

## **La prova del rosa de bengala i l'estudi de la bilirubinèmia en fisiopatologia i clínica hepàtiques**

per

**Joan Sala-Roig**

**D**es de fa molt de temps és un tema de preocupació pels clínics el trobar una prova que reveli l'estat funcional de la glàndula hepàtica i per mitjà de la qual puguin posar-se de manifest les alteracions d'aquest òrgan abans que donin manifestacions clíniques, traducció, en general, d'una lesió ja greu, contra la qual la terapèutica resulta sovint ineficaç.

És evident, com diuen molt bé Mann i Bollman (34), que totes les proves funcionals que no estiguin basades en un coneixement perfecte de la funció de l'òrgan que es vol explorar i aplicades específicament a tal funció, manquen de valor.

### LA PRÓVA DEL ROSA DE BENGALA

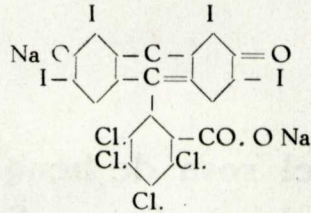
La prova del rosa de bengala (R. B.) es basa en el fet, establert pels treballs d'Abel i Rowntree (1), de què certes substàncies colorants injectades per via endovenosa són eliminades de manera electiva per via biliar.

Són nombroses les substàncies colorants que han estat usades en aquest ordre de proves i el rosa de bengala n'és una d'elles.

El R. B., introduït en la pràctica per Delprat (11), en 1923, és un derivat halogenat de la fluoresceïna.

S'usen dues varietats diferents de R. B. Una, l'emprada per Delprat (12), és la diiodetetraclorofluoresceïna. L'altra, usada per

Fiessinger \* és la tetraïode tetraclorofluoresceïna sòdica, la fórmula química de la qual (Willemin) (55) correspon a:



És una substància ben soluble en aigua, desproveïda de toxicitat, inclús a dosis superiors a les usades correntment i dotada de fort poder fotodinàmic, la qual cosa fa que la llum destrueixi les cèl·lules impregnades per ella.

Els treballs experimentals de Mann (34) han demostrat la importància que té el fetge en l'eliminació d'aquesta substància. Després d'extirpar aquell òrgan, la quantitat de colorant retinguda en el torrent circulatori, 15 hores després de la seva injecció, és molt superior a la que es troba en el gos normal al cap de 5 minuts d'aquesta.

Schmidt (31), estudiant experimentalment els derivats halogenats de la fluoresceïna, demostrà que els que contenen menys de 6 halògens, s'eliminen pel ronyó, mentre que els que en tenen 6 o més ho fan gairebé exclusivament pel fetge. Tant el R. B. de Delprat, que conté 6 halògens, com el de Fiessinger que en té 8 responen a la constitució química exigida.

Els fets clínics concorden amb aquestes conclusions:

L'eliminació del R. B. per la biliş és indubtable. De 10 a 20 minuts després de la injecció intravenosa, el suc duodenal apareix de color rosat i, amb variacions d'intensitat, continua així durant un llarg temps i encara quan en la sang ja no pot demostrar-se el més lleu indici de substància colorant. Fiessinger (Willemin) (55) pogué seguir l'eliminació biliar del R. B. fins a 7 hores després de la injecció, i nosaltres, en un cas, ho férem durant 3 hores, moment en què interrompérem l'observació a causa de la fatiga del pacient.

L'eliminació urinària és mínima, però l'hem trobada constantment en tots els casos estudiats. Durant les primeres dues hores,

\* Rosa bengala R. A. L., que és l'usat també per nosaltres.

la quantitat de colorant eliminada per l'orina és gairebé nulla, i en les 24 hores no arriba al 5 % del total injectat. S'observa, però, que 12 hores després de la injecció, quan en la sang ja no queda rastre de R. B., encara l'orina és rosada.

Apareix amb tota evidència, doncs, que el R. B. abans d'ésser eliminat pels emuntoris és extret de la sang per certs teixits en els quals queda retingut durant algun temps.

Aquesta funció fixadora ha estat atribuïda al sistema retículo-endotelial assimilant així el R. B. als altres colorants derivats de la fenoltaleïna (Reiman, Adler i Edel (45), Schellong, Athanassiou i Eisler (4).

Segons Fiessinger, Olivier i Casteran (18), el R. B. primer és fixat pel teixit endotelial espleno-hepàtic (*funció cromopèxica*) i posteriorment eliminat per la cèl·lula hepàtica (*funció cromagoga*). D'aquí ve que es pugui fer a aquesta prova el retret de no estudiar específicament el funcionalisme hepàtic, ja que podria oferir modificacions en cas d'alteració del teixit retículo-endotelial.

Els treballs de Mann, ja citats, no s'adiuen gaire amb la importància que es vol atribuir al retículo-endotelial en la desaparició del colorant del torrent circulatori.

Nosaltres, en dos casos d'afecció hepàtica greu (un de cirrosi intensa, i un altre d'hepatitis amb forta icterícia), hem observat que al cap de 45 minuts quedava en la sang més del 85 % de la quantitat de R. B. injectada.

Sembla, doncs, que el fetge juga el paper *princeps* en la desaparició del R. B. hemàtic, encara que hom no pugui negar rodonament una certa participació del retículo-endotelial.

TECNICA DE LA PROVA DEL R. B.—Aquesta consisteix en injectar una dosi de rosa per via intravenosa, cercant després d'un temps donat, la quantitat que resta encara en la sang circulant.

La tècnica de Delprat (12) és un bon xic engorrosa, ja que requereix diverses extraccions de sang, i, a més, com remarca Willemijn (55), es presta a errors de càlcul, cosa que nosaltres hem tingut ocasió de comprovar.

Per això, i per la seva major senzillesa, nosaltres seguim la tècnica preconitzada per Fiessinger (19) que és la que anem a exposar.

*Preparació de la solució de rosa.*—Es fa una solució al 2 % de R. B. en sèrum fisiològic. Amb ella s'omplen injectables de 5 c. c., que s'esterilitzen al vapor fluent durant una mitja hora.

*Preparació de l'escala colorimètrica.*—0'5 c. c. d'aquesta solució es dilueixen amb 99'5 c. c. de sèrum fisiològic, el que proporciona una solució de rosa al 1/10.000, amb la qual es prepara l'escala colorimètrica següent:

De sol. de rosa al 1/10.000	Sèrum fisiològic	Concentració que resulta
0'1 c. c.	9'9 c. c.	1 mil·lig. <sup>0</sup> / <sub>100</sub>
0'2 c. c.	9'8 c. c.	2 » »
0'3 c. c.	9'7 c. c.	3 » »
0'4 c. c.	9'6 c. c.	4 » »
0'5 c. c.	9'5 c. c.	5 » »
0'6 c. c.	9'4 c. c.	6 » »
0'8 c. c.	9'2 c. c.	8 » »
1 c. c.	9 c. c.	10 » »
1'2 c. c.	8'8 c. c.	12 » »
1'4 c. c.	8'6 c. c.	14 » »
1'6 c. c.	8'4 c. c.	16 » »
1'8 c. c.	8'2 c. c.	18 » »
	etc., etc.	

Aquestes dilucions progressives es reparteixen en tubs d'un centímetre de diàmetre, ben calibrats, que es tapen hermèticament.

Guardats en la fosca poden conservar-se algunes setmanes, però, donada la facilitat amb que s'alteren, nosaltres preferim preparar cada vegada que realitzem la prova els tubs que es necessiten.

*Realització de la prova.*—Es preparen 2 tubs de centrifugadora graduats, posant en cadascun 2 c. c. de solució d'oxalat potàssic al 2 %. Per punció venosa i amb una xeringa ben seca es reuen uns 12 c. c. de sang, amb 8 dels quals s'omple fins a la divisió 10 un dels tubs de centrifuga invertint-lo després, sense agitar, un parell de vegades a fi de barrejar bé la sang amb l'oxalat. Els centímetres cúbics de sang que sobren es guarden en un tub d'assaig i serveixen per estudiar la bilirubinèmia.

