Pankreasın Kistik Fibrozu

37 nekropsinin klinik - patolojik incelemesi*

Dr. Nurdal Kural** **Dr. Behçet Tınaztepe*****

Dr. Keriman Tınaztepe****

Pankreasın Kistik fibrozu (Mukovisidosis) sıklıkla çocukluk çağında daha nadiren adölasan ve genç erişkinlerde görülür. Genellikle ekzokrin bezlerinde fonksiyon bozukluğu gösteren herediter bir hastalıktır. Bütün belirtilerinin geliştiği vak'alarda, kronik akciğer patolojisi, pankreas yetmezliği, bazılarında da multilobüler siroz bulunur. Terde yüksek elektrolit konsantrasyonu en belirgin laboratuvar bulgusudur. Tek başına bir organ veya salgı sistemini de tutabilir.[21]

Bu antite yirminci yüzyılın yarısında kronik bronkopnömoni ve Çöliak sendromu ile karıştırılmıştır. İlk defa 1936 da İsviçre'de Fanconi, 1938 Amerika'da Andersen tarafından tarif edilmiştir.[1,8] Hastalığın bu kadar eski bir tarihçesinin oluşu çeşitli ülkelerde pek çok yönü ile araştırılmasına olanak sağlamıştır. Prognozu, bu ülkelerin sosyo - ekonomik durumu ile yakından ilgilidir. Enfeksiyon ile mücadele, uygun beslenme ve vitaminlerin yeterli alınışı en son literatür bilgilerine göre hastaların yaşama süresini uzatmaktadır. Ortalama yaşama süresi 15-20 yaşdır. Halen 42 yaşında olan bir vaka bildirilmiştir.[5]

Bazı ülkelerde pankreas kistik fibrozlu hastaların erken yaşta tanınarak tedavilerinin yapılmasını ve sosyal problemlerinin çözümlenmesini sağlayan üniteler kurulmuştur.[39] Literatür bilgilerine göre ciddi kronik bir hastalık olan pekreasın kistik fibrozunun görülme sıklığı ülkelere göre değişiklik göstermektedir. Genel olarak insidans canlı doğan bebeklerde 1/1000-1/3500 arasında kabul edilmektedir.[9] Ülkemiz-

* Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı Enstitüsü Pediatrik Patoloji Bölümü çalışmalarından

** Pediatri öğretim görevlisi Pediatrik Patoloji Fellovu

*** Pediatri Profesörü, Pediatrik Patolojist

**** Patoloji Profesörü.

de ise Hacettepe Çocuk Hastanesinde 1960 yılına kadar klinik tanı alan 2 vakanın bulunuşu ve postmortem tanı alan vakaların konu edilmeyişi hastalığın nadir olabileceği kanısını vermiştir.[17] İstanbul Cerrahpaşa Tıp Fakültesinde ilk klinik tanının 1965 senesinde yapıldığı yayınlanmıştır.[11] 1973 yılında ülkemizdeki yeni doğan bebeklerde Gürson ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada insidans 1/300 olarak bulunmuştur.[10] Nekropsilerde 1961 yılından beri Hacettepe Çocuk Hastanesi çocuk patolojisi bölümünde tanımlanmış klinik - patoloji toplantılarıyla tartışılmış fakat yayınlanmak olanağı olmamıştır.[32]

Bu çalışmanın gayesi postmortem tanı almış pankreasın kistik fibrozunun çocuk nekropsilerinde görülme sıklığı, varsa klinik ve histopatolojik özelliklerini araştırmaktır.

MATERYEL VE METOT

Bu çalışmada 1968-1974 yılları arasında Hacettepe Çocuk Hastanesinde tam postmortem tetkik uygulanmış, 525 nekropside tanımlanmış 37 kistik fibrozu vak'ası bulunmuştur. Yaş ve cinslere göre dağılım, anne baba arasında akrabalık olup olmadığı, semptomlar, eşlik eden hastalık ve anomaliler, histopatolojik bulgular saptanmıştır. Bunun için klinik dosyalar gözden geçirilmiş, çocuk patolojisi arşivinden her vak'anın patoloji raporları ve preparatları bilinen pankreasın kistik fibrozu tanı kriterleri ile yeniden incelenmiştir. Histopatolojik değerlendirmede çeşitli dokularda yeniden ilâve kesitler yapılmış ve hemotoxylin eosin, PAS ve trichrom boyaları uygulanmıştır. Ayrıca her vak'ada karaciğer dokusunun yeni kesitleri Prussian Blue ile (Fe boyası) boyanıp hemosiderin pigmenti aranmıştır. İstatistik değerlendirmede Khi kare metodu kullanılmıştır.

BULGULAR

Beşyüzyirmibeş nekropside histopatolojik olarak 24 ü erkek, 13 ü kız olan toplam 37 pankreasın kistik fibrozu vak'ası saptanmıştır. Bu vak'alardan ancak biri klinikte bu ön tanıyı almıştır. Vak'aların yaş ve cinslerine göre dağılımı tablo 1 ve 2 de gösterilmiştir. Hastaların yaşları incelendiğinde, çoğunluğun dağılımı hayatın ilk 3 ay yaş gurubunda olduğu ve 2 yaşın üstünde vak'anın bulunmadığı dikkati çekmiştir. Kız ve erkeklerde hastalığın dağılımı yönünden önemli fark bulunamamıştır. Otuzyedi vak'anın 14'ünde anne - baba akrabalığı, 10'unda kardeş ölümleri olduğu saptanmıştır.

Hastaların 10'u, solunum sistemine, 8 i gastrointestinal sisteme 13 ü ise hem solunum hem de gastrointestinal sisteme ait şikâyetlerle

525 NEKROPSİDE BULUNAN 37 KİSTİK FİBROZİS VAK'ALARININ YAŞA GÖRE DAĞILIMI

YAŞ	TOPLAM NEKROPSİ SAYISI	KİSTİK FİBROZİS GÖSTEREN NEKROPSİ SAYISI	YÜZDE
0-30 gün	211	21	9.9
30 gün - 3 ay	67	9	13.4
3-6 ay	57	4	7.01
6-11 ay	36	2	5.5
1-2 yaş	49	1	2.04
2-17 yaş	105	0	0
0 gün - 17 yaş	525	37	7.04

— Tablo 1 —

525 NEKROPSİDE BULUNAN 37 KİSTİK FİBROZİS VAK'ALARININ CİNSE GÖRE DAĞILIMI

CİNS	TOPLAM NEKROPSİ	KİSTİK FİBROZİS	YÜZDE
KIZ	197	13	6.6
ERKEK	328	24	7.3
KIZ - ERKEK TOPLAM	525	37	7.04

— Tablo 2 —

kliniğe kabul edilmişlerdir. Üç hastada hipoalbuminemi bulunmuştur.

Vakalarımıza eşlik eden diğer hastalık ve malformasyonlar tablo 3 de topluca gösterilmiştir.

Vakaların histopatolojik incelemesinde, ortak özellik olarak, pankreasta asiner dilatasyon ve salgı presipitasyonu bulunmuştur. (Şekil 1) On altı vak'anın pankreasında ayrıca perilobuler, periduktal, yerleşimlerde değişik derecede fibrozis dikkati çekmiştir. (Şekil 2,3)

37 KİSTİK FİBROZİS VAK'ASINA EŞLİK EDEN HASTALIKLAR VE MALFORMASYONLAR

