența unei predispoziții, poate de ordin genetic.

**V. Astfel expuse fiind fiziologia secreției biliare pigmentare și patologia shuntului Disse-canalicul biliar, tratamentul trebuie orientat corespunzător.**

Dată fiind importanța pe care o au joncțiunile intercelulare în fiziopatologia unor ictere, va trebui să îndepărtăm, de cîte ori e posibil, iritația ce duce la închiderea lor reflexă și deci la blocarea secreției biliare.

În colestaza intrahepatică *prelungită* din icterul epidemic, vom încerca suprimarea vreunui focar întreținut de evoluția și uneori de tratamentul cortizonic al virozei. Apendicita este cel mai frecvent focar de iritație, susceptibil să întrețină și să exacerbeze iritația ocluzivă [16]. În lipsa unui focar extirpabil, dar în prezența unei duodenite diagnosticate radioscopic și prin examenul citologiei duodenale, vom încerca drenajul duodenal, cu lapte, prelungit 4 ore și repetat zilnic [13]. Cînd diagnosticul este exact, efectul se face simțit din primele zile. Dacă după 4—6



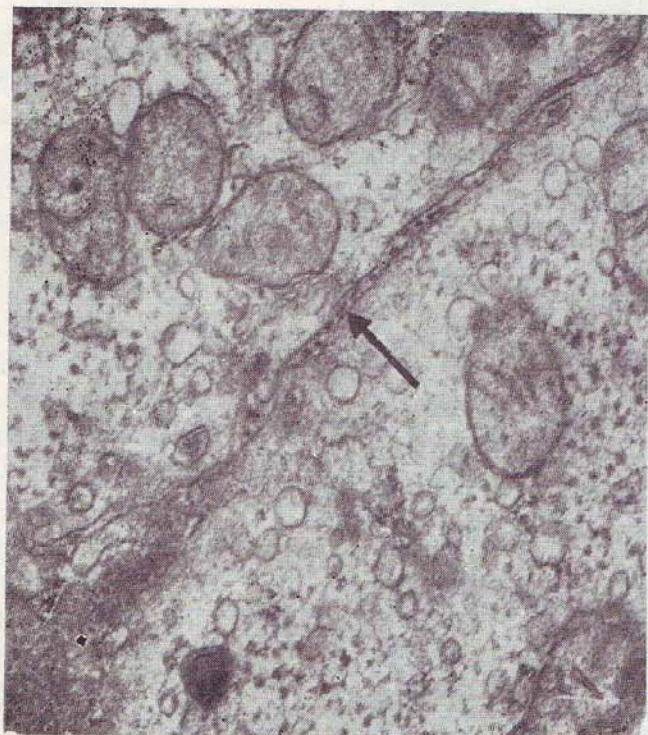


Fig. 2. — E. N., 27 de ani. Icter. viral. Evoluție : 27 zile. Grăunți de pigment de-a lungul unui spațiu intercelular (săgeata).

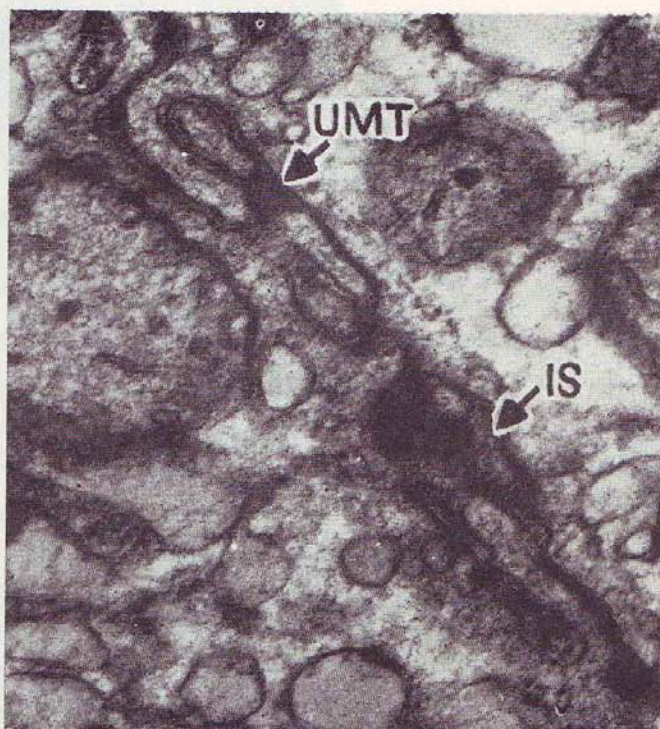


Fig. 3. — Același caz. Spațiu intercelular sinuos. La fiecare curbură cite un mare grăunte de pigment : ultramicrotrombii (UMT). Aceștia obstruează lumenul dilatat deasupra și îngustat în jos pînă la dispariție (săgeată).

