

EWA MATYJA, KRYSZYNA RENKAWEK, MIECZYSLAW ŚMIAŁEK,
MIROSLAW J. MOSSAKOWSKI

PRZYPADEK ENCEFALOPATII WĄTROBOWEJ O OBRAZIE NEUROPATOLOGICZNYM CHOROBY WILSONA

Zespół Neuropatologii Centrum Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej PAN
Kierownik: prof. dr M. J. Mossakowski

Obraz neuropatologiczny rozwiniętej encefalopatii wątrobowej stanowiący następstwo nieswoistego uszkodzenia wątroby lub nieprawidłowego przepływu krwi wrotnej, pomijającego krążenie wątrobowe, jest podobny do zmian występujących w chorobie Wilsona, stanowiącej ściśle zdefiniowaną rodzinno-dziedziczną chorobę metaboliczną (Mossakowski 1966). Mimo znacznych podobieństw uszkodzeń strukturalnych mózgu, szczególnie zaznaczonych w niektórych przypadkach, stanowiących przedmiot odrębnych opisów kazuistycznych (Baltazan i wsp. 1957; Mossakowski, Szymchel-Paluszkiwicz 1964) — istnieje zespół charakterystycznych zmian tkankowych, do których należy między innymi umiejscowienie procesu chorobowego, typ i nasilenie gliopatii, pozwalające na prawidłowe rozpoznanie morfologiczne. Istotnym czynnikiem rozstrzygającym jest również obraz i przebieg kliniczny oraz wyniki badań biochemicznych. Istnieją jednak przypadki, w których zarówno dane kliniczne, wyniki badań biochemicznych, jak i obraz patomorfologiczny ośrodkowego układu nerwowego nie pozwalają na postawienie jednoznacznego rozpoznania. Ilustracją tego jest przedstawiony poniżej przypadek, który łączy obraz klinicznej encefalopatii wątrobowej z morfologicznymi i biochemicznymi wykładnikami zwyrodnienia wątrobowo-soczewkowego.

OPIS PRZYPADKU

Chory, A. J., lat 15, uczeń, został przyjęty do I Kliniki Chirurgicznej AM w Krakowie, z powodu ogólnego osłabienia, nagłego zasłabnięcia oraz masywnych, powtarzających się od kilku tygodni krwotoków z żyłaków przełyku. Z wywiadu od chorego i od rodziny wiadomo, że przed 6 laty przebył on zapalenie wątroby o ciężkim przebiegu z trzykrotnym nawrotem objawów żółtaczkowych. Innych chorób nie przechodził. Wywiad rodzinny bez znaczenia.

W czasie pobytu w Klinice Chirurgicznej w Krakowie choremu kilkakrotnie przetaczano krew grupy jednoimiennej, do uzyskania prawidłowego obrazu morfologicznego krwi. Następnie wykonano operacyjne zespolenie żyły śledzionowej z żyłą nerkową. Stan chorego po zabiegu operacyjnym pogarszał się. Kilkakrotnie wystąpił stan śpiączkowy. W 4 miesiące po zabiegu operacyjnym, w stanie narastającej śpiączki wątrobowej, został on przeniesiony do I Kliniki Chirurgicznej AM w Warszawie, gdzie wykonano perfuzję krwi przez wątrobę heterogenną. Po zabiegu chory, nie odzyskując przytomności, zmarł wśród objawów głębokiej śpiączki wątrobowej.

Z badań dodatkowych stwierdzono: poziom bilirubiny we krwi 13,7 mg%, mocznika 16 mg%, cukru 80 mg%. Oznaczeń poziomu miedzi i aktywności ceruloplazminy we krwi nie wykonano. Chory nigdy nie był badany przez neurologa i okulistę.

Rozpoznanie kliniczne: Śpiączka wątrobowa. Marskość wątroby. Stan po wykonaniu zespolenia śledzionowo-nerkowego. Perfuzja krwi przez heterogenną wątrobę.