Sense treure l'agulla de la vena, amb una segona xeringa prèviament preparada, s'injecta la solució esterilitzada de rosa de bengala, en quantitat tal que correspongui a un mil·ligram i mig de substància per cada quilo de pes del malalt.

Al cap de tres quarts d'hora es fa una nova extracció de sang, amb la qual s'omple curosament fins a la divisió 10 el segon tub de centrifuga, el qual s'inverteix un parell de vegades tal com es féu amb el primer.

Es centrifuguen enèrgicament els dos tubs i quan la centrifugació és completa es mira el volum que ocupen els glòbuls sedimentats; el sèrum clar que queda damunt es posa en dos tubs exactament iguals als de l'escala colorimètrica.

El primer d'aquests tubs conté el sèrum del pacient diluït per la solució oxalatada i estarà més o menys pigmentat segons la quantitat de bilirubina que contingui.

El segon deurà la seva coloració a la bilirubina, pràcticament idèntica a la del primer, i a més a més al R. B. retíngut.

Per valorar la quantitat d'aquest, es col·loquen els dos tubs en un comprador de Walpole i llavors, successivament, es proven les diverses concentracions de l'escala colorimètrica fins a trobar la que, col·locada davant del tub control, dona un tint igual al del segon tub.

Aquella concentració equival al tant per mil de R. B. contingut en aquest darrer.

Per trobar el tant per mil de colorant retíngut en la sang cal tenir en compte que el líquid clar, que després de centrifugar queda per damunt dels glòbuls, conté tot el colorant que existeix en els 8 c. c. de sang afegits als 2 c. c. de solució d'oxalat. Per tant, si es multiplica la concentració trobada directament amb el comparador pel quocient:

$$\frac{10 \text{ c. c. (sang + sol. d'oxalat) — volum globular}}{\dots\dots\dots}$$

$$8 \text{ c. c. (sang que conté cada tub)}$$

s'obté la quantitat de colorant continguda en un litre de sang.

*Inconvenients de la prova.*—Aquesta prova no té contraindicacions especials, ja que donada la poca toxicitat del rosa pot emprar-se en tots els casos.

Nosaltres l'hem practicat en més de 125 casos sense haver de lamentar el menor incident, malgrat la icterícia intensa o la insuficiència hepàtica manifesta que alguns dels pacients presentaven.

Es bo d'advertir al malalt que les deposicions després de la prova són fortament vermelles, ja que la confusió amb un tint hemorràgic pot produir una alarma sense fonament.

*Causas d'error.*—La més important és l'hemòlisis, que pot ocasionar errors considerables. L'hemòlisis pot ésser deguda a què el material usat (xeringues, etc.) no sigui ben sec; a què es produeixi una coagulació parcial de la sang abans d'ésser barrejada amb l'oxalat o també a una defectuosa tècnica d'extracció.

Ultra totes aquestes causes, ha de tenir-se en compte el poder fotodinàmic del R. B., evitant l'acció de la llum viva sobre el segon tub estret. Fiessinger inclús recomana de deixar el malalt a l'obscuritat o en una semipenombra durant tot el temps que dura la prova.

*Dificultats en fer la comparació.*—Hom pot trobar-se amb què sigui impossible d'obtenir un tint exacte al del sèrum que s'investiga, malgrat provar els diversos tubs de l'escala colorimètrica. Això pot ésser degut a l'existència d'una hemòlisis, a què la proporció de solució oxalatada sigui diferent en ambdós tubs (la qual cosa motiva una desigual dilució de la bilirubina), o bé a la turbulència dels sèrums. Això últim és degut o a una centrifugació insuficient o a la lipèmia del sèrum que, en el possible, s'evita practicant la prova amb el malalt dejú.

*INTERPRETACIÓ DELS RESULTATS OBTINGUTS.*—En la majoria de persones normals s'obtenen valors compresos entre 1 i 2 mil·ligrams per mil, però, com que en totes aquestes determinacions ha de deixar-se un marge de seguretat, Fiessinger dóna la xifra de 3 mil·ligrams per mil com a màxima normal, criteri que creiem encertat, puix que en persones sense cap indicati de trastorn hepàtic poden obtenir-se xifres compreses entre 2 i 3.

Fiessinger, Walter i Olivier (21) consideren com a retencions mitjanes les compreses entre 3 i 6, fortes les que estan entre 6 i 9 i molt fortes quan passen d'aquesta última xifra.

Perquè la xifra de retenció sigui superior a 3, el fetge ha de sofrir una alteració que sobrepassi la seva capacitat de reserva funcional, que és considerable. Mann i Bollman (34), experimentalment, pogueren extirpar un 70 % del parènquima hepàtic sense que es produís cap anomalia en l'eliminació del colorant. En clínica es troben casos amb lesions hepàtiques fortes i R. B. normal.

Les afeccions hepàtiques localitzades poden afectar una gran part del parènquima hepàtic sense que la xifra de R. B. estigui augmentada.

Així, en casos de neoplàsia hepàtica es veu que la retenció no

apareix fins que aquella ha envaït una gran part de la glàndula hepàtica, generalment en un període tardà de la seva evolució i sense arribar a xifres molt altes (Willemin (55), Kerr, Delprat, Epstein i Duniewicz (31).

Una cosa semblant succeeix en casos de lues hepàtica escleromomosa, en els que la retenció depèn de l'extensió, grau i localització de les lesions destructores. En 4 casos que hem pogut observar, les xifres estaven compreses entre 1'5 i 2'5. En un d'ells hi havia una esclerosi gairebé total del lòbul esquerre i a més lesions lleugeres del lòbul dret. Malgrat això, la xifra de R. B. era de 2'3, és a dir, normal.

El mateix pot dir-se dels quistos hidatídics, en els quals, i en absència d'icterícia, hem obtingut sempre xifres normals.

Cal tenir en compte que el fetge posseeix una reserva funcional considerable, el que fa que pugui complir normalment les seves funcions amb sols una petita fracció del seu parènquima.

Així es comprèn que sigui en la cirrosi, malaltia que afecta de manera difusa tota la glàndula hepàtica, on es trobin retencions de rosa més constant i intenses (Kerr) (31), (Willemin) (55). És en aquesta afecció on probablement el rosa de bengala proporciona les dades més importants. Els valors observats en aquesta malaltia oscil·len entre 3 i 18 (Willemin) (55). El valor màxim trobat per nosaltres en un cirròtic és de 15'3. El grau de retenció és paral·lel a la destrucció cel·lular i, per tant, a la quantitat de cicatrius (Epstein, Delprat, Kerr) (13). Les nostres observacions estan d'acord amb aquesta idea i en tots els nostres casos de cirrosi hem observat una correlació entre l'alteració hepàtica i el valor de la retenció, per més que el paral·lisme no sigui absolut.

Willemin (55) i Fiessinger (16) han trobat retencions en casos d'infeccions greus i també després de l'anestèsia clorofòrmica, cosa que atribueixen a una hepatitis tòxica o infecciosa.

En canvi, el R. B. s'ha trobat normal en estats patològics que amb més o menys fonament es creuen produïts o acompanyats per una insuficiència hepàtica.

Epstein, Delprat i Kerr (13) trobaren valors normals en les toxèmies de l'embaràs, i nosaltres hem observat un pacient que en plena crisi de vòmits acetònemics tenia un R. B. de 2'32.

Hem de fer remarcar que tots els casos amb xifres de retenció superiors a 3 que hem pogut estudiar per necròpsia presentaven

lesions hepàtiques, cirròtiques o de degeneració cel·lular, manifestes.