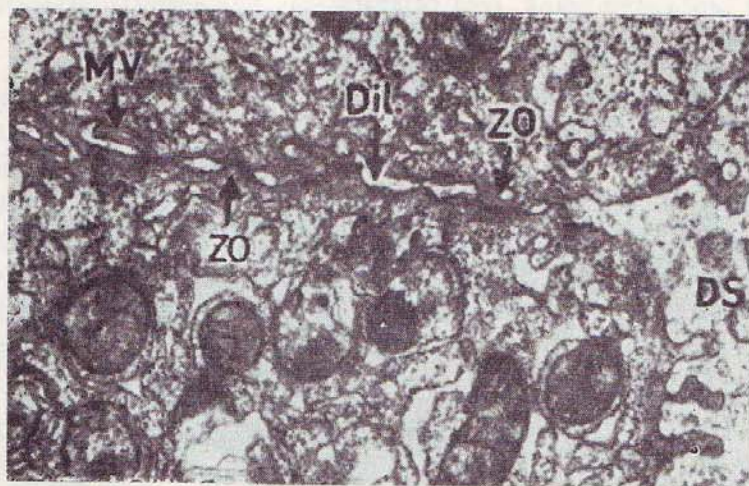


Fig. 4. — I.A., 31 de ani. Icter viral cu recădere. Evoluția : 67 de zile. În tot lungul spațiului intercelular, pînă la spațiul Disse (DS), se disting multiple joncțiuni (ZO). Între ele există dilatații (DIL) ale spațiului intercelular în care se găsesc microvilozități (MV). Nu se văd grăunți de pigmenti.

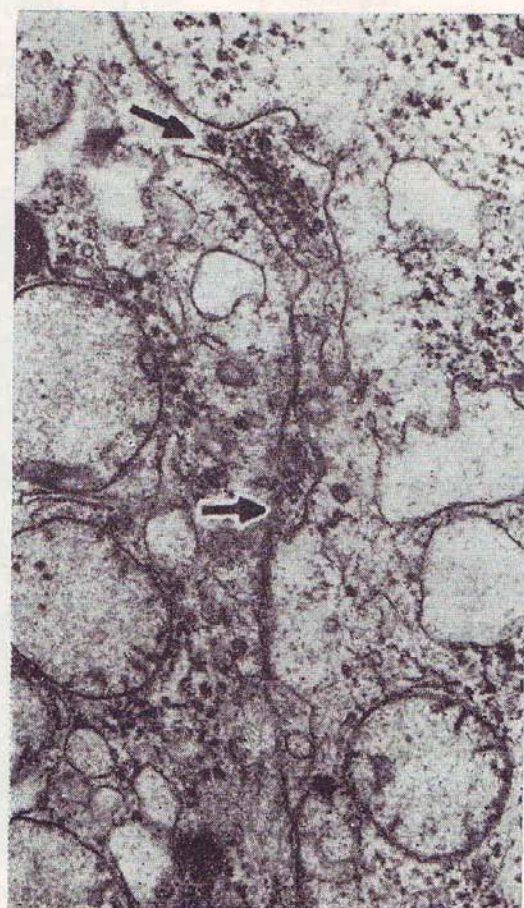


Fig. 5. — L.A., 40 de ani. Icter viral. Evoluția 47 de zile. Copatologie : etilism, denutriție. Spațiul intercelular prezintă dilatații cu material granular opac (pigment biliar) și rupturi ale membranei celulare (săgeata).



sedințe, rezultatul nu este obiectiv constatabil (bilirubinemie în scădere, colorarea scaunelor, decolorarea urinei și decolorarea relativă a tegumentelor), tratamentul poate fi întrerupt. În caz contrar, el va fi repetat eventual cu spașieri progresive, timp de 20—30 de zile.

Există oare o medicație care să acționeze direct asupra joncțiunilor în icterul viral? În cercetările care s-au făcut cu fenobarbital, rezultatele au fost negative. Dar nu este interzis să gândim că s-ar putea să existe alte mijloace farmacologice de deschidere a zonulelor occludente. Deja Goodenough [6] a putut să le deschidă experimental la șoarece, cu ajutorul perfuziei cu dizaharide în soluție hipertonică: sucroză, lactoză, maltoză și celobioză.