Na sekcji ogólnej, z istotnych nieprawidłowości, stwierdzono czynną marskość wątroby, żółtaczkę, krwawiące żyłaki przelyku, stan po zespoleniu śledzionowo-nerkowym, wodobrzusze.

W badaniu makroskopowym stwierdzono mózg duży, o ciężarze 1600 g, symetryczny, z wyraźnym spłaszczeniem zakrętów kory i zaciśnięciem rowków. Na przekrojach przez półkule mózgu widoczne było symetryczne rozrzedzenie utkania obu jąder soczewkowatych.

Do badania mikroskopowego pobrano wycinki kory i istoty białej z reprezentatywnych okolic półkuli mózgu, zwojów podstawy, śródmózgowia, mostu, opuszki, mózdzku oraz rdzenia kręgowego. Formalinowe bloki tkankowe przeprowadzano do parafiny, a skrawki parafinowe barwiono hematoxyliną-eozyną, fioletem krezyłu oraz wg metod van Giesona, Heidenhaina i Kanzler-Arendta. Wykonano także odczyn PAS wg metody McMagnusa.

Formalinowe bloki tkankowe z kory i istoty białej płata czołowego, jądra ogoniastego, skorupy, galki bladej i wzgórza pobrano do oznaczeń zawartości miedzi, które wykonano wg metody Edena i Greena (1940) z użyciem dwuetylodwutiokarbaminianu sodu.

Badania mikroskopowe: Dominującą nieprawidłowością w obrazie mikroskopowym były symetryczne ogniska martwicy, zlokalizowane w jądrach podstawy i najbardziej zaawansowane w części grzbietowo-bocznej skorupy oraz w głowie jądra ogoniastego (ryc. 1). Miały one charakter martwicy gąbczastej, bez reakcji ze strony komórek żernych i reparacyjnego, włóknistego odczynu glejowego (ryc. 2). Jedyne wokół nielicznych naczyń, zachowanych w ogniskach martwicy, stwierdzało się pojedyncze makrofagi wypełnione barwnikiem krwiopochodnym. Drugą nieprawidłowością obrazu neuropatologicznego był uogólniony rozplam astrocytów, występujący zarówno w sza-