Així, podem, sense cap reserva, admetre el concepte de Fiessinger (16), el qual creu que una retenció de R. B. tradueix en general una lesió hepàtica organitzada. Aquesta prova presta gran utilitat en casos d'hepatitis agudes o escleroses, però no serveix pels trastorns funcionals que el costum, més que la realitat, fa classificar entre les petites insuficiències hepàtiques.

Abans d'acabar l'estudi del R. B. hem de manifestar que tot l'exposat es refereix a casos sense icterícia. En malalts icterics, la prova del R. B. perd molt del seu valor, ja que la seva interpretació ha de fer-se tenint en compte la relació que les xifres de retenció guarden amb la bilirubinèmia, cosa de la qual parlarem més endavant.

### ESTUDI DE LA BILIRUBINEMIA

Normalment, el sèrum sanguini conté una certa quantitat de bilirubina. Per a dosificar-la s'han emprat nombroses tècniques, cada una de les quals dóna valors no comparables amb els obtinguts amb les altres.

Actualment, la tècnica més usada és la de Hijmans van den Bergh, modificada per Tanhauser i Andersen (50), que es basa en la coloració rosada que la bilirubina dóna amb el reactiu diazoic d'Erhlich. Aquest es prepara barrejant extemporàniament les dues solucions següents:

#### Solució A:

Acid sulfanilic ... ..	1 gr.
Acid clorhídric concentrat ... ..	15 c. c.
Aigua destil·lada... ..	1.000 c. c.

#### Solució B:

Nitrit de sodi ... ..	0'5 gr.
Aigua destil·lada... ..	100 c. c.

en proporció de 5 c. c. de sol. A. per 0'15 c. c. de reactiu B.

*Tècnica de Tanhauser i Andersen per a dosificar la bilirubinèmia.*  
A 1 c. c. de sèrum s'afegeix 0'5 c. c. de diazoreactiu. Al cap d'un minut o dos s'addicionen a la barreja 2'5 c. c. d'alcohol de 95°, i a més a més 1 c. c. de solució saturada de sulfat amònic.

Es barreja bé i es centrifuga.



El líquid clar sobrenedant es recull i es compara al colorímetre amb un *standard* ideat per v. d. Bergh i Müller (36), constituït per una solució de sulfat de cobalt anhidric en aigua destil·lada al 2'161 grs. %.

Aquesta solució dóna el color que correspon a una solució d'azobilirubina a l'1 per 200.000, i per tant, equival a una concentració de 5 mil·ligrams per mil de bilirubina, quantitat arbitrària que van den Bergh considera com a una unitat.

Tenint en compte les dilucions experimentades pel sèrum en practicar la reacció, hauria de multiplicar-se per 5 la xifra obtinguda, per a conèixer la bilirubinèmia del sèrum primitiu, però Mc Nee (36) recomana multiplicar per 4 ja que el c. c. de solució de sulfat amònic no es barreja amb l'alcohol i no conté bilirubina.

*Xifres normals i patològiques.* — La bilirubinèmia pot variar, dintre de límits bastant amples, sense que pugui ésser considerada com a francament patològica. Els factors que la regulen són múltiples.

A més del fetge han de tenir-se en compte les fonts extrahepàtiques de bilirubina, així com també la quantitat d'hemoglobina disponible i apropiada per a formar aquella substància (influència de l'hemolisi, de la pèrdua de sang, etc., etc.) (Mann i Bollman) (34).

Ultra això, cal tenir en compte que la bilirubinèmia sofreix variacions per la influència de causes múltiples. Augmenta en dejú (Perkin) (43) i després de la ingestió de glucosa (Arnoldi) (3). Disminueix en cas d'hemorràgies (St. George-Brown) (49) i ofereix variacions constitucionals (Gauskau) (23). Això fa que en limitar massa i massa rigorosament la xifra de la bilirubinèmia, considerant com a patològics valors superiors a 0'5 unitats (Berger, Cohen i Selman) (4) o a 0'6 unitats (V. d. Bergh (52), Breda (7), ens exposem a etiquetar de malaltes persones que gaudeixen d'una salut perfecta.

Van den Berg (52) considerava com a normals les xifres compreses entre 0'2 i 0'6 unitats, però confessa que sovint troba persones del tot sanes des del punt de vista clínic, que tenen una bilirubinèmia superior.

Greene, Snell i Walters (27) admeten que certes persones normals poden tenir bilirubinèmies de fins a 4 unitats. O'Leary, Greene i Rowntree (42), en un cert nombre de malalts que a la necròp-

sia no oferien cap alteració hepàtica pogueren obtenir xifres de fins a 3 unitats.

Gerrard (24), en luètics no tractats, que apareixien com a sans, obtingué en un 18 % xifres al voltant de la unitat i en un 6 % valors superiors a aquesta.

Schiff (48), entre 202 individus clínicament normals, en trobà 95'54 % amb valors inferiors a 1'2 unitats; 2'97 % entre 1'2 i 1'6 unitats, i un 1'49 % amb valors compresos entre 2 i 3 unitats. Com que 98 % de les persones normals tenen bilirubinèmies inferiors a 1'6 unitats, aquest autor pren la xifra de 2 unitats com a límit normal màxim, concedint així un marge de 0'4 unitats per a les variacions fisiològiques que pugui experimentar la bilirubinèmia en el transcurs del dia o en dies successius. Fiessinger, Walter i Olivier (21) també admeten la xifra de 2 unitats com a màxim normal i de la mateixa opinió són Förster i Försterer (22).

De totes maneres, com que sols en 2'97 % de persones sanes els valors excedeixen francament d'1 unitat, Schiff (48) considera com a sospitosos els valors compresos entre 1 i 2 unitats, criteri prudent que creiem d'una gran utilitat clínica.

*Interpretació de la hiperbilirubinèmia.* — La bilirubinèmia està regulada principalment per dos factors: un extrahepàtic (formació de bilirubina, lligada en general amb el grau d'hemolisis) (Mann, Sheard, Bollman) (35) i un altre, hepàtic, d'eliminació de pigment i possiblement també de formació (Lepehne) (33).

La simple constatació d'una xifra anormal de bilirubina en el sèrum sanguini, no ens autoritza per incriminar un o altre d'aquests dos factors i constitueix una falta greu en contra de l'aplicació dels coneixements fisiològics actuals sobre el metabolisme de la bilirubina el fer-ho d'altra manera.

Per això Mann i Bolman (35) afirmen que la determinació de la bilirubinèmia no serveix per apreciar el funcionalisme hepàtic.

És cert que en casos d'icterícies hemolítiques la bilirubinèmia no arriba a xifres tan considerables com les trobades en afeccions hepato-biliars, on els valors poden arribar a ésser de 50 unitats (Van den Bergh) (52), però en aquelles poden trobar-se valors d'onze unitats de bilirubina (Greene, Millton, Corner) (25), sense indicis del més petit trastorn hepàtic.

Tenim, doncs, que els petits augments de la bilirubinèmia no

ens aclareixen si el fetge està lesionat o bé si l'augment és degut a una hiperformació, transitòria o constitucional, de bilirubina.

REACCIONS QUALITATIVES.—Els treballs de van den Bergh han vingut a solucionar en part aquest assumpte.

Van den Bergh va observar que en afegir el reactiu d'Ehrlich a certs sèrums apareixia immediatament un color vermellós (reacció *directa*), que en altres casos sols es manifestava després d'afegir alcohol al sèrum (reacció *indirecta*). La reacció *directa* s'obtiniria en cas d'obstrucció de les vies biliars amb reabsorció del pigment prèviament eliminat per la cèl·lula hepàtica, mentre que la *indirecta* seria la pròpia del pigment que no ha travessat aquesta cèl·lula.