În tratamentul colemiei familiale, fenobarbitalul și-a câștigat un loc meritat. Se cunoaște însă mai puțin modul său de acțiune. Împreună cu Costiner și Mitrache [18], am putut arăta că acest drog mărește debitul biliar în experiență pe ficat izolat de șobolan, probabil printr-un efect de relaxare asupra joncțiunilor occludentes hepatice.

Astfel considerate anatomia ultramicroscopică a shuntului D-cb și fiziologia prin filtrare-resorbție a secreției biliare pigmentare, se deschide o cale fructuoasă de înțelegere a fiziopatologiei și de fundamentare a terapiei icterelor medicale.

#### BIBLIOGRAFIE

1. CÂMPEANU S., CÂMPEANU L., Z. inn. Med., 1962, **23**, 1073.
2. COSSEL., Zschr. Zellforsch., 1962, **58**, 76—93.
3. COSSEL L., *Die menschliche Leber in Elektronenmikroskop*, G. Fisher Verlag, Jena, 1964.
4. DESMET V., *Anatomy (Hepatocyte-canalculus)*, IV, Intern. Congress of Liver Diseases. Liver and Bile, Basel, octombrie 1976.
5. FARQUHAR M., PALADE G., J. cell. Biol., 1962, **17**, 375—412.
6. GOODENOUGH D., GILUJA N., J. Cell. Biol., 1974, **61**, 576—590.
7. KARNOWSKI, J. cell. Biol., 1967, **35**, 2130.
8. MASEK B., Anat. Rec., 1961, **139**, 251—252.
9. MONTESSANO R., FRIEND D., PERRELET A., ORCI L., J. cell. Biol., 1975, **67**, 310—319.
10. PAVEL I., *Les Ictères*, București, 1942 (reedit. Masson et Cie, Paris, 1949).
11. PAVEL I., CÂMPEANU S., Presse méd., 1957, **65**, 32, 734—735.
12. PAVEL I., Acta gastro-enterol. belg., 1958, **3**, 127—142.
13. PAVEL I., PIEPTEA R., Münch. med. Woch., 1966, **108**, 26.
14. PAVEL I., CÂMPEANU S., BONAPARTE H., PETROVICI A., STOIAN M., Rev. intern. Hépatol., 1967, **XVII**, 8, 861—873.
15. PAVEL I., CÂMPEANU S., BONAPARTE H., PETROVICI A., Path. Microbiol., 1969, **34**, 35—44.
16. PAVEL I., CÂMPEANU S., *Physiopathologie des icteres*, Masson et Cie, Paris, 1970.
17. PAVEL I., PETROVICI A., BONAPARTE H., *Ultrastructura hepatică în ictere*, Ed. Academiei, București, 1972.
18. PAVEL I., COSTINER E., MITRACHE L., Ann. Gastroentérol. Hépatol., Paris, 1975, **11**, 5, 365—370.
19. PAVEL I., Sem. Hôp. (Paris), 1975, **18**, 1195—1199.
20. REVEL I. (citată după [23]).
21. ROUILLEL C., C. R. Soc. Biol., 1954, **CXLVIII**, 2008.
22. SANDSTRÖM B., *Morphological aspects on the physiology of bile formation*, IV, Intern. Congress of Liver Diseases. Liver and Bile, Basel, octombrie 1976.
23. SCHIELDS R., New Sci. 1976, 489.
24. SHATZKI P. F., Lab. Invest. 1969, **20**, 1, 87.
25. YODAIKEN R., Lab. Invest. 1966, **15**, 2, 403—411.

Academia Republicii Socialiste România  
Secția de științe medicale  
Calea Victoriei, nr. 125  
București



