

# Η νόσος του Wilson (Ηπατοφακοειδής εκφύλιση)

*Κ. Στεφανάκη*

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η νόσος Wilson αποτελεί διαταραχή του μεταβολισμού του χαλκού<sup>1</sup>. Είναι σπάνια νόσος και κληρονομείται με αυτοσωματικό υπολειπόμενο χαρακτήρα<sup>2</sup>. Η συχνότητα των ομοζυγών πασχόντων είναι 1:30.000 ενώ των ετεροζυγών φορέων είναι 1:90. Η ηπατική δυσλειτουργία συχνά είναι σοβαρή και είναι δυνατόν να αποβεί μοιραία, εάν δεν επιτευχθεί έγκαιρη διάγνωση της νόσου<sup>1</sup>.

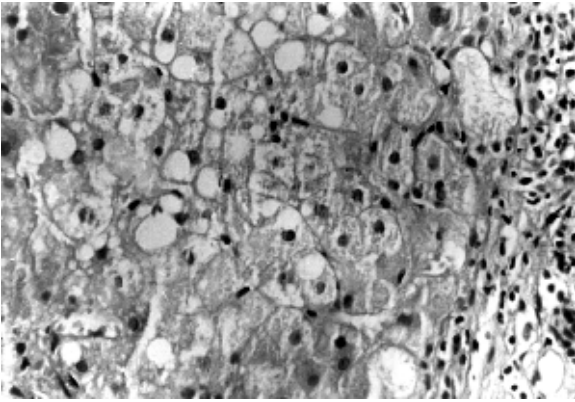
## ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ

Η περίπτωση που περιγράφεται αφορά κορίτσι, ηλικίας 6 ετών. Η ασθενής νοσηλεύθηκε για τη διερεύνηση ηπατομεγαλίας, η οποία ανευρέθηκε τυχαία κατά την αντικειμενική εξέταση από τον οικογενειακό παιδίατρο. Το οικογενειακό και ατομικό ιστορικό της ασθενούς ήταν ελεύθερο. Κατά την αντικειμενική εξέταση διαπιστώθηκε ηπατομεγαλία και σπληνομεγαλία, ενώ η βυθοσκόπηση δεν απέδειξε αύξηση των τρανσαμινασών (SGOT: 187 U/Lt Φ.Τ.: 8-33 U/Lt και SGPT: 164 U/Lt Φ.Τ.: 4-36 U/Lt) και αύξηση γ-γλουταμυλτρανφεράσης (γGT) 150 U/Lt. Ο ορολογικός έλεγχος για την ανίχνευση αντιγόνων του HBV, HAV, HCV και HDV απέβη αρνητικός. Επίσης ο ορολογικός προσδιορισμός αντισωμάτων έναντι κυτταρομεγαλοϊού (CMV) και IgM, IgG τάξεως αντισωμάτων έναντι καψιδικών αντιγόνων VCA του ιού Epstein-Barr δεν απέδειξε παθολογικές τιμές. Η περαιτέρω διερεύνηση της ηπατι-

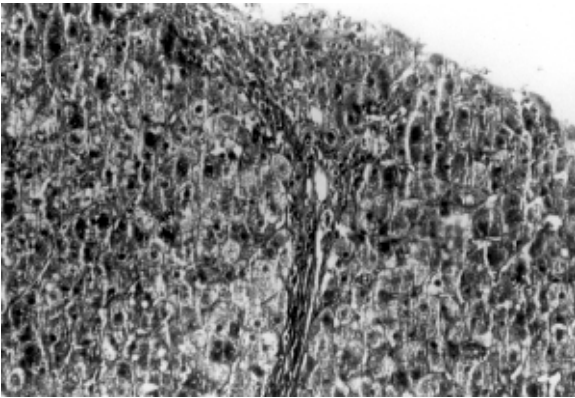
κής δυσλειτουργίας απέδειξε ελάττωση σεουλοπλασμίνης ορού, 4 mg/dl (Φ.Τ.: 20-50 mg/dl), αύξηση αποβαλλομένου χαλκού ούρων 24ωρου πριν και μετά τη χορήγηση D-πενικιλλαμίνης (τιμές 182 mg/24h και 1950 mg/24h αντίστοιχα με Φ.Τ. < 40 mg/24h. Τα ευρήματα ήταν ενδεικτικά για την ύπαρξη νόσου Wilson και επακολούθησε βιοψία ήπατος για την επιβεβαίωση της διάγνωσης.

## ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

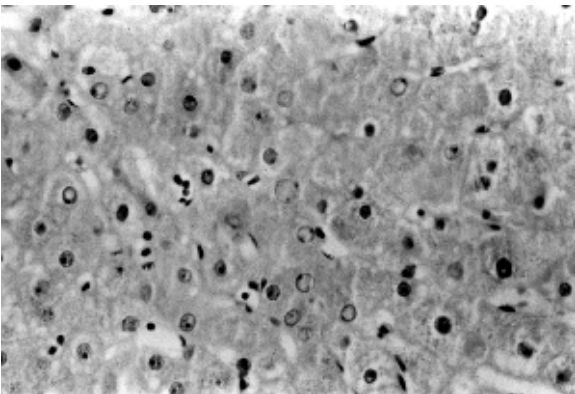
Κατά την εξέταση του τεμαχιδίου ήπατος παρατηρήθηκε διαταραχή της φυσιολογικής λοβιακής αρχιτεκτονικής λόγω ίνωσης των πυλαίων διαστημάτων και επέκτασης ινώδων διαφραγμάτων στο παρακείμενο ηπατικό παρέγχυμα. Τα πυλαία διαστήματα και τα ινώδη διαφράγματα εμφάνιζαν ικανού βαθμού φλεγμονώδη διήθηση από λεμφοκύτταρα, πλασματοκύτταρα και λίγα ηωσινόφιλα πολυμορφοπύρρηνα. Η μονοκυτταρική φλεγμονώδης διήθηση επεκτεινόταν στο παρακείμενο ηπατικό παρέγχυμα και προσλάμβανε χαρακτήρες διαβρωτικής νέκρωσης (εικόνα 1). Στις αντίστοιχες περιοχές παρατηρήθηκε νέκρωση ηπατοκυττάρων με σχηματισμό οξυφίλων σωματίων και διαυγοκυτταρική διόγκωση ηπατοκυττάρων. Παρόμοιες λίγες φλεγμονώδεις διηθήσεις παρατηρήθηκαν ενδολοβιακά. Σε αρκετή έκταση τα ηπατοκύτταρα με περιπυλαία εντόπιση εμφάνιζαν μικρό και μεγαλοφουσαλιδώδη μετατροπή και κενοτοπιώδεις (γλυκογονιωμένους) πυρήνες (εικόνα 2). Παρατηρήθηκαν επίσης σπάνια σωματία Mallory. Οι ειδικές ιστοχημικές χρώσεις Ορσεϊνης και Ροδανίνης απέδειξαν την περιπυλαία κυρίως ύπαρξη σπανίων



**Εικόνα 1.** Διαβρωτικού τύπου περιπυλαία νέκρωση και λιπώδης μετατροπή ηπατοκυττάρων HEx 250.



**Εικόνα 1.** Παρουσία ινώδους διαφράγματος και διαβρωτικού τύπου νέκρωσης HEx100.



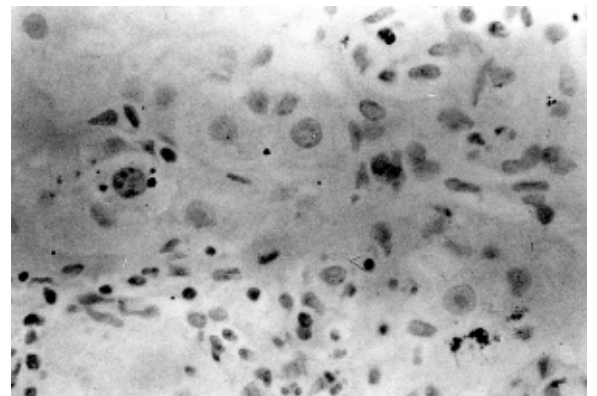
**Εικόνα 2.** Μικροφυσαλιδώδης μετατροπή ηπατοκυττάρων και κενοτοπιώδεις (γλυκογονιωμένοι) πυρήνες HEx250.

κοκκίων, πρωτεΐνης συνδεόμενης με χαλκό και εναποθέσεων χαλκού αντίστοιχα (**εικόνα 3**). Συμπερασματικά, η βιοψία ήπατος εμφάνιζε αλλοιώσεις χρόνιας ενεργού ηπατίτιδας με ικανού βαθμού πυλαία και διαφραγματική ίνωση και ήπια ενδολοβιακή φλεγμονώδη αντίδραση. Οι περιγραφείσες αλλοιώσεις είναι δυνατόν να παρατηρηθούν σε νόσο του Wilson.

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Το γονίδιο το υπεύθυνο για την N. Wilson εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 13 (13q14.3) και σχετίζεται τοπογραφικά με τον γονιδιακό επίτοπο της d-εστεράσης<sup>3,4</sup>. Η μετάλλαξη του γονιδίου οδηγεί σε ανώμαλη παραγωγή της κωδικοποιούμενης διαμεμβρανικής πρωτεΐνης μεταφοράς χαλκού, η οποία ανήκει στην οικογένεια της P-ATPάσης<sup>5</sup>. Η παραπάνω διαταραχή προκαλεί απορρύθμιση της μεταφοράς/απόδοσης χαλκού στη δέση σύνδεσης της σερουλοπλασμίνης με αποτέλεσμα ελαττωμένη απέκκριση χαλκού στη χοληφόρο οδό και συνοδό υπολειπόμενη σύνδεση σερουλοπλασμίνης<sup>6,7</sup>. Πειραματικές μελέτες επιβεβαιώνουν τη μη μετάλλαξη του γονιδίου της σερουλοπλασμίνης στο χρωμόσωμα 3 στη N. Wilson και αποδεικνύουν ότι η ηπατοτοξικότητα του συσσωρευμένου χαλκού οφείλεται σε οξειδωτικό stress των μιτοχονδρίων<sup>8</sup>.

Τα συμπτώματα των πασχόντων από N. Wilson εξαρτώνται από την ηλικία και σχετίζονται άμεσα με τη συσσώρευση χαλκού στα βασικά γάγγλια του εγκεφάλου, τον κερατοειδή χιτώνα, τους νεφρούς και το ήπαρ. Κλινι-



**Εικόνα 3.** Ανάδειξη των εναποθέσεων χαλκού με τη χρώση Ροδανίνης HEx450.

κές εκδηλώσεις της ηπατικής βλάβης παρατηρούνται μετά τα 5 έτη υπό τη μορφή: α) οξείας ηπατίτιδας στο 25% των ασθενών, β) κεραυνοβόλου ηπατίτιδας με μικρή σχετικά αύξηση τρανσιμανασών, γ) χρόνιας ενεργού ηπατίτιδας και δ) κίρρωσης, η οποία αποτελεί και την πρώτη εκδήλωση στο 50% των ασθενών. Το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα αποτελεί σπάνια επιπλοκή της N. Wilson<sup>9</sup>. Τα κριτήρια για τη διάγνωση της N. Wilson είναι: 1) χαμηλές τιμές σερουλοπλασμίνης στον ορό < 20 mg/100 ml, 2) αύξηση αποβαλλόμενου χαλκού στα ούρα 24ώρου > 40 mg/24h, 3) αύξηση του περιεχόμενου χαλκού στον ηπατικό ιστό 250 mg/g ηπατικού ιστού, 4) παρουσία δακτυλίου Kayser Fleischer στον κερατοειδή χιτώνα, 5) ηπατικές ιστολογικές αλλοιώσεις<sup>1</sup>.

Η βιοψία ήπατος είναι απαραίτητη για την τεκμηρίωση της διάγνωσης N. Wilson. Στην οξεία ηπατίτιδα επί N. Wilson παρατηρούνται διαυγοκυτταρική διόγκωση ηπατοκυττάρων (ballooning), οξύφιλα σωματίδια, χολόσταση, μικρού βαθμού μονοκυτταρική φλεγμονώδης διήθηση<sup>2,10</sup>.

Επί κεραυνοβόλου ηπατίτιδας είναι χαρακτηριστική η απουσία εκτεταμένης νέκρωσης. Στο αρχόμενο-προκίρρωτικό στάδιο παρατηρούνται εστιακή νέκρωση και σπάνια οξύφιλα σωματίδια, μέτρια έως ικανή λιπώδης μετατροπή ηπατοκυττάρων, περιπυλαία παρουσία κενοτοπιωδών γλυκογονιωμένων πυρήνων, εναποθέσεων λιποφουσκίνης και σωματίων Mallory, υπερτροφία κυττάρων Kupffer, μικρού βαθμού μονοκυτταρική φλεγμονώδης διήθηση, προοδευτική περιπυλαία υπερπλασία μικρών

κοληφόρων και ίνωση<sup>10</sup>.

Η εικόνα της ηπατικής βιοψίας προσλαμβάνει χαρακτηριστικές χρονίας ενεργού ηπατίτιδας και απαιτείται διαφορική διάγνωση από τα λοιπά αίτια XEH<sup>10</sup>.

Η κίρρωση επί N. Wilson είναι συνήθως μακροζώδης αλλά και μικτού ή μικροζώδους τύπου με συχνή παρουσία σωματίων Mallory και αποφρακτικού τύπου ίνωσης κεντρικών φλεβών<sup>10</sup>. Η ανάδειξη των εναποθέσεων χαλκού στον ηπατικό ιστό επιτυγχάνεται:

α) με τις ιστοχημικές χρώσεις Ορσεϊνης και ρ-διμεθυλαμινοβενζιλιδίνης ροδανίνης.

β) Με ηλεκτρονική μικροανάλυση.

Η χρώση Ορσεϊνης αναδεικνύει πρωτεΐνη συνδεόμενη με χαλκό ενώ η χρώση της ροδανίνης, η οποία αποτελεί και την πλέον αξιόπιστη μέθοδο, εναποθέσεις χαλκού.

Η ανάδειξη των εναποθέσεων χαλκού εξαρτάται από το στάδιο της νόσου και την ενδοκυττάρια κατανομή αυτού (Πίνακας 1). Η διαφορική διάγνωση της εναπόθεσης χαλκού στον ηπατικό ιστό περιλαμβάνει: α) την αναμενόμενη αύξηση χαλκού στο νεογνικό ήπαρ, β) αδυναμία αποβολής χαλκού στη χολή όπως στην έλλειψη κοληφόρων πόρων και στην Ινδική παιδική κίρρωση, γ) την πρωτοπαθή χολική κίρρωση και δ) την παρατεταμένη χολόσταση<sup>10</sup>. Θεραπεία επιλογής θεωρείται η χορήγηση D-πενικιλλαμίνης η οποία δρα είτε ως χηλοειδές δεσμεύοντας το χαλκό ή αυξάνοντας την μεταλλοθειονίνη<sup>11</sup>. Η ηπατική μεταμόσχευση φαίνεται να έχει ευεργετικά αποτελέσματα σε ασθενείς μη ανταποκρινόμενους στην κλινική θεραπεία<sup>12</sup>.

## SUMMARY

### *Wilson's disease in a six years old girl. Case report. Stefanaki K.*

*Pathology Department University Hospital Herakleion Crete.*

#### **Πίνακας 1.** Ιστοχημική ανάδειξη Cu στο ήπαρ

Στάδιο νόσου	Ενδοκυττάρια κατανομή Cu	Ανάδειξη
Προκίρρωτικό Ασυμπτωτικοί	→ Διάχυτα στο κυτταρόπλασμα ΟΧΙ σε λυσοσώματα	Δυσχερής
Συμπτωματικοί	→ Διάχυτα στο κυτταρόπλασμα + λυσοσώματα	Ετερογενής κατανομή στη ζώνη 1
Κίρρωτικό στάδιο	Στα λυσοσώματα	Ετερογενής κατανομή στους όζους

**ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Ishak KG, Sharp HL: Metabolic errors and liver disease in Pathology of the liver eds. Mc Sween RN, Antony DP, Scheuer PJ Churchill Livingstone second edition, 1989 pp 99-180.
2. Scheinberg IH, Sternlieb I: Wilson's Disease Philadelphia: Saunders, 1984.
3. Frydman M, Boune-Tammir B, Farrer LA, et al: Assignment of the gene for Wilson disease to chromosome 13: linkage to the esterase D locus. Proc Natl Acad Sci USA 1985, 82:1819-1821.
4. Petrukkin K, Fischer SG, Pirastu M, et al: Mapping, cloning and genetic characterization of the region containing the Wilson disease gene. Nature Genet 1993, 5:338-343.
5. Tanzi RE, Petrukkin K, Chernov I, et al: The Wilson disease gene is a copper transporting ATPase with homology to the Menkes disease gene. Nature Genet 1993, 5:344-350.
6. Yamaguchi Y, Heiny ME, Gitlin JD: Isolation and characterization of a human liver cDNA as a candidate gene for Wilson disease. Biochem Biophys Res Commun 1993, 197:271-277.
7. Schilsky ML, Stockert RJ, Sternlieb T: Pleiotropic effect of the LEC mutation: A rodent model of Wilson's disease. Am J Physiol 1994, 266:G907-G913.
8. Mori M, Hattori A, Sawaki M, et al: The LEC rat a model for human hepatitis, liver cancer and much more. Am J Pathol 1994, 144:200-204.
9. Jong-Hon, Togashi Y, Kasai H, Hosokawa M, Takeichi N: Prevention of spontaneous hepatocellular in Long-Evans Cinnamon rats with hereditary hepatitis by the administration of D-Penicillamine Hepatology 1993, 18:614-620.
10. Scheuer P, Lefkowitz J: Disturbances of copper and iron metabolism in Liver Biopsy Interpretation WB Saunders Company LTD fifth edition 1994, pp 218-227.
11. Schilsky M, Scheinberg IH, Sternlieb I: Prognosis of wilsonian chronic active hepatitis Gastroenterology 1991, 100:762-767.
12. Schilsky M, Scheinberg H, Sternlieb I: Liver transplantation for Wilson's disease: Indications and outcome Hepatology 1994, 19:583-587.