Basant-se en la diferència de reaccions, establí van den Bergh la classificació de les icterícies en *mecàniques* i *dinàmiques*.

La concepció de v. d. Bergh ha sofert modificacions a mesura que s'ha anat estudiant millor, però, la idea primitiva, resta en peu; això és, que la reacció obtinguda pels sèrums diversos varia segons els casos.

Actualment, ultra la reacció *indirecta*, comuna a tots els sèrums, es consideren tres varietats de reaccions. En uns casos, en afegir el reactiu al sèrum apareix immediatament (dintre dels primers 30 segons) una coloració vermella forta que augmenta ràpidament d'intensitat i arriba al màxim abans dels 3 minuts.

En altres casos, durant els 30 primers segons apareix un lleuger to rosat que augmenta progressivament d'intensitat i no arriba al màxim fins molt temps després dels 3 minuts.

En uns darrers casos, durant els primers moments, no apareix el menor canvi de color, el qual només es posa de manifest al cap d'un temps que pot oscil·lar entre un minut i diverses hores.

Totes aquestes reaccions són *directes*, és a dir, obtingudes sense addició d'alcohol.

La reacció que comença abans dels 30 segons i està acabada als 3 minuts se'n diu *immediata*.

La que comença després dels 30 primers segons s'anomena *retardada*.

Aquella que apareix abans dels 30 segons, però no acaba fins molt de temps després dels 3 minuts rep el nom de *bifàsica*. En aquesta pot haver-hi un predomini de l'element immediat o del retardat, en el qual cas pot denominar-se *bifàsica immediata* o *bifàsica-retardada* respectivament (Rolleston i Mc Nee-847).

*Aparició de les diverses reaccions.*—La reacció retardada s'obté en la majoria de sèrums normals. Son raríssims els casos (nosaltres sols n'hem vist tres entre més de 150 observacions) que no presenten cap canvi de coloració dues hores després de posar en contacte el sèrum amb el reactiu diazoic. Aquests sèrums només donen la reacció indirecta.

La reacció retardada també es troba en les hiperbilirubinèmies d'origen hemolític en què no hi ha cap alteració hepato-biliar.

La reacció immediata és típica de les icterícies degudes a obstrucció biliar, però també s'obté en molts casos d'icterícia tòxica o infecciosa, lògicament atribuïbles a una hepatitis.

La reacció bifàsica, descrita per Feigl i Querner (15), ha estat considerada com a característica de les hepatitis (v. d. Bergh) (52). La seva interpretació, però, és difícil. Primer de tot perquè es troba un cert nombre de reaccions dubtoses que hom dubta si incloure-les entre les bifàsiques o entre les retardades, ja que apareixen vers els 30 segons, temps imposat com a límit, i es comprèn difícilment que hom vulgui establir diferenciacions diagnòstiques basant-se en la sola dada de què una reacció aparegui als 25 segons en lloc de fer-ho als 35, en el qual cas ja hauria d'ésser inclosa entre les retardades. A més a més s'haurien trobat reaccions bifàsiques en casos d'obstrucció crònica del colèdoc (Thompson) (51).

Per això alguns autors com Andrewes (2) inclouen les reaccions bifàsiques junt amb les immediates sense pretenir amb elles d'establir diferenciacions entre icterícies obstructives o per hepatitis.

Nosaltres creiem que la reacció bifàsica correspon, en general, als trastorns lleugers de la bilirubinèmia atribuïbles a una alteració hepàtica. És la primera alteració que apareix en malalts afectes d'asistòlia hepàtica (congestió passiva del fetge) i l'hem trobada, a més, en alguns casos de cirrosi porta, en pleuroperitonitis tuberculosos, en infeccions agudes (melitensis, neumònia), en un cas de cirrosi biliar d'Hanot amb una bilirubinèmia de 12 unitats, i en dues icterícies catarrals en el període de resolució. També l'observarem en un cas d'anèmia perniciosa amb icterícia, traduint, potser, les petites alteracions hepàtiques que Landau, Fejgin i Held (32) diuen ésser tan freqüents en aquests casos.

Un cas d'icterícia catarral que en el període d'estat i amb una bilirubinèmia de 10'8 unitats donava una reacció immediata, canvià aquesta en bifàsica durant la fase de remissió, quan la bilirubinèmia baixà a 3'9 unitats.

En tots els nostres casos d'icterícia obstructiva hem obtingut reaccions immediates.

*Explicació.*—Les explicacions donades per interpretar aquestes diferències de reacció són múltiples i desacordes.

Alguns autors com Collinson i Fowweather (9) les creuen degudes a diferències en la naturalesa química del pigment, mentre que altres les atribueixen a diferències de combinació de la bilirubina amb els pròtids del sèrum (Blankenhorn (6), Brulé, Garban i Weissman) (8), a la presència o absència en la sang de sals biliars (Wiener) (54), cosa que Hayashi (28) no admet. Aquest últim creu que la reacció retardada és deguda a l'existència de substàncies inhibidores en el sèrum.

El que si pot afirmar-se, és que les diferències de reacció no depenen de la quantitat de bilirubina (com pretén Mogaña) (41), ja que en casos d'icterícies hemolítiques es troben reaccions retardades amb bilirubinèmies superiors a les que en altres casos de lesió hepàtica donen la reacció immediata (Fiessinger-Walter) (20).

Hi ha fets, com per exemple el dintell divers d'eliminació urinària i el diferent poder d'impregnació cutània, que parlen a favor de diferències *físiques* o *químiques* entre les diverses bilirubines (Hersfeld i Hemmerli) (29).

En clínica pot acceptar-se la concepció de van den Bergh, segons la qual existeixen dues classes de bilirubina. Una que es troba normalment i en casos d'icterícia hemolítica. L'altra que apareix en cas de lesió hepàtica o d'obstrucció biliar.

El primer tipus de pigment dona la reacció retardada; quan predomina el segon, la reacció és immediata. La reacció bifàsica s'obté al coexistir ambdós pigments (Feigl i Querner) (15).

Aquest esquema serveix per interpretar els fets en la pràctica clínica, sense que vulgui constituir una explicació causal dels mateixos, cosa que, com hem dit, està lluny d'ésser resolta.

**L'ÍNDIX ICTERIC.**—Meulengracht va idear un procediment molt senzill per a determinar la bilirubinèmia. Admetent que la pigmentació del sèrum és deguda gairebé exclusivament a la bilirubina en ell continguda, creu que la simple determinació d'aquella pigmentació pot servir per apreciar la quantitat d'aquesta.

La tècnica de Meulengracht (modificada per Bernheim) (5) consisteix en comparar el color del sèrum amb el d'una solució de bicromat de potassa a l'1 per 10.000. Quan el sèrum té la mateixa

intensitat de color que l'esmentada solució, es diu que l'índex icteric del sèrum estudiat és d'1; si la pigmentació d'aquest sèrum és doble, l'índex icteric és de 2 i així successivament.

Els valors normals màxims d'aquest índex oscillen al voltant de 5 (Milroy (40), St. George-Brown (49), Bernheim (5)).

L'índex icteric té l'inconvenient d'estar influït per altres causes a més de les variacions en la bilirubinèmia (Hubbard i Allison) (30). Les principals són: l'hemòlisis i la presència en el sèrum d'altres pigments (carotina).

Això últim pot evitar-se tenint en compte el règim alimentari del malalt, per evitar les substàncies que continguin carotina. L'inconvenient gros del mètode consisteix en què petits graus d'hemolisis poden alterar en gran manera els resultats. Això sols pot evitar-se fent una presa curosa de sang o bé amb l'ús de filtres de llum de color blau com preconitza Cutten (10).

Seguint aquestes precaucions, la tècnica de Meulengracht dona resultats satisfactoris (Greene, Snell, Walters (27), Fiessinger, Walter i Olivier (21), i té l'avantatge que és d'una simplicitat extremada, cosa que, en la pràctica, no és gens menyspreable.