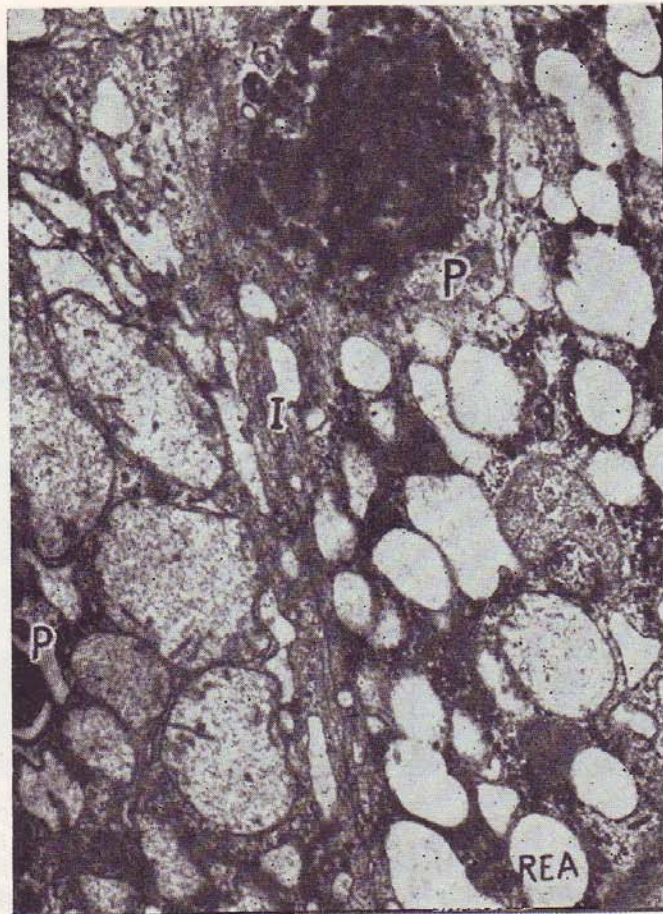


Fig. 6. — Același caz. Grămadă de pigment biliar (P) înconjurat cu o membrană, ceea ce arată că în celulă, pigmentul se comportă ca un corp străin. Numeroase vezicule de reticul endoplasmic agranular (REA) și între ele rozete de glicogen (g).

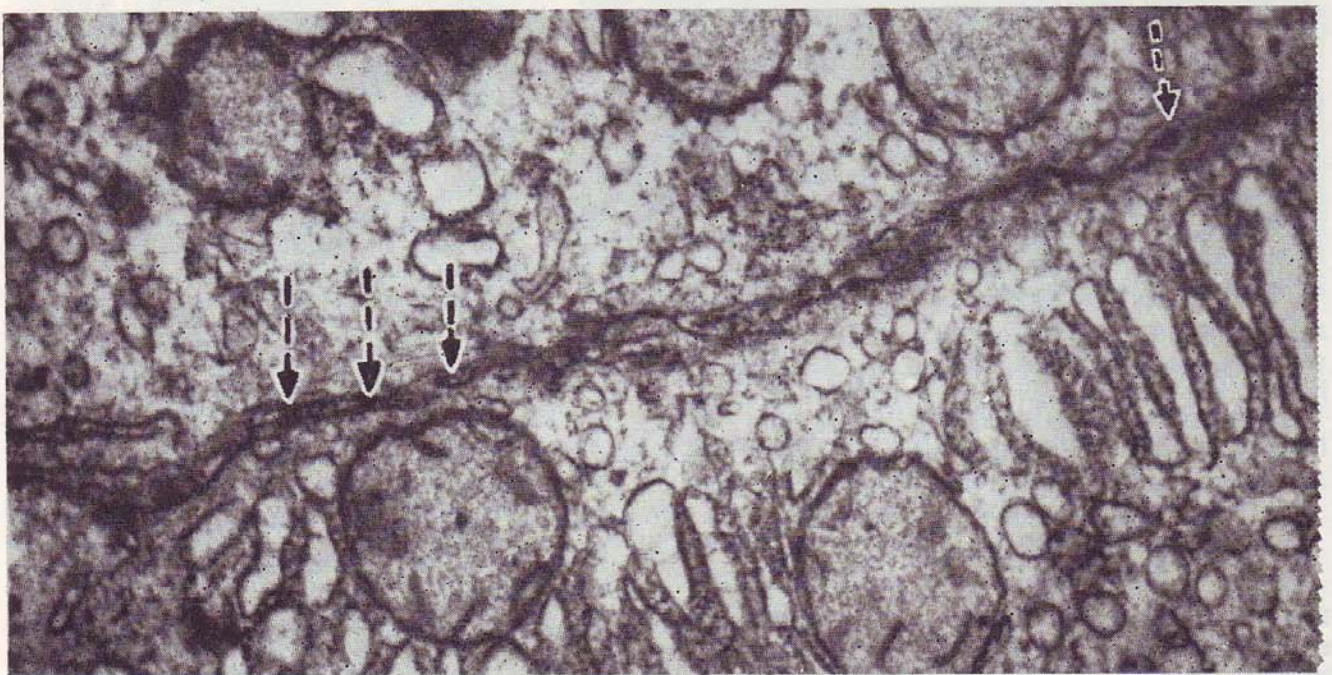


Fig. 7. — Coemie familială Gilbert. Numeroși grăunți de pigment în spațiul intercelular (săgeată).