

WILSON HASTALIĞINDA, KARACİĞERDEKİ LEZYONA PENİCİLLAMİNE TEDAVİSİNİN ETKİSİ

Klinik, Mikroskopik ve Elektron - mikroskopik inceleme

Dr. Binnaz EGE (*)

Dr. Kaya KILIÇTURGAY ()**

Dr. Uğur KARAGÖL (*)**

Ayten İMAMOĞLU (**)**

Çocukluk çağlarında Wilson sirozu oldukça nadir görülen bir hastalıktır. Buna karşılık çocuklarda hepatomegalilere oldukça sık rastlanır. Wilson hastalığı, vak'aların bir kısmında, sadece nörolojik belirtilerle seyrederek Karaciğer lezyonu hayat esnasında latent olarak kalır. Ancak, otopsilerde karaciğerde sirotik değişiklikler tesbit edilir. Nitekim 1912'de Wilson hastalığını ilk ortaya koyan Knier Wilson (18), hastalığı progressiv lentiküler dejenerasyon sonucu, nörolojik belirtilerle karakterize bir hastalık olarak tanımlamıştır. Daha sonraları birçok sistemleri ilgilendiren doğuştan matabolik bir hastalık olduğu anlaşılmıştır (8,9). Tamamiyle hepatik olan forma ise, Kehrer tarafından tarif edilmiştir (6). Franklin ve Baumann hastalıkta, karaciğer üzerine dikkati çekmişlerdir (11).

Çocuklarda Wilson hastalığında, hepatik değişikliklere, nörolojik bulgulardan daha sık rastlanmaktadır (15). Fakat hastalık vak'aların bir kısmında belirti vermediğinden gözden kaçmaktadır (12) ve tedavi gecikmektedir. Çocukluk yaşlarında etyolojisi tam olarak izah edilemeyen hepatomegalilerde Wilson sirozunu düşünmek icap eder (16). Çünkü, erken devrede teşhis edilen vak'alarda tedavi ile olumlu sonuçlar alınmakta, lezyonun ilerlemesi önlenabilmektedir (2).

* A. Ü. Tıp Fakültesi Çocuk Hast. ve Sağlığı Kliniği Profesörü.

** Gülhane Askeri Tıp Akademisi Sağ. Araştırma Biyo. Ensti. Profesörü.

*** A. Ü. Tıp Fakültesi Çocuk Hast. ve Sağlığı Kliniği Asistanı.

**** A. Ü. Tıp Fakültesi Çocuk Hast. ve Sağlığı Kliniği Doçenti.

Bizde kliniğimize, karın büyüklüğü ile müracaat eden ve muayenede hepatomegali tesbit edilen bir vak'ada serum seruloplazmin seviyesinin düşük oluşu, gözde Kaiser Fleisher halkasının tesbiti ve idrarda aminoasiduri bulunması nedeni ile Wilson hastalığı düşündük. Hepatomegaliye rağmen, normal karaciğer fonksiyonları gösteren bu vak'ada, karaciğerdeki erken değişiklikleri tetkik için, karaciğerden iğne biopsisi ile alınan materyal ışın ve elektron mikroskobu ile incelendi. Karaciğerde presirotik değişiklikler ve bakır birikmesi tesbit edildiğinden, penicillamine (cuprimine) tedavisine başlandı. 9 aylık uygulamadan sonra, tedavinin karaciğerdeki lesion üzerine ne şekilde etki yaptığını araştırmak için, hastadan tekrar iğne biopsisi yapılarak alınan materyel ışın ve elektron mikroskobu ile incelendi.

Klinik materyel ve vak'a takdimi : 3 yaşında erkek çocuk. 18. 4. 1973 tarihinde karın şişliği şikâyeti ile kliniğimize yatırıldı. Öz geçmişinde kayda değer bir bulgu yok. Soy geçmişinde, bir erkek kardeşi 1 yaşında iken sebebini bilmedikleri bir hastalıktan, 2 kız kardeşi ise 5'er yaşlarında iken siroz teşhisi ile ölmüşler. Annesinin iki erkek kardeşinide siroz teşhisi konmuş, Patolojik muayene bulguları : Karın bombe, karaciğer medioklaviküler hatta kosta kenarını 8 cm. geçiyor. Keskin kenarlı, yüzeyi düz, hassas değil. Klinik muayenede başka patolojik bulgu yok. Nörolojik muayene tamamiyle normal. Göz kliniğinde yapılan muayenede gözde Kaiser - Fleisher halkası tesbit edildi.

Laboratuvar bulguları :

Kan sayımı : Hb : 10.2 gr., KK : 3. 520. 000, BK : 9100, genç :4, parçalı : 34, mono : 2, lenfo : 30. eritrositler hipokromik. İdrar rutin muayenesi : normal. İdrarın kromatografik tetkikinde : Özellikle threonine cystine, serin, glycine, asparagine, valin, trosin ve lysin'i ilgilendiren bir aminoasiduri mevcut. Tüberkülin testi : negatif. Serumda : Kolesterol : % 136 mgr., Alkalen fosfataz : 13.7 B. Ü., Kalsium : % 9.7 mgr., Sodium : 142 mEq/L, Potassium : 4.6 mEq/L, Total bilirubin : % 0.3 mgr. direkt bilirubin : % 0.2 mgr., indirekt bilirubin : % 0.1 mgr., kan proteinleri total : % 7.4 gr., Alb. : % 3.4 gr. Globulin : % 4 gr., Cephalin kolesterol testi : 48 saatte 1 +, Thymol : 2 ünite, SGOT : 31 Ü,

SGPT : 17.5 Ü, serumda seruloplazmin : % 0.875 mgr. (Normali % 20 - 38 mgr.) bulundu.

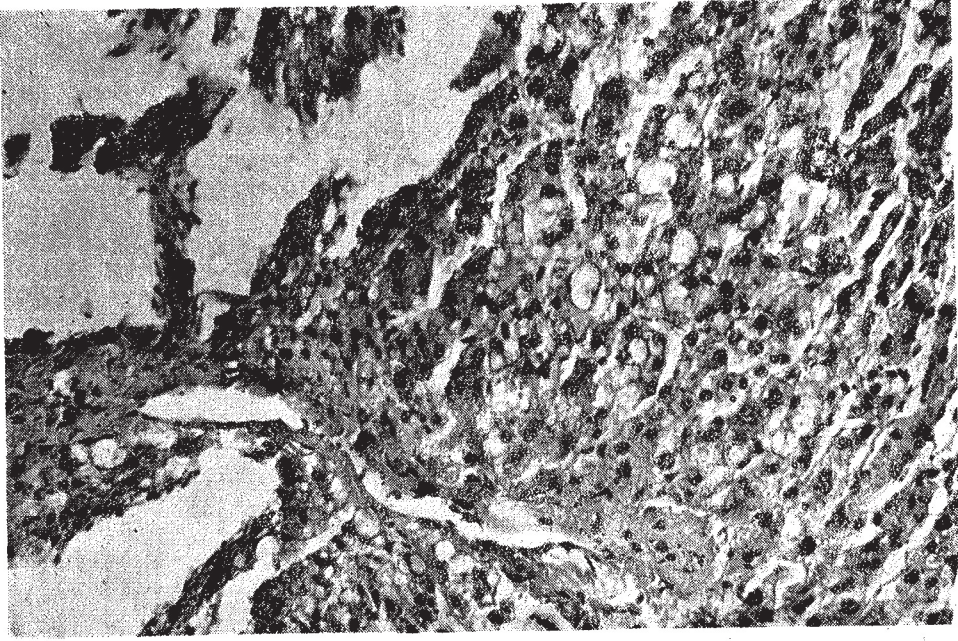
Seruloplazmin seviyesinin çok düşük oluşu, gözde Kaiser Fleisher halkasının tesbiti, idrarda aminoasiduri ve hepatomegali nazarı itibare alınarak, Wilson hastalığı düşündüğümüz bu vak'ada, karaciğerden iğne biopsisi ile alınan materyal ışın ve elektron mikroskobu ile incelendi.

Işın mikroskopik bulgular : Loblar arasında, periportal aralıklardan başlayan, başlangıç halinde bağ dokusu ilerlemeleri tesbit edilmiştir. Bu aralıklarda hafif lenfosit artımı dikkati çekmektedir. Prankim dokuda kordon düzeni ve sinozoid aralıkları normaldir. Parankim hücrelerinde yer yer vakuolizasyon vardır. Hücre nekrozu yoktur. Bakır tesbiti için yapılan özel boyamada bu mineral için karakteristik reaksiyon elde edilmiştir (13).

Sonuç : Presiroz.

Elektron - mikroskopik bulgular : Karaciğer hücrelerinde vakuoler değeneresans (Resim : 1), periportal aralıktan loblar arasına, bağ dokusu ilerlemesi ve lenfosit artımı (Resim :2), karaciğer parankim hücresinde, mitokondrilerde ileri derecede dejeneratif değişiklikler, safra kanaliküllerine yakın bölgelerde golgi vesiküllerine ait izlenimini veren heterogen görünümlü elektron dens cisimcikler ve granüler endoplazmik retikülümde hafif genişleme (Resim : 3,4), mitokondriler arasında fazla sayıda, sitoplazmayı dolduran ve bakır olması muhtemel homogen görünümlü elektron dens cisimcikler dikkati çekmiştir (Resim : 5). Karaciğer parankim hücrelerinde lipid granüllerinin bol olarak yer aldıkları görülmektedir (Resim : 6). Disse mesafesinde başlangıç halinde basal lamina izlenimini veren oluşumlar dikkati çekiyor. Sinuzoidal boşlukta seyrek organel ve inkluzion (glikojen) döküntüsü görülüyor (Resim : 7).

Hastanın karaciğerinden alınan materyalin ışın ve elektron mikroskobu ile tetkiki presirotik değişikliklerin mevcut olduğunu gösterdiğinden, hastaya günde 250 mgr. penicillamine (cuprimine) tedavisine başlandı. Terkibinde fazla miktarda ba-



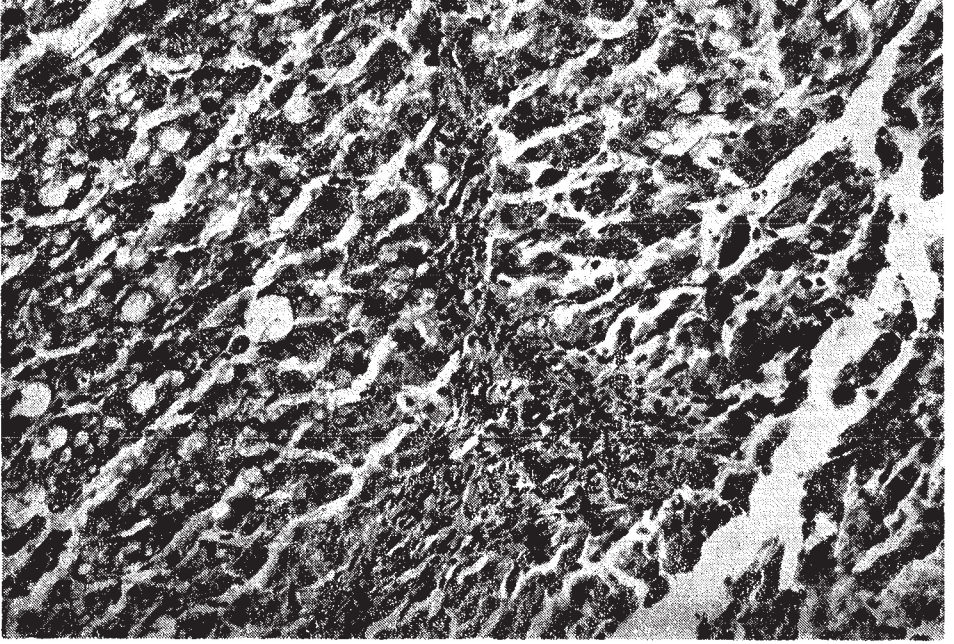
Resim : 1 — Karaciğer hücrelerinde vakuoler dejeneresans H. E. (X 200)

kır ihtiva eden gıdalar diyetten çıkarıldı ve bu tedavi 9 ay süre ile uygulandıktan sonra, hasta tekrar incelendi.

Hastanın yapılan klinik muayenesinde, karaciğerin cesa-metinde her hangi bir değişikliğin olmadığı, Kaiser - Fleisher halkasının renginin biraz solduğu, serum seruloplazmin seviyesinin ise % 2 mgr. olduğu tesbit edildi. Karaciğerden tekrar yapılan iğne biopsisi ile alınan materyelin elektron mikroskopik tetkikinde; ikinci karaciğer biopsi materyelinin, elektron mikroskopik görünümünün ilk biopsi materyeline büyük benzerlik gösterdiği, bu preparatlarda elektron - dens materyel kapsayan vesiküler yapıların belli bir ölçüde azaldığı, lipid partiküllerinin ise belirgin biçimde hacimce ve sayıca arttığı tesbit edildi.

TARTIŞMA

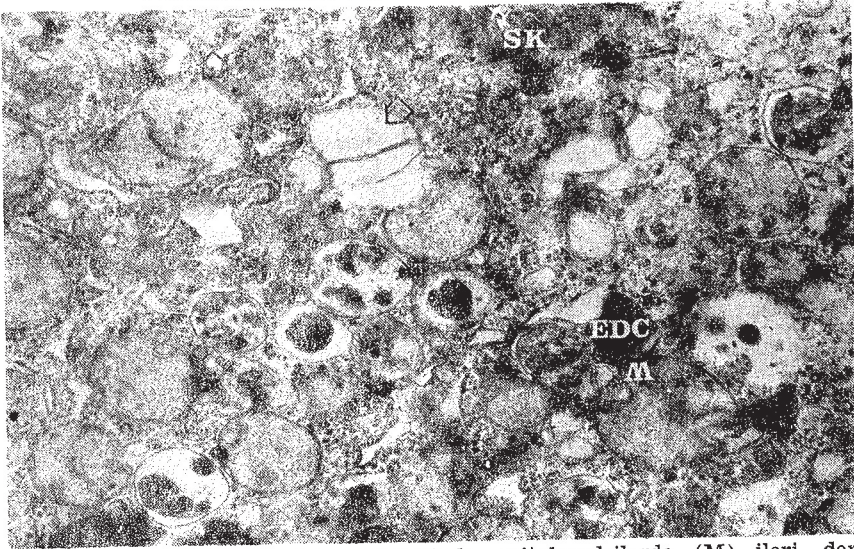
Karın şişliği ile kliniğimize müracaat eden ve karaciğer



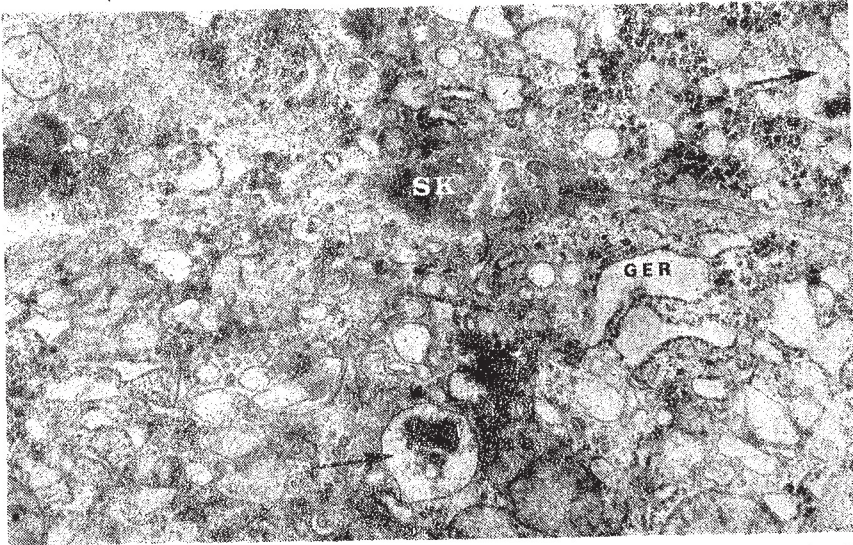
Resim : 2 — Periportal aralıktan loblar arasına bağ dokusu ilerlemesi ve lenfosit artımı H. E. (X 200)

lezyonu ile ilgili olarak hepatomegaliden başka semptomatoloji göstermeyen vak'amızda yapılan tetkikler, presirotik safhada Wilson hastalığı olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca seruloplazmin seviyesinin çok düşük oluşu ve Kaiser - Fleisher halkasının teşekülü hepatomegalinin Wilson hastalığı ile ilgili olduğunu göstermiştir. Diğer siroz tiplerinde de serumda seruloplazmin seviyesinde biraz azalma olabilir. Seruloplazmin karaciğerde sentez edilen bir protein olduğundan, sirozlarda ağır fonksiyon bozukluğu hallerinde seruloplazmin sentezi geri kalarak, serum seruloplazmin seviyesi düşer. Fakat vak'amızda karaciğer fonksiyon testlerinin normal oluşu ve biopside karaciğerdeki lezyonun presirotik safhada oluşu, seruloplazmin azlığının, karaciğer disfonksiyonuna bağlı olmaktan ziyade, primer bir hadise olduğunu göstermektedir.

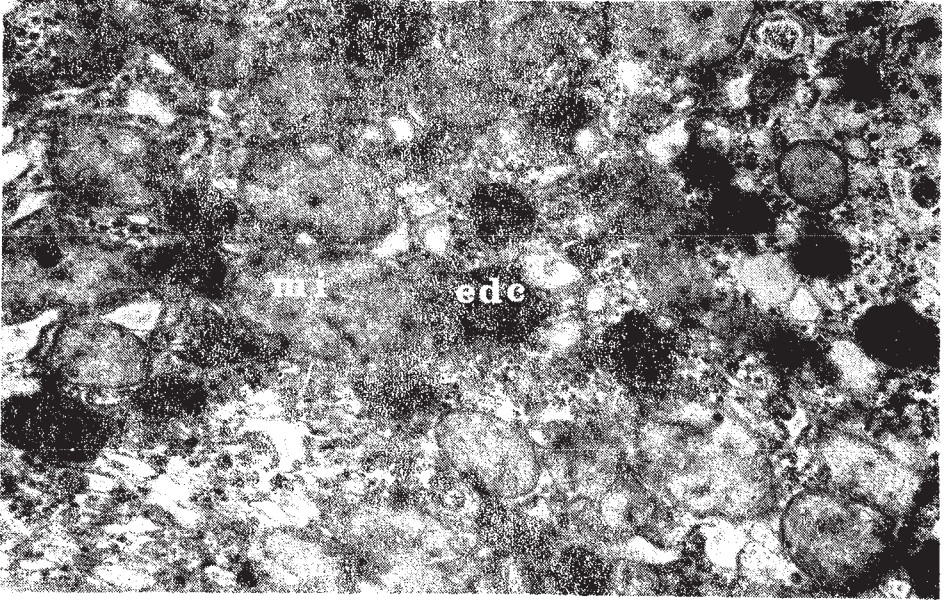
Vak'amızda karaciğerden yapılan biopsi materyelinin ışın



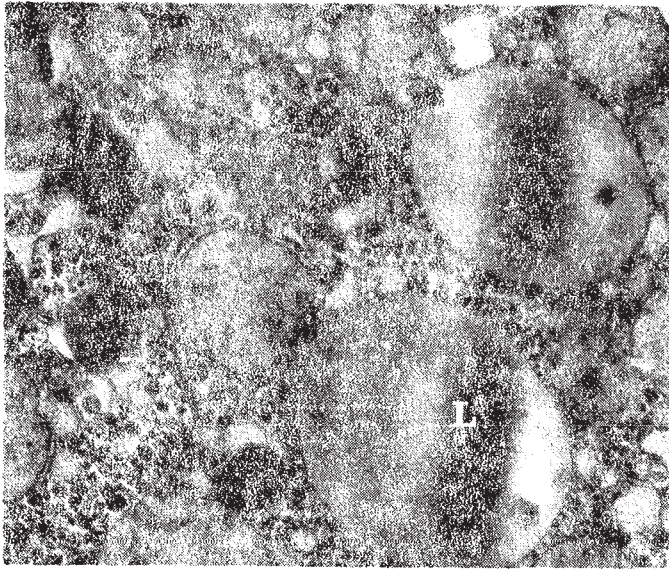
Resim : 3 — Karaciğer parankim hücresinde mitokondrilerde (M) ileri derecede dejeneratif belirtiler (Oklar) ve safra kanalıkülüne (SK) yakın bölgede heterojen görünümlü elektron dens cisimcikler (EDC) izleniyor. (X 30000)



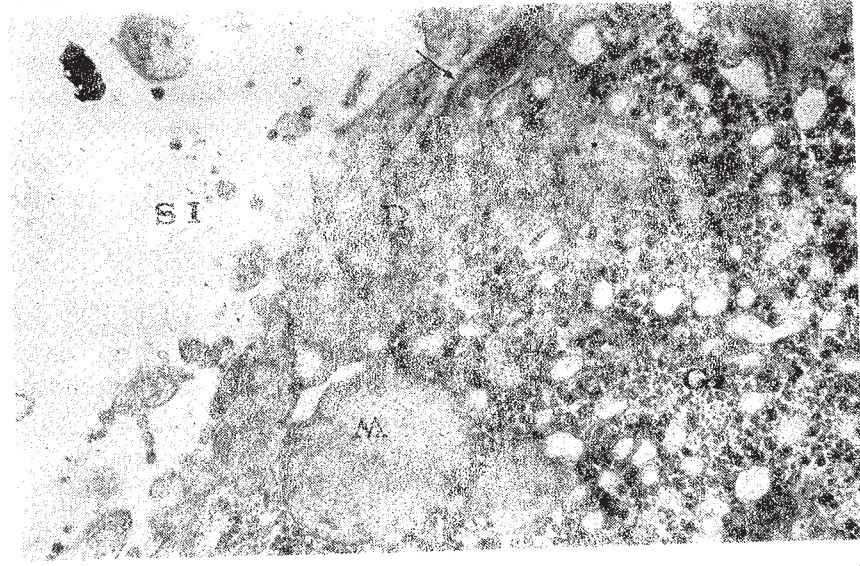
Resim : 4 — Karaciğer parankim hücresinde safra kanalıkülü (SK) etrafı. Seyrek heterojen elektron dens cisimciklerin (Oklar) golgi veziküllerine ait olduğu izlenimi alınmaktadır. Granüler endoplasmik retikülüm (GER) hafifçe dilate (X 3000)



Resim : 5 — Mitokondriler (mi) arasında sitoplasmayı dolduran homojen görünüm-
lü elektron dens cisimcikler (ede) dikkati çekiyor (X 24000)



Resim : 6 — Karaciğer parankim hücrelerinde lipid granüllerinin (L) bol olarak
yer oldukları görülmektedir (X 24000)



Resim : 7 — Bir karaciğer parankim hücresinde vasküler bölge. Disse mesafesinde (D) başlangıç halinde basal lamina izlenimini veren oluşumlar (Ok) dikkati çekiyor. Sinuzoidal boşlukta (SI) seyrek organel ve inklüzyon (Glikojen) döküntüsü seçiliyor (X 30000)

ve elektron mikroskobu ile tetkikinde, karaciğerde homogen elektron dens materyelin olduğu ve bunlarında özel boyama ile bakır olduğu tesbit edilmiştir. Diğer siroz tiplerinde de, karaciğerde, bakır toplanması görülür. Fakat hadise sirozların ileri safhalarında olur ve pek az miktarlarda bakır birikmesi tesbit edilir (17). Vak'amızda presirotik devrede dahi karaciğerde oldukça fazla miktarda bakır depolanması yine hadisenin primer metabolik defekt'le ilgili olduğunu göstermektedir (14,17).

Wilson sirozu, doğuştan bakır metabolizmasında bozuklukla karakterize bir hastalıktır. Seruloplazmin noksanlığı ile birlikte, bakır çeşitli organlarda, bu arada karaciğer, lentiküler çekirdekler, göz ve böbreklerde birikmektedir (5).

Vak'amızda, Kaiser - Fleisher halkasının ve idrarda aminoasidurinin tesbiti, bakırın göz ve böbreklerde depolandığını göstermektedir.

Wilson sirozunda karaciğerde, mikroskopik olarak çok çeşitli lezyonlar tesbit edilir. Nakano (7). Wilson sirozu gösteren 5 vak'anın otopsisinde, karaciğerde postnekrotik tipte sirozun husule geldiğini, vak'aların bir kısmında sirotik prosesin duraklama gösterdiğini, bazılarında ise çok aktif olduğunu, fakat hepsinde yağlı metamorfozisin mevcut olduğunu tesbit etmiştir. 4 vak'ada vakuolar dejenerasyon, 3 vak'ada hücre nükleuslarında glycogen dejenerasyonu tesbit etmiştir.

Bocquet ve arkadaşları ise (1), Wilson hastalığı gösteren vak'aların ailelerinde tetkikler yapmışlar, seruloplazmin seviyesi düşük, karaciğerde bakır miktarı artmış fakat herhangi bir klinik bulgu vermeyen 4 latent vak'ada, karaciğerde yağlı infiltrasyon, karaciğer hücrelerinde nükleer vakuolizasyon ve pek az fibrozis tesbit etmişlerdir. Bu bulgular sirozun başlamakta olduğuna delâlet eder.

Bizim (3), 1971 yılında klinik, mikroskopik ve elektron - mikroskopik bulgularını neşrettiğimiz Wilson sirozu vak'asında, kapsülden ayrılan bağ dokusu septalarının parankim içerisinde girdiği ve parankimi bölerek yeni lobül teşekkülüne sebep olduğu, portal mesafede safra kapiller proliferasyonu ve lenfositler yuvarlak hücre infiltrasyonu tesbit edilmiştir. Elektron mikroskopta ise, hücrelerin çoğunda granüler tip endoplazmik retikülümün çok azaldığı, mitokondrilerin arasını ribozom ve polizomların doldurduğu, bazı mitokondrilerde çap farkı, matrixte ve kristalarda azalma olduğu dikkati çekmiştir. Hepatositlerin çoğunda nükleus civarında veya hücre periferinde bol miktarda lipid, lizozom ve elektron dens intizamsız hudutlu inkluzyonların mevcut olduğu ve bunların bakır pigmentine delâlet ettiği düşünülmüştür.

Schaffner ve arkadaşları ise (10), karaciğerin elektron mikroskopik tetkikinde, granüler endoplazmik retikülümde azalma ve bol miktarda lipid, lizozom ve elektron dense inkluzyonların mevcut olduğunu bildirmişlerdir.

Bizim halen neşrettiğimiz bu vak'adaki bulgular, Bocquet ve arkadaşlarının (1) neşrettikleri presirotik fazdaki Wilson hastalığı bulgularına uymaktadır. Latent vak'alarda bu değişik-

liklerin tesbiti, tedaviye başlamak için bir endikasyon teşkil eder. Warnock ve Neill (4), teşhisin biran evvel konulmasını ve tedaviye başlanmasını tavsiye eder. Bu müellifler, 16 yaşında ve karaciğerde sirotik değişiklikler gösteren fakat nörolojik semptomları başlamamış olan bir hastaya 4 sene süreyle tedavi uyguladıklarını, hepatik disfonksiyon semptomlarının kaybolduğunu ve nörolojik belirtilerin husule gelmediğini bildirmişlerdir.

Sternlieb ve Scheinberg ise (9), 7 asemptomatik hastaya, 5 sene süre ile tedavi uygulandığını, hastalığın bu sürede asemptomatik kaldığını, yeni bulguların ortaya çıkmadığını bildirmiştir.

Bizde vak'amızda, 9 ay süre ile günde 250 mgr. penicillamine (cuprimine) verdik ve bakır ihtiva eden gıdaları diyetten çıkardık. 9 ay sonra yapılan karaciğer biopsi materyelinin elektron - mikroskopik tetkikinde, karaciğerde tedaviden önce tesbit edilen bulgularda büyük bir değişiklik olmadığı, bakır muhteviyatında biraz azalmanın tesbit edildiği ve karaciğer lezyonunda herhangi bir ilerlemenin husule gelmediği tesbit edilmiştir. Hasta halen cuprumine tedavisi altındadır.

ÖZET

Karaciğerde presirotik değişikliklerle karakterize Wilson hastalığında, tedaviden önce ve sonra karaciğer biopsi materyeli ışın ve elektron mikroskobu ile tetkik edilmiştir. 9 aylık tedavinin sonunda, karaciğerde bakır miktarında biraz azalmadan başka büyük bir değişiklik olmadığı, fakat karaciğer lezyonunda ilerlemeninde görülmediği tesbit edilmiştir.

SUMMARY

The effect of pencillamine therapy on the lesion of the liver in Wilson's cirrhosis

Clinical, microscopic and electron - microscopic study.

Clinical, microscopic and electron - microscopic study was done from the liver before and after 9 months of penicillamine

(cuprimine) therapy in a three year old child who diagnoses Wilson cirrhosis.

The study showed that cuprimine therapy has not restored the pathologic changes in the liver which occurred before therapy. But also noted that no increased was seen in the lesions of the liver during the course of the therapy.

L İ T E R A T Ü R

- 1 — Bocquet, L., Jerome, H. and Turpin, R. : Les lesions hepatiques de la maladie de wilson preclinique. Interet du depistage. Sem. Hop. Paris 43:351, 1967.
- 2 — Danks, D. M., Stevens, B. J. : Diagnosis of wilson's disease in children with liver disease. The Lancet 1:22, 1969.
- 3 — Ege, B., Derahşan, M., Kerse, İ., Zekliler, M. : Microscopic and electron microscopic study of hepatocellular changes resulted by Wilson's cirrhosis in children. Acta Medica Turcia 8:128, 1971.
- 4 — Ford, F. R. : **Hepatolenticular degenerasyon.** Diseases of the nervous system in infancy, childhood and adolescence Charles C. Thomas publisher springfield illinois 1966.
- 5 — Hsio, D. Y. : Inborn errors of metabolism. Ceruloplasmin deficiency (Wilson's disease), Year Book Medical Publ. 2 nd. Edition. 1968 part I.
- 6 — Kehrer, F. : Zür etiologie und nosologie der pseudo-sklerose westphal-wilson. 2. Neurol. Psychiat. 129:488, 1930.
- 7 — Nakano, M., Tanaka, K. : Pathological study on the liver in Wilson's disease. Fukuoka Acta Med. 26:871, 1965.
- 8 — Nelson, W. E., Vaughan, V. C., McKay, R. J. : Textbook of Pediatrics 9th edition W. B. Saunders Comp., 1969.
- 9 — Scheinberg, I. H. and Gitlin, D. : Deficiency of ceruloplasmin in patients with hepatolenticular degeneration (Wilson's disease) Science. 116:484, 1952.
- 10 — Schoffner, F., Sternlieb, I., Barka, T. and Popper, H. : Hepatocellular changes in Wilson's disease. Histochemical and electron microscopic studies. Am. J. Path. 41:315, 1962.
- 11 — Silverberg, M. and Cellis, S. S. : The liver in juvenil Wilson's disease, Pediatrics. 30:402, 1962.
- 12 — Stowens, D. : Wilson's disease. Pediatric Pathology. 2 nd. Edition Williams - Wilkins Co. 1966.
- 13 — Uzman, L. L. : Histochemical localization of copper with Rubeanic acid. Lab. Inverst. 5:299, 1956.

- 14 — Uzman, L. L. : The intrahepatic distribution of copper in relation to the pathogenesis of hepatolenticular degeneration. Arch. Path. 64:464, 1957.
- 15 — Walshe, J. M. : Hepato - lenticular degeneration. Brit. Med. Bull. 13:132, 1957.
- 16 — Walshe, J. M. : Wilson's disease. The presenting symptoms. Arch. Dis. Childh. 37:253, 1962.
- 17 — Williams, A. O. : Studies on copper ceruloplasmin and cirrhosis in relation to Wilson's disease. Brit. J. Exper. Path. 46:564, 1965.
- 18 — Wilson, S. A. K. : Progressive lenticular degeneration. A familial nervous disease associated with cirrhosis of the liver. Brain. 34:295, 1912.