Nosaltres l'hem usat en nombrosos casos amb bon resultat. Creiem, però, més acurat el mètode de van den Bergh, sobretot en casos de bilirubinèmies baixes.

APLICACIONS PRACTIQUES DE L'ESTUDI DE LA BILIRUBINEMIA.—L'estudi de la bilirubinèmia serveix per a descobrir les petites alteracions de la funció biliar hepàtica molt abans de què es facin manifestes per mitjà de la bilirubinúria, que apareix quan la bilirubinèmia arriba a unes 4 unitats, o per la icterícia franca que apareix en arribar aquella a unes 6 unitats. Aquest estudi ha determinat la introducció en clínica del concepte d'*icterícia latent* (Rolleston, Mc Nee) (46).

En casos d'hiperhemolisis ens proporciona dades semblants.

A més, en les icterícies ens forneix un mètode exacte per apreciar la intensitat de la retenció pigmentària i les variacions de la mateixa amb molta més exactitud que el simple examen del tint cutani, mètode groller i poc exacte (Mc Vicar, Fitts) (37).

Les reaccions qualitatives ens permeten d'establir una diferenciació entre les icterícies hemolítiques pures i les hepato-biliars.

La distinció entre icterícies obstructiva i per hepatitis no pot

fer-se de manera absoluta ja que en aquesta última hom pot trobar-se una reacció immediata, igual que en casos d'obstrucció.

El valor de la reacció bifàsica en el diagnòstic de la hepatitis queda disminuït per la troballa d'aquesta reacció en icterícies obstructives de llarga durada (Thompson) (51), per bé que això hagi d'ésser raríssim.

## EL ROSA DE BENGALA I LA BILIRUBINEMIA EN CLÍNICA

L'eliminació del R. B. i el grau de bilirubinèmia guarden entre si una certa independència. Fa la impressió que exploren dues funcions diferents, ja que no són influenciades per les mateixes causes ni obeeixen a les mateixes lleis.

La comparació d'ambdós valors és d'utilitat clínica manifesta, ja que hi ha afeccions que tendeixen a alterar una d'aquestes funcions amb preferència a l'altra.

Segons els treballs experimentals de Mann i Bollman (34), la biliar és una de les funcions hepàtiques més fàcilment alterables, cosa que en la clínica generalment es confirma, ja que es veu que en la majoria d'afeccions hepàtiques les alteracions de la bilirubinèmia precedeixen els trastorns d'eliminació del rosa.

Però, en certs casos, i sobretot en la cirrosi hepàtica, s'obtenen retencions fortes del colorant que no van acompanyades de modificacions en la bilirubinèmia.

**CIRROSI HEPATICA PORTAL.—Diagnòstic.**—Ja hem vist que en la cirrosi és molt freqüent la retenció de R. B. En canvi, bon nombre d'autors, entre els que citarem Greene, Mc Vicar, Snell i Rowntree (26), Willemin (55), Piersol i Rothman (44), Schiff (48), remarquen com és corrent de trobar cirròtics amb trastorns mínims o nuls de la bilirubinèmia. D'entre els nostres casos de cirrosi en citarem un que a una xifra de R. B. de 15 (una de les més elevades que hem trobat) corresponia una bilirubinèmia escassament superior a dues unitats.

Aquesta dissociació de les dues xifres a favor del R. B. és una dada de molta importància pel diagnòstic de cirrosi hepàtica, encara que, com veurem, no en sigui completament patognomònica.

Cal tenir, però, en compte, que, així com la troballa d'una retenció de R. B. té molt valor, la constatació d'un R. B. normal no

permet d'excloure el diagnòstic de cirrosi. Adhuc una cirrosi força intensa pot coexistir amb valors normals de R. B.

Així, nosaltres hem observat un cas d'ascitis, deguda a una cirrosi comprovada per necròpsia, en què la xifra de R. B. era de 2'75.

*Pronòstic.*—La retenció de rosa de bengala és, com hem dit, paral·lela al grau de destrucció cel·lular. D'aquí que a una xifra alta correspongui una gran extensió de les lesions i, per tant, un pronòstic sever. Fiessinger i Walter (19) creuen que quan la retenció passa de 9 el pronòstic ha de fer-se dolentíssim. Si bé això en la majoria dels casos és exacte, creiem, com Willemin que per al pronòstic més que les xifres trobades en un examen, té importància l'estudi de llur evolució. El pronòstic és tant més dolent com més augmenta la retenció. Si aquesta disminueix pot fer-se un pronòstic més favorable.

Com a exemple, citarem dos casos personals ben oposats. Un d'ells oferia al primer examen:

Ramon B...: R. B. 3'29. V. d. Bergh bifàsica, 0'9 unitats.

16 dies més tard trobarem:

R. B. 7'75. V. d. Bergh, bifàsica. 2'1 unitats.

Aquest malalt morí abans de dos mesos.

Un altre cas en canvi tenia:

Josep M.: R. B. 8'80. V. d. Bergh retardada. 1'2 unitats.

I un mes després:

R. B. 1'81. V. d. Bergh retardada. 1 unitat. Posteriorment el R. B. féu oscil·lacions al voltant de 3.

Aquest malalt quedà sense ascitis i pogué reemprendre el seu treball. Estava satisfactoriament, 8 mesos després de l'últim examen, darrera vegada que l'hem vist.

Possiblement aquests milloraments corresponen a fases de regeneració cel·lular hepàtica. En el nostre malalt el millorament anà lligat a un augment evident del volum hepàtic, fet que, si bé no en absolut, va a favor d'aquella interpretació.

Una altra dada, que creiem de gran valor pronòstic, ultra les xifres altes de R. B., és la coexistència amb elles de trastorns accentuats de la bilirubinèmia. Ja hem dit que la hiperbilirubinèmia no existeix en molts casos de cirrosi hepàtica de Laennec. La seva



presència constitueix una veritable complicació de la cirrosi i quan és persistent permet de fer un pronòstic dolentíssim, encara que la xifra de rosa no sigui excessivament alta.

Nosaltres hem vist sis casos en aquestes condicions. Quatre d'ells tenien:

Carles O...: R. B. 8'6. V. d. Bergh, immediata, 10'8 unitats.

Francesc Ll...: R. B. 8'25. V. d. Bergh, bifàsica, 5'40 unitats.

Gregori M...: R. B. 6'70. V. d. Bergh, immediata, 6'10 unitats.

Raimunda P...: R. B. 7. V. d. Bergh, immediata, 17'5 unitats.

Tots ells feren un curs rapidíssimament mortal. Un altre cas tenia:

Pere T...: R. B. 9'60. V. d. Bergh, immediata, 4'2 unitats.

No poguérem seguir l'evolució d'aquest malalt, ja que sortí al cap de poc de la Clínica.

I finalment:

Carles B...: R. B. 8'12. V. d. Berg, bifàsica, 4'80 unitats.

El malalt, al moment d'aquest examen no tenia ascitis ni cap senyal clínic d'insuficiència hepàtica, però, tres mesos més tard, reingressà a la clínica, subictèric, amb una forta ascitis i amb símptomes d'una insuficiència hepàtica greu. En repetir l'examen trobarem:

R. B. 7'65. V. d. Bergh, immediata, 5'30 unitats.

El quadro s'agreuja i el malalt sortí de l'Hospital per morir entre la seva família.

DIAGNÒSTIC DE LES ASCITIS.—Epstein, Delprat i Kerr (13) exposen la utilitat que pot tenir el R. B. pel diagnòstic de les ascitis, ja que en cas d'ésser degudes a la cirrosi es trobarà una retenció que faltará si l'ascitis obeeix a una altra causa.