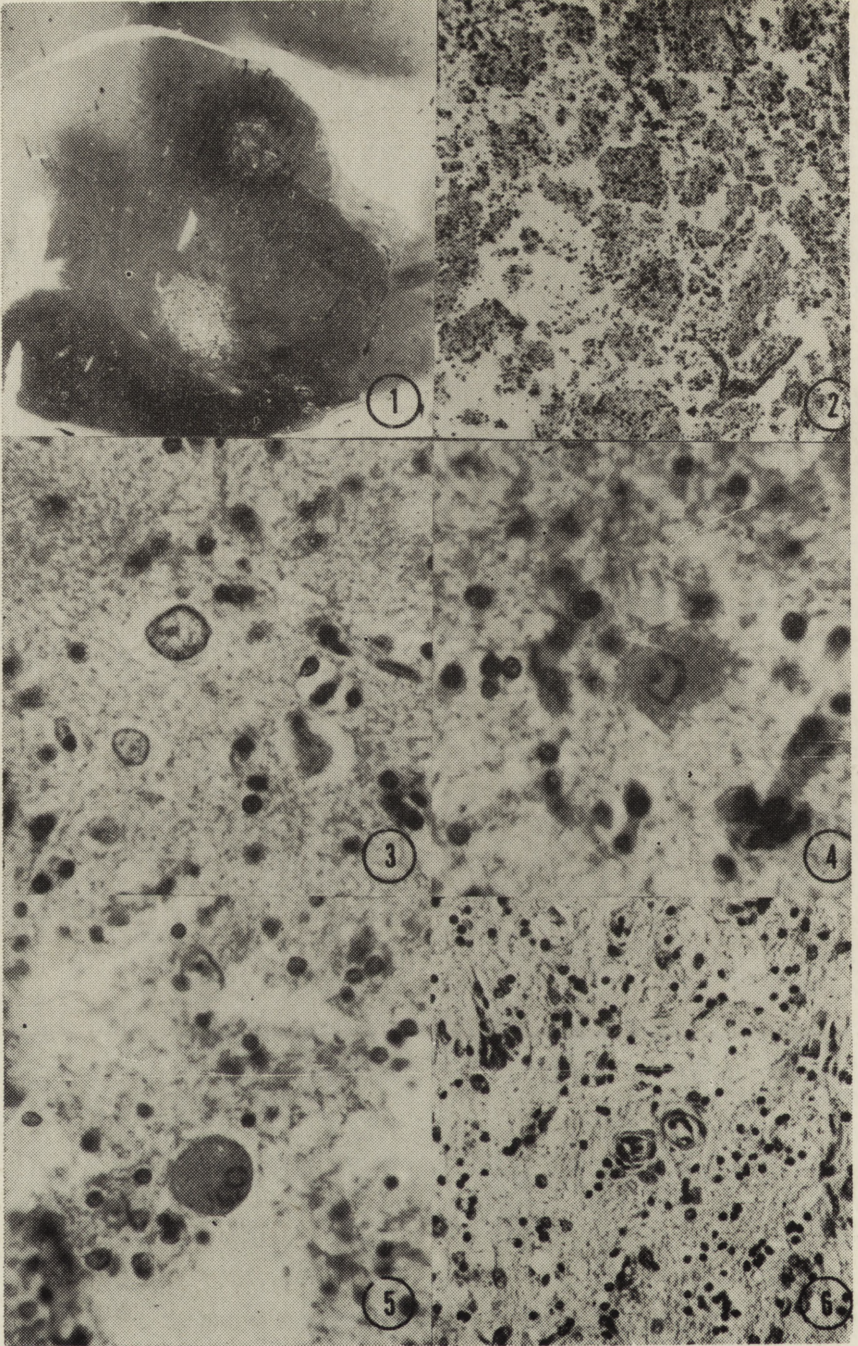
rych jak i białych strukturach mózgu z wyraźną predyleksją do jąder podstawy i pnia mózgu. Na tym tle występowały obficie typowe komórki Alzheimera typu II, najliczniejsze w skorupie i w jądrze ogoniastym, w otoczeniu znajdujących się tu ognisk martwicy oraz w istocie czarnej, w jądrach własnych mostu, a także w oliwie dolnej i ruchowych jądrach nn, czaszkowych opuszki (ryc. 3). W strukturach tych miały one wygląd typowych nagich jąder, dużych, o nieregularnych obrysach, wykazujących charakterystyczne pofałdowanie błony jądrowej. Niekiedy zawierały pojedyncze grube ziarna chromatyny jądrowej, sprawiające wrażenie jąderek. Nie stwierdzono w nich natomiast PAS-dodatnich wtretów śródjądrowych. Komórki Alzheimera typu II występowały również obficie w korze mózgu, wykazując tu stosunkowo równomierny rozkład w poszczególnych warstwach, bez zaznaczonej predyleksji do warstw głębszych. W korze mózgu, częściej niż w innych okolicach, spotykano tzw. postaci przejściowe komórek Alzheimera typu II. Nagie jądra nie występowały w ogóle w mózdzku i w korze zakrętu hipokampa.

Stwierdzono również występowanie komórek Alzheimera typu I (ryc. 4) i komórek Opalskiego (ryc. 5). Były one najobfitsze w otoczeniu ognisk martwicy w skorupie i w jądrze ogoniastym. Komórki Alzheimera typu I wyróżniały się obfitą, nieregularnie obrysowaną cytoplazmą, a komórki Opalskiego obecnością PAS-dodatnich ziarnistości w cytoplazmie.

Kolejną nieprawidłowością obrazu mikroskopowego mózgu były zmiany naczyniowe dotyczące zarówno włośniczek, jak i drobnych tętniczek (ryc. 6). Były one najbardziej zaawansowane w otoczeniu ognisk martwicy w zwojach podstawy, choć spostrzegano je również w innych okolicach mózgu. Zmiany naczyniowe wyrażały się rozplemem włośniczek w otoczeniu ognisk rozpadu tkanki i zaburzeniami w strukturze tętniczek. Większość z nich charakteryzowała się pogrubieniem i zwłóknieniem ścian. Niektóre wykazywały cechy zeszkliwienia. W części tętniczek występował przerost i rozplem komórek śródbłonna.

We wszystkich okolicach kory mózgu stwierdzano rozległe ubytki komórek nerwowych, prowadzące niekiedy do zatarcia jej warstwowej budowy. Zachowane komórki nerwowe kory wykazywały cechy nieswoistego zwyrodnienia, najczęściej pod postacią schorzenia ischemicznego i przewlekłego. Zwracało uwagę stosunkowo niewielkie w porównaniu z innymi okolicami kory mózgu, uszkodzenie neuronów kory amonalnej. Podobnie niewielkie uszkodzenia komórek nerwowych stwierdzono w mózdzku.

Na pograniczu korowo-podkorowym płatów czołowego i ciemieniowego występowało nieznaczne rozrzedzenie utkania, nie mające jednak cech zwyrodnienia gąbczastego. W korze wszystkich płatów, ze szczególnym zajęciem kory zakrętu hipokampa, obecne były drobne ogniska martwicy okołonaczyniowej. Obraz neuropatologiczny uzupełniało rozległe rozluźnienie tkanki



wokół układu komorowego, zwłaszcza w otoczeniu rogów czolowych komór bocznych.

Chemiczne oznaczenia zawartości miedzi w tkankach mózgu wykazały jej znaczny wzrost we wszystkich badanych strukturach (Tabela 1). Był on największy w skorupie i we wzgórzu.

Tabela 1. Topografia ilościowa miedzi w mózgu w przedstawionym przypadku w porównaniu z jej prawidłową zawartością

Table 1. Quantitative topography of copper content in the presented case compared to normal values

Struktura mózgu Brain structure	Zawartość Cu w mózgu chorego w $\mu\text{g/g}$ suchej tkanki Copper content in the brain of the presented case in $\mu\text{g/g}$ dry tissue	Prawidłowy poziom Cu w mózgu w $\mu\text{g/g}$ suchej tkanki Normal copper level in the brain in $\mu\text{g/g}$ of dry tissue
Istota biała płata czołowego White matter of the frontal lobe	293,4	19,1
Istota szara płata czołowego Grey matter of the frontal lobe	271,6	27,3
Jądro ogoniaste Caudate nucleus	382,00	34,4
Skorupa — Putamen	473,8	40,7
Galka bladea	366,7	33,5
Globus pallidus		
Wzgórze — Thalamus	411,5	25,6

Ryc. 1. Rozległa martwica w zwojach podstawy obejmująca skorupę i głowę jądra ogoniastego. Heidenhain. Pow. lupowe.

Fig. 1. Widespread necrosis in the basal ganglia confined to putamen and caudate nucleus. Heidenhain. Magn. glass.

Ryc. 2. Bezodezynowe ognisko martwicy w zwojach podstawy. H-E. Pow. $60\times$.

Fig. 2. Necrotic focus without glial reaction in the basal ganglia. H-E. $\times 60$.

Ryc. 3. Komórki Alzheimer'a typu II z ostro obrysowaną błoną jądrową i grubymi ziarnami chromatyny. H-E. Pow. $400\times$.

Fig. 3. Alzheimer cells type II with sharply delineated nuclear membrane and coarse granules of chromatin. H-E. $\times 400$.

Ryc. 4. Komórka Alzheimer'a typu I z obfitą cytoplazmą. H-E. Pow. $400\times$.

Fig. 4. Alzheimer cell, type I with abundant cytoplasm. H-E. $\times 400$.

Ryc. 5. Komórka Opalskiego z ciemnym jądrem położonym odśrodkowo oraz z obfitą drobnoziarnistą cytoplazmą. H-E. Pow. $400\times$.

Fig. 5. Opalski cell with excentric dark nucleus and abundant fine-granular cytoplasm. H-E. $\times 400$.

Ryc. 6. Rozplem drobnych naczyń w pobliżu ogniska martwicy w zwojach podstawy. H-E. Pow. $200\times$.

Fig. 6. Proliferation of small blood vessels in the vicinity of tissue necrosis. H-E. $\times 200$.

OMÓWIENIE

Przedstawiony przypadek w całokształcie swojego obrazu kliniczno-morfologicznego nastręcza istotne trudności diagnostyczne, których nie rozstrzygają uzupełniające badania zawartości miedzi w mózgu. Obraz kliniczny przypadku: przebyte wirusowe zapalenie wątroby, stanowiąca jego następstwo postępująca marskość, doprowadzająca do wykształcenia pozawątrobowego obocznego krążenia żylnego w postaci żyłaków przelyku, krwawienia z żyłaków, nawracające stany śpiączkowe, podwyższony poziom amoniaku we krwi i wreszcie zejście śmiertelne w stanie śpiączki wątrobowej — stanowią argumenty na rzecz klinicznego rozpoznania encefalopatii wątrobowej w następstwie nieswoistego uszkodzenia wątroby. Brak badania neurologicznego, okulistycznego oraz oznaczeń poziomu miedzi i aktywności ceruloplazminy we krwi ograniczają możliwości dyskusji co do rozpoznania choroby Wilsona.

Obraz morfologiczny mózgu, przy znanym podobieństwie uszkodzeń stanowiących podłoże zarówno nieswoistej encefalopatii wątrobowej jak i zwyrodnienia wątrobowo-soczewkowego, odpowiada zmianom charakterystycznym dla tego ostatniego procesu. Przemawia za tym charakter symetrycznych uszkodzeń prądkowia, stanowiących w istocie martwicę tkanki, a nie jej zwyrodnienie gąbczaste, znamienne dla encefalopatii wątrobowej i encefalopatii wrotno-układowej (Mossakowski, Szymchel-Paluszkiwicz 1964; Mossakowski 1966), nasilenie i cechy gliopatii oraz obecność uszkodzeń naczyńniowych. Gliopatia mająca charakter pierwotnego procesu patologicznego stanowi zjawisko wspólne dla obu zespołów chorobowych. W nieswoistej encefalopatii wątrobowej ma ona cechy uogólnionego rozplemu i przerostu astrocytów ze współtowarzyszącym ich zwyrodnieniem, na które nakłada się obecność charakterystycznych patologicznych postaci gleju, znanych pod nazwą komórek Alzheimera typu II. W znacznej liczbie przypadków zarówno w nagich jądrach jak i w jądrach niezmienionych astrocytów występują wtřęty glikogenowe. Komórki Opalskiego stanowią rzadkie zjawisko, a komórki Alzheimera typu I nie były dotychczas opisane w żadnym przypadku nieswoistej encefalopatii wątrobowej. Gliopatia Wilsonowska różni się obecnością zarówno komórek Alzheimera typu I jak i komórek Opalskiego oraz brakiem astrocytarnych glikogenowych wtřętów śródjądrowych. Wreszcie zmiany naczyniowe, w postaci zwłóknienia i zeszkliwienia oraz przerostów śródbłonkowych drobnych tętniczek, obecne w przedstawionym przypadku, są znamienne dla choroby Wilsona, a nietypowe dla nieswoistej encefalopatii wątrobowej. Za rozpoznaniem zwyrodnienia wątrobowo-soczewkowego przemawiają również wyniki oznaczeń zawartości miedzi w poszczególnych strukturach mózgu. Przewyższa ona około dziesięciokrotnie prawidłowy poziom

miedzi w mózgu i jest znacznie wyższa od stwierdzonej w przewlekłych (Wiśniewski i wsp. 1967; Wender, Kozik 1973) i ostrych (Śmiałek, Mossakowski 1974) przypadkach encefalopatii wątrobowej.

Wobec przedstawionych powyżej rozbieżności obrazu klinicznego i morfologiczno-biochemicznego interpretacja przypadku mogłaby pójść w dwóch podstawowych kierunkach.

Pierwszy z nich to przyjęcie, że mamy w istocie do czynienia z przypadkiem choroby Wilsona, w którym przebyte wirusowe zapalenie wątroby pogłębiło jej uszkodzenie i przyspieszyło oraz zaostrzyło kliniczny przebieg choroby, doprowadzając do śmierci w stanie śpiączki wątrobowej. Przeciwno tej koncepcji przemawia brak jakichkolwiek danych klinicznych i anamnestycznych, wskazujących na ewentualność zwyrodnienia wątrobowo-soczewkowego. Trudno również przypuścić, żeby przy stwierdzonym zaawansowaniu procesu patologicznego w ośrodkowym układzie nerwowym, zespół chorobowy przebiegał bez symptomatologii neurologicznej, zauważalnej mimo braku specjalistycznego badania neurologicznego i okulistycznego.

Alternatywą przedstawionej koncepcji jest potraktowanie przypadku jako nieswoistej encefalopatii wątrobowej z wyjątkowo masywnym uszkodzeniem ośrodkowego układu nerwowego. W jego rozwoju istotną rolę mogłyby odegrać powtarzające się krwotoki z przewodu pokarmowego, stanowiące znany czynnik wyzwalający zespoły neurologiczne w przypadkach uszkodzenia wątroby i pogłębiający zespół nieprawidłowości strukturalnych w mózgu (Fischer 1974). Na ich rolę mogłyby wskazywać w naszym przypadku masywne ubytki komórek nerwowych i liczne rozsiane ogniska martwicy okołonaczyniowej.

Przypadki o podobnie ciężkich uszkodzeniach ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu encefalopatii wątrobowej znane są w piśmiennictwie neuropatologicznym. Należy do nich między innymi przypadek Baltazana i wsp. (1957), opisany zresztą jako nietypowe zwyrodnienie wątrobowo-soczewkowe. Wydaje się, że masywność i „nietypowość” uszkodzeń tkankowych w naszym przypadku, należy rozpatrywać w kontekście wyjątkowo wysokiej zawartości miedzi w tkankach ośrodkowego układu nerwowego. Jej neurotoksyczne działanie zostało wykazane między innymi w badaniach doświadczalnych Wiśniewskiego i wsp. (1966). Spostrzeżenia Śmiałka i Mossakowskiego (1974), wskazują z kolei na zależność topograficzną uszkodzeń mózgu od stężenia miedzi w tkance. W badaniach prowadzonych na hodowli tkankowej stwierdzono, że miedź jest czynnikiem wywołującym nieprawidłowości strukturalne astrocytów, charakterystyczne zarówno dla choroby Wilsona, jak i encefalopatii wątrobowej, włącznie z pojawieniem się komórek Alzheimerera typu II i I oraz komórek Opalskiego (Mossakowskiego i wsp. 1970a). Przechodzeniu miedzi z krwi do tkanek ośrodkowego układu nerwowego sprzyjają

zaburzenia mechanizmów bariery krew-mózg. W warunkach doświadczalnej marskości wątroby stwierdza się wzmożoną przepuszczalność naczyń mózgu dla metali ciężkich (Mossakowski i wsp. 1970b). Nie bez znaczenia dla stanu mechanizmów barierowych krew-mózg w przedstawionym przypadku, mogły być wspomniane uprzednio masywne krwawienia z żyłaków przelyku. Gromadząca się w tkance miedź mogła prowadzić również do uszkodzeń strukturalnych naczyń mózgowych. Ich zmieniona przepuszczalność sprzyjała dalszemu gromadzeniu się jej w tkance stwarzając mechanizm błędnego koła. Przedstawiony przypadek wydaje się ilustrować postulowaną uprzednio zależność intensywności i charakteru uszkodzeń tkanek ośrodkowego układu nerwowego od stopnia nagromadzenia miedzi (Baltazan i wsp. 1957; Śmiałek Mossakowski 1974), wskazującą, że obraz morfologiczny encefalopatii wątrobowej tym bardziej zbliża się do zmian charakterystycznych dla choroby Wilsona, im wyższe jest stężenie miedzi w tkankach mózgu.

E. Матыя, К. Ренкавек, М. Сьмялек, М. Я. Моссаковски

СЛУЧАЙ ПЕЧЕНОЧНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ
С НЕЙРОПАТОЛОГИЧЕСКОЙ КАРТИНОЙ БОЛЕЗНИ УИЛЬСОНА

Резюме

Описан случай печеночной энцефалопатии, возникшей в результате цирроза печени, вызванного вирусным воспалением.

Картина нейропатологических изменений — почти идентична с такой в заболеванию Уильсона. В морфологической картине имеются обосторонние некрозы в базальных ядрах, диффузия и гиперплазия астроглии с наличием клеток Алзгеймера I и II типов, а также клеток Опальского и диффузия сосудов. Значительно повышенный уровень меди в структурах мозга кажется быть решающим фактором в картине морфологических изменений.

E. Matyja, K. Renkewek, M. Śmiałek, M. J. Mossakowski

A CASE OF HEPATOGENIC ENCEPHALOPATHY WITH NEUROPATHOLOGICAL
FEATURES OF WILSON'S DISEASE

Summary

A case of hepatogenic encephalopathy due to liver cirrhosis following viral infection is described. Neuropathological picture closely resembled that being typical for Wilson's disease. It consisted of bilateral necrosis in basal ganglia, proliferation and hypertrophy of astroglia, occurrence of Alzheimer cells type I and II Opalski cells and vascular proliferation. Markedly enhanced copper level in the brain structures seems to be responsible for the development of morphological changes.

PIŚMIENNICTWO

1. Baltazan M. A., Olszewski J., Zerwas N.: Chronic porto-hepatic encephalopathy. *J. Neuropath. exp. Neurol.* 1957, 16, 410—421.

2. Eden A. H., Green H.: Microdetermination of copper in biological material. *Biochem. J.* 1940, 34, 1202—1209.
3. Fischer J. E.: Hepatic coma in cirrhoses, portal hypertension and following portocaval shunt. *Arch. Surg.* 1974, 108, 325—336.
4. Mossakowski M. J., Szymchel-Paluszkiwicz J.: Encephalopathia porto-systemica. *Neuropat. Pol.* 1964, 2, 179—192.
5. Mossakowski M. J.: Patomorfologia i histochemia spontanicznych i doświadczalnych encefalopatii pochodzenia wątrobowego. *Neuropat. Pol.* 1966, 4, 231—304.
6. Mossakowski M. J., Renkawek K., Kraśnicka Z., Śmiałek M., Pronaszko A.: Morphology and histochemistry of Wilsonian and hepatogenic gliopathy in tissue culture. *Acta neuropath. (Berl.)* 1970a, 16, 1—16.
7. Mossakowski M. J., Śmiałek M., Pronaszko A.: Zaburzenia przepuszczalności naczyń krwionośnych mózgu w doświadczalnej encefalopatii wątrobowej. *Neuropat. Pol.* 1970b, 8, 365—374.
8. Śmiałek M., Mossakowski M. J.: Morphological changes and quantitative topography of copper in the brain of patients with hepatic coma due to acute liver impairment. *Neuropat. Pol.* 1974, 12, 260—268.
9. Wender M., Kozik M.: Encefalopatia po zespoleniu żyły głównej dolnej z żyłą wrotną. *Obraz biochemiczny. Neurol. Neurochir. Pol.* 1973, 23, 177—181.
10. Wiśniewski H. M., Śmiałek M., Zalewska T., Szydłowska H., Rap Z.: Copper content in brains with blood-brain barrier damage by freezing, hemorrhage and encephalomalacia (experimental work). *Neuropat. Pol.* 1966, 4, 33—51.
11. Wiśniewski H. M., Śmiałek M., Szydłowska H., Zalewska T.: Quantitative topography of copper in Wilson's disease and in porto-systemic encephalopathy. *Neuropat. Pol.* 1967, 5, 91—103.

Adres autorów: Zespół Neuropatologii Centrum Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej PAN, ul. Dworkowa 3, 00-784 Warszawa.