Això sembla cert en la majoria de casos, ja que en les nefritis, en un cas de nefrosi lipòide i en 5 casos de peritonitis tuberculosa amb ascitis vistos per nosaltres hi havia una bona eliminació de R. B. i cap modificació de la bilirubinèmia.

Però, en un cas de pleuroperitonitis tuberculosa i en un altre de tuberculosi pericàrdio-pleuro-peritoneal hi havia modificacions de les proves semblants a les que presenten els cirròtics. L'examen dels resultats en els dos casos ho demostra clarament.

Primer.—Pere M...: *Pleuroperitonitis tuberculosa, hepatomegàlia*. 6-XI-1928. R. B. 7'6. V. d. Bergh, retardada, 1'2 unitats.

Aquest malalt posteriorment devingué icteric. Les xifres llavors eren:

6-I-1929. R. B. 9. V. d. Bergh, immediata, 5'4 unitats.

Segon.—Ramon F...: *Malaltia de Pick*. R. B. 4'95. V. d. Bergh, bifàsica, 1'6 unitats.

En aquests casos, però, no pot deixar-se de tenir en compte la possibilitat d'una coexistència de lesions cirròtiques. Hipòtesi que fa versemblant la següent observació:

Carme S...: *Malaltia de Pick*. 26-VIII-1929. R. B. 4'5. Van den Berg, bifàsica, 0'60 unitats.

En el curs d'una *poussée* evolutiva presentà:

28-X-1929. R. B. 6'75. V. d. Bergh, immediata, 0'9 unitats, xifres que en millorar els fenòmens evolutius es feren de:

8-I-1930. R. B. 3'58. V. d. Bergh, bifàsica, 1'2 unitats.

Aquesta malalta morí, i a la necròpsia, ultra confirmar-se el diagnòstic es trobà un fetge gros, llis, amb intensa cirrosi pericel·lular i grans alteracions degeneratives.

Si a tot això afegim el cas esmentat anteriorment d'ascitis per cirrosi amb R. B. normal, arribarem a la conclusió de que solament el conjunt del quadro clínic permet fer el diagnòstic.

El R. B., encara que doni dades de molt de valor, no permet per ell sol d'afirmar o negar una determinada causa de l'ascitis.

CONGESTIÓ PASSIVA DEL FETGE.—L'examen del que passa en casos d'asistòlia hepàtica pot servir-nos per estudiar la influència que sobre les proves considerades té la congestió passiva de la glàndula hepàtica.

Abans de tot, hem d'establir que molts casos d'hepatomegàlia per assistòlia no presenten cap alteració del R. B. ni de la bilirubinièmia.

Nosaltres hem vist 4 casos de cardíacs descompensats amb forta hepatomegàlia i amb R. B. i bilirubinièmia absolutament normals. Un d'aquests casos que morí i en el que a la necròpsia es trobà la imatge típica del fetge cardíac presentava els valors següents:

Rosa G...: R. B. 0'89. V. d. Bergh, retardada, 0'7 unitats.

Fins i tot hem trobat valors normals en un cas d'hepatomegàlia asistòlica de més d'un mes de durada.

Teresa A...: R. B. 1. V. d. Bergh, indirecta, 0'8 unitats.

En altres casos, sobretot quan havien fet anteriors descompen-

sacions, apareixen els primers trastorns, que consisteixen en una bilirubinèmia de tipus alt, amb reacció bifàsica del sèrum. El rosa de bengala era normal.

Consol T...: R. B. 1'6. V. d. Bergh, bifàsica, 1'43 unitats.

Dolors M...: R. B. 2'78. V. d. Bergh, bifàsica, 1'58 unitats.

Quan el malalt es compensa desapareixen aquests trastorns i nosaltres hem observat asistòlics amb icterícia en els quals les proves, realitzades dos dies més tard, quan, gràcies al tractament, havia cessat la descompensació, eren perfectament normals.

En persistir la congestió passiva durant molt de temps es veu adquirir importància diferent als dos ordres de fenòmens.

Així, en un cardíac descompensat des de més d'un any, que presentava el quadro clínic de la cirrosi cardíaca, trobarem les següents xifres:

Miquel G...: 19-IV-1929. R. B. 4'51. V. d. Bergh, bifàsica, 3'80 unitats.

Posteriorment augmentà la retenció de R. B. sense que la bilirubinèmia experimentés grans modificacions.

4-II-1930. R. B. 5'56. V. d. Bergh, bifàsica, 3'56 unitats.

Com pot veure's, la bilirubinèmia pot alterar-se en una fase precoç de l'asistòlia, mentre que els trastorns de l'eliminació de rosa apareixen en una fase tardana com constataren Kerr, Delprat, Epstein i Duniewitz (31).

Vovsi i Schiff (48) acorden gran importància pronòstica als augments de la bilirubinèmia en els cardíacs.

NEOPLASIES HEPATIQUES.—En les neoplàsies es troben valors de R. B. sovint normals que en pocs dies poden augmentar, sense arribar, però, a xifres molt altes (Willemin) (55). Nosaltres, en 4 casos sense icterícia que hem observat, sempre trobarem valors de R. B. inferiors a 3. L'augment ràpid de la xifra de R. B., fet al que Willemin concedeix un cert valor diagnòstic, no pot considerar-se típic de les neoplàsies hepàtiques, ja que, com hem vist, pot trobar-se en malalts cirròtics.

DIAGNÒSTIC DELS DOLORS ABDOMINALS.—És ben conegut el valor que té la icterícia, que apareix després d'una crisi de dolor abdominal, per ajudar al diagnòstic del còlic hepàtic. La constatació d'una franca hiperbilirubinèmia té un valor semblant i pot prestar un gran servei quan els trastorns biliars no arriben a ésser prou intensos per a produir una icterícia manifesta. Meulengracht (39)

descobrí la hiperbilirubinèmia transitòria, que segueix els atacs de còlic hepàtic. Milroy (40), en 12 casos de colecistitis activa, trobà *índexs ictèrics* alts, compresos entre 10 i 50. El mateix autor observà xifres constantment inferiors a 10 després de còlics nefrítics, en les apendicitis i úlceres duodenals, encara que en algun d'aquests casos l'índex podia ésser major de 6, i per tant, lleugerament alt.

**ANEMIES.**—En les anèmies secundàries no degudes a hiperhemolisi solen trobar-se valors de la bilirubinèmia anormalment baixos i sovint inferiors a 0'2 unitats, d'acord amb les idees de Schiff (48) i de Mann i Bollman (34), segons les quals sembla haver-hi una certa relació entre el grau de bilirubinèmia i les quantitats d'hemoglobina i de glòbuls rojos en circulació. En canvi, en les anèmies hemolítiques constitucionals o adquirides es troben bilirubinèmies altes, el mateix que en casos d'anèmia perniciosa (Greene, Milton, Corner) (25) durant les fases de desglobulització. L'administració de fetge fa retornar la xifra de la bilirubinèmia a la normal (Milroy) (40).

En absència de lesions hepàtiques, la reacció és retardada o indirecta.

**LEUCEMIES I PSEUDO-LEUCEMIES.**—Hem tingut ocasió d'estudiar 7 leucèmies mieloides i 4 de limfoides. En totes, excepte en una, els valors de R. B. obtinguts eren normals i gairebé sempre inferiors a 2, amb bilirubinèmies compreses entre 0'1 i 0'8 unitats.

Això demostra que la infiltració leucoblàstica del fetge no dóna trastorns funcionals prou considerables per ésser demostrats amb aquests mètodes d'exploració.

En un cas de leucèmia limfoide de més de 3 anys de duració i fortament irradiada, trobarem un R. B. de 4'62, una bilirubinèmia de 0'9 unitats amb reacció retardada.

En els limfogranulomes malignes o tuberculosos, en canvi, es troben amb certa freqüència alteracions d'ambdues funcions que segueixen una evolució paral·lela a l'estat infecció que presenta el pacient. Dos d'aquests casos estudiats a la necròpsia, oferien un augment marcat del teixit conjuntiu hepàtic amb alteracions degeneratives de les cèl·lules parenquimatoses.

**MALALTIES INFECCIOSES.**—Willemin i Fiessinger (16), en casos d'infeccions agudes han trobat retencions de R. B. que sovint mi-

lloren en fer-ho també la infecció. Les atribueixen a hepatitis infecciosa. Nosaltres hem fet la prova en infeccions diverses i rarament hem pogut constatar grosses modificacions de la mateixa. Adhuc en malalts infecciosos amb hepatomegàlia, en els que era lògic de suposar un cert trastorn del funcionalisme hepàtic, no poguérem, sovint, trobar resultats anormals. Citarem com a exemple alguns dels casos més demostratius:

Primer.—Josep F...: *Melitensis, púrpura, epistaxi.*

R. B. 1'25. V. d. Bergh, retardada, 0'6 unitats.

Segon. Salvador C...: *Melitensis, hepatomegàlia.*

R. B. 2'7. V. d. Bergh, bifàsica, 2'1 unitats.

Tercer. Vicents T...: *Melitensis, gran hepatomegàlia.*

R. B. indicis. V. d. Bergh, indirecta, menys de 0'1 unitat.

Quart. Josep J...: *Endocarditis lenta. Hepatomegàlia.*

R. B. 1. V. d. Bergh, retardada, 1 unitat.

Quint. Manuel N...: *Bronconeumònia.*

R. B. 1. V. d. Bergh, indirecta, 0'3 unitats.

Sisè. M. U...: *Angina alèuquica, hemorràgies mucoses.*

R. B. 2'5. V. d. Bergh, bifàsica, 1'2 unitats.

Setè. Eugeni C...: *Melitensis. Hepatomegàlia.*

R. B. 2'45. V. d. Bergh, retardada, 1'3 unitats.

Vuitè. Joana F...: *Melitensis. Fetge gros i dur.*

R. B. 3'5. V. d. Bergh, retardada, 0'9 unitats.

TRACTAMENT SALVARSANIC.—Els arsenicals, i sobretot els compostos orgànics del tipus arsenobenzol, són tòxics de la cèl·lula hepàtica. Aquest fet admès pel *Salvarsan Comitée* (38), queda comprovat per les observacions clíniques entre les quals les de O'Leary, Greene i Rowntree (42) ofereixen un exemple típic.

D'aquí ve que molts autors (Schiff (48), Epstein i Rauschkolb (14), Perkin (43), Piersol i Rothman (44) recomanen de controlar mitjançant aquestes reaccions el comportament hepàtic durant el tractament salvarsànic per poder interrompre aquest, en cas de notar una alteració hepàtica, abans de sobrevenir la icterícia que de vegades revesteix un tipus greu (Gerrad) (24).

ICTERICIES.—Ja hem parlat de la utilitat que, pel diagnòstic dels grans tipus d'icterícia, tenen el R. B. i la bilirubinèmia.

Ens limitarem, aquí, a recordar que les icterícies hemolítiques donen una reacció retardada, encara que sovint comença dintre el primer minut, i no presenten retenció de R. B.

En les icterícies obstructives es troba una reacció immediata. Les icterícies tòxiques o infeccioses (atribuïbles a una hepatitis) poden donar tant una reacció immediata com una reacció bifàsica, les que sovint passen d'una a l'altra en el transcurs evolutiu de la malaltia. Ambdues menes d'icterícia produeixen retencions de rosa de bengala en general paral·leles a la intensitat d'aquella.

*Evolució.*—La bilirubinèmia ens serveix per estudiar l'evolució de la icterícia, amb molta més precisió que l'examen del tint cutani o de les modificacions urinàries.

El seu examen permetria d'establir diferències entre la icterícia per oclusió total del colèdoc (càncer de cap de pàncrees, per exemple) i les degudes a hepatitis o a oclusió coledòcica incompleta (litiasi). En aquestes poden trobar-se variacions de la bilirubinèmia en intervals de pocs dies, cosa que no succeeix en el primer cas (Mc Vicar i Fitts). Aquesta dada no té un valor absolut, ja que Schiff ha vist disminucions de la bilirubinèmia en obstruccions neoplàsiques del colèdoc i també en neoplàsies hepàtiques.

*Pronòstic.*—Ja hem dit que les icterícies hepato-biliars s'acompanyen d'una certa retenció de R. B. En aquests casos, Fiesinger, Walter i Olivier estableixen que quan els dos valors són paral·lels manquen d'importància diagnòstica. Quan el R. B. es fa normal en el curs d'una icterícia pot afirmar-se que aquesta està en plena resolució. Això és degut a que la cèl·lula hepàtica ha recuperat el seu funcionament normal i, per tant, elimina bé el rosa de bengala. En canvi, la icterícia persisteix encara un cert temps, perquè la bilirubina que impregnava els teixits va eliminant-se de manera lenta i paulatina.

Quan malgrat de baixar la icterícia el R. B. persisteix alt, pot admetre's l'existència d'una lesió hepàtica, tant més severa com major sigui la desproporció R. B.-bilirubinèmia. Aquest fet, assenyalat també per O'Leary, Greene i Rowntree (42), l'hem pogut comprovar en clínica repetides vegades.

Weltman i Jost (53), amb una modificació tècnica personal del procediment de Tanhauser i Andersen, determinen la quantitat de bilirubina que és absorbida pel precipitat proteic que es forma en tractar el sèrum per l'alcohol.

Aquesta bilirubina, que Fiessinger, Jourdain i Toisoul (17) denominen bilirubina dissimulada, seria la que, primerament retinguda, en cas de lesió hepato-biliar, és fixada i modificada pels diversos teixits i que en normalitzar-se la funció hepàtica es mobilitza i va dels teixits vers els emunctoris eliminadors.

Per tant, aquesta bilirubina no existeix en la sang mentre dura la fase de retenció pigmentària. En canvi, a la fi de les *poussées* d'icterícia, en regressar aquesta, s'observa un augment ràpid i marcat del percentatge de bilirubina absorbida, constatació que permet, doncs, de pronosticar una fase de millorament, encara que la xifra de bilirubina no hagi experimentat un fort descens.

### PUNT FINAL

En el transcurs de les pàgines anteriors hem procurat de donar una idea dels serveis que la prova del rosa de bengala i l'estudi de la bilirubinèmia poden proporcionar-nos. Encara que aquests siguin múltiples i considerables, ambdues proves no arriben a posar de manifest moltes petites alteracions hepàtiques i de vegades tampoc alteracions mitjanes i àdhuc greus.

Això és degut, en part, a l'*asinèrgia* que existeix entre les diverses funcions hepàtiques; la qual cosa fa que estudiant una sola d'aquelles funcions, no puguem tenir idea de com es realitzen les altres, essent necessari per això estudiar-les separatament totes i cada una d'elles.

En segon lloc, i aquesta és la causa principal de la deficiència mostrada per totes les proves funcionals del fetge, ha de recordar-se que les enormes capacitats de reserva funcional i de poder regenerador que aquest òrgan posseeix li permeten de complir la seva comesa, malgrat d'estar afectat per lesions de vegades extenses.

Una prova que permetés d'apreciar les disminucions d'aquesta reserva funcional ens fóra de gran utilitat. Però, malgrat les temptatives fetes en aquest sentit, per mitjà de les denominades *proves de sobre càrrega*, aquest ideal resta encara per assolir.

## Bibliografia

- 1.—ABEL I ROWNTREE. *Jour. Phar. x Exp. Therap.* 1910. I-231.
- 2.—ANDREWES. Comunicat a MC. NEE i KEEFER (36).
- 3.—ARNOLDI. Glucose test of liver function *Münch. med. Wochensch.* 1925. LXXII, 1414 (in *Jour. A. M. A.* 1925. LXXXV. 1172).
- 4.—BERGER COHEN I SELMAN. Pruebas de la función hepática *Jour. A. M. A.*, ed. esp. 1926. XV, 573.
- 5.—BERNHEIM. The Icterus Indeo. *Jour. A. M. A.* 1924. LXXX II, 291.
- 6.—BLANKENHORN. *Arch. Int. Med.* 1921. XXVII n.º 1.
- 7.—BREDA. *Zeitsch f. Geburts. u. Gynäk.* 1929. XCV. 394.
- 8.—BRSLÉ, GARBAN, WEISSMANN. L'étude de la bilirubine du serum sanguin peut-elle aider a reconnaître la nature d'un ictere? *La Presse Med.* 1922. II-986.
- 9.—COLLINSON I FOWWEATHER. An explanation of the two forms of Bilirubin demonstrated by the v. D. BERGH. *Reaction Brit. Med. Jour* 1926. XXVI-1081.
- 10.—CUTTEN. Icterus Index. *Arch. Int. Med.* 1928. XLI, 444.
- 11.—DELPRAT. Studies on liver functions. *Arch. Int. Med.* 1923. XXXII-401.
- 12.—DELPRAT, EPSTEIN I KERR. A new Liver Function Test. *Arch. Int. Med.* 1924. XXXIV-533.
- 13.—EPSTEIN, DELPRAT I KERR. The Rose Bengale test for liver funtion. *Jour. A. M. A.* 1927. I-1619.
- 14.—EPSTEIN I RAUSCHKOLB. Rose Bengale test for liver function. *Arch. Dermat. a. Syphilog.* 1926. III-14.
- 15.—FEIGL I QUERNER. *Zeit. f. d. Gesamte esp. med.* 1918, 513.
- 16.—FIESSINGER. L'exploration du foie par le rose Bengale. *Leçons du dimanche. 2e. serie.* Bailly-Bailliére. Paris, 1930, 89.
- 17.—FIESSINGER, JOURDAIN I TOISOUL. Contribution a l'étude de la bilirubine dissimulée en circulation sanguine. *Le Presse Med.* 1929. II-1245.
- 18.—FIESSINGER, OLIVIER I CASTERAN. Le role de la rate et en particulier du couple endothelial spleno-hepatique dans la fonction chromagogue du foie. *Le Presse Med.* 1927. II-1105.
- 19.—FIESSINGER, WALTER. *Jour. Med. Français.* IX-1927.
- 20.—FIESSINGER I WALTER. Exploration fonctionelle du foie. Masson. Paris, 1925.
- 21.—FIESSINGER, WALTER I OLIVIER. Les retentions colorantes comparées au cours des maladies du foie. *La Presse Med.* 1927. I-305.
- 22.—FORSTER I FORSTERER, citats in MOGENA (41).
- 23.—GANSKAU. Constitution et bilirubinemie *Vratchebnaia Gazeta.* n.º 15. 1929 in *Le Presse Med. Rev. de Jour.* 1930. II-7.
- 24.—GERRARD. The recognition of latent Jaundice during treatment with arseno-benzold compounds. *Brit. Med. Jour.* 1924. II-224.
- 25.—GREENE, CORNER I MILTON. *Arch. Int. Med.* 1926. XXXVIII.
- 26.—GREENE, Mc VICAR, SUELL I ROWNTREE. Diseases of the liver. *Arch. Int. Med.* 1927. XL-159.
- 27.—GREENE, SNELL, WALTERS. Diseases of the liver. *Arch. Int. Med.* 1925. XXXVI-248.
- 28.—HAYASHI. L'étude de la reaction de v. D. BERGH sur la bilirubine du sang. *Le Presse Med.* 1929. I-720.
- 29.—HERSCHFELD i HEMMERLI. *Schweiz. Mediz. Woch.* 1925. XV-2.



- 30.—HUBBARD I ALLISON. A comparison of test for bile pigment in serum. in *Surg. Gyn. x Obst.* 1929. XLIX-318.
- 31.—KERR, DELPRAT, EPSTEIN I DUNIEWITZ. La prueba del rosa de Bengala para la función hepática. *Jour. A. M. A. ed. esp.* 1925. II-569.
- 32.—LANDAU, FEJGIN I HELD. Sur le rôle du facteur hemolytique dans la production des icteres parenchymateux. *Arch. Mal. App. Digest et Nut.* 1928-270.
- 33.—LEPEHNE. Das Problem der Gallenfarbstoffbildung innerhalb und aussenhalb der Leber. *Fol. Hoematol.* Vol. 39-277. 1930.
- 34.—MANN I BOLLMAN. Liver Function Test. *Collect. Pap. Mayo Clin.* 1926.
- 35.—MANN. HEARD I BOLLMAN. The formation of bilirubin in liver, spleen and bone manow. *Collect. Pap. Mayo Clin.* 1926 p. 322.
- 36.—Mc NEE I KEEFER. The Clinical Value of the V. d. Bergh reaction for bilirubine in the blood. *Brit. Med. Jour.* 1925. II-52
- 37.—Mc. VICAR i FITTS. Fases clínicas de la ictericia. *Jour. A. M. A. ed. esp.* 1928. I-2..
- 38.—*Medical Research Council special report series n.º 44 (1919) i n.º 66 (1922) in ROLLESTON I Mc. NEE (46).*
- 39.—MEULENGRACHT. Demstration of transient jaundice in gallstone colic. *Arch. Int. Med.* 1925. XXXV, 214.
- 40.—MILROY. Icterus Index of Blood Serum. *The Lancet.* 1929. 1189.
- 41.—MOGENA. The clinical significance of hyperbilirubinemia. *The Lancet.* 1929. I-1187.
- 42.—O'LEARY-GREENE I ROWNTREE. Diseases of the liver. Syphilis of the liver. *Arch. Int. Med.* VIII-1929.
- 43.—PERKIN. Blood bilirubin. *Arch. Int. Med.* 1927. XL. 195.
- 44.—PIERSOL I ROTHMAN. Practical value of liver function tests. *Jour. A. M. A.* 1928. II-1768.
- 45.—REIMAN, ADLER I EDEL. *Mediz. Klin.* 1926, II. 1247.
- 46.—ROLLESTON I Mc. NEE" Diseases of the liver, gall bladder and bile ducts. Mc Millan, London. 1930.
- 47.—SCHELLONG, ATHANASSIU I EISLER. *Mediz. Klin.* 1926. II-1707.
- 48.—SCHIFF. Serum bilirubin in healt and disease. *Arch. Int. Med.* 1927. XL. 800.
- 49.—ST. GEORGE, BROWN. The value of the Icterus Index in differentiating anemia. *Arch. Int. Med.* 1926. XXXVI. 847.
- 50.—THANHAUSER I ANDERSEN. *Deutsch i Arch. f. Klin. Med.* 1921, CXXXVII. 179.
- 51.—THOMPSON. Comm. pers. a GRAHAM COLE, COPHER I MOORE. *Diseases of the gall bladder x bile ducts.* Lea a. Febiger, Philadelphia. 1928. p. 375.
- 52.—VAN D. BERGH. La recherche de la bilirubine dans le plasma sanguin. *La Presse Med.* 1921, XXIX, 441.
- 53.—WELTMAN I JOST. Das Ikterus problem unter besondere Berücksichtigung der Verhaltens des bilirubins. *Wien. Klin. Wochensh.* 1929, XLII, 811.
- 54.—WIENER. Ueber die direkte und indirekte Diazo reaktion im Blutserum. *Deutsch. Arch. f. Klin. Med.* 1928, n.º 15, 154.
- 55.—WILLEMIN. L'explcracion fonctionelle du foie par le rose Bengale. *These Paris,* 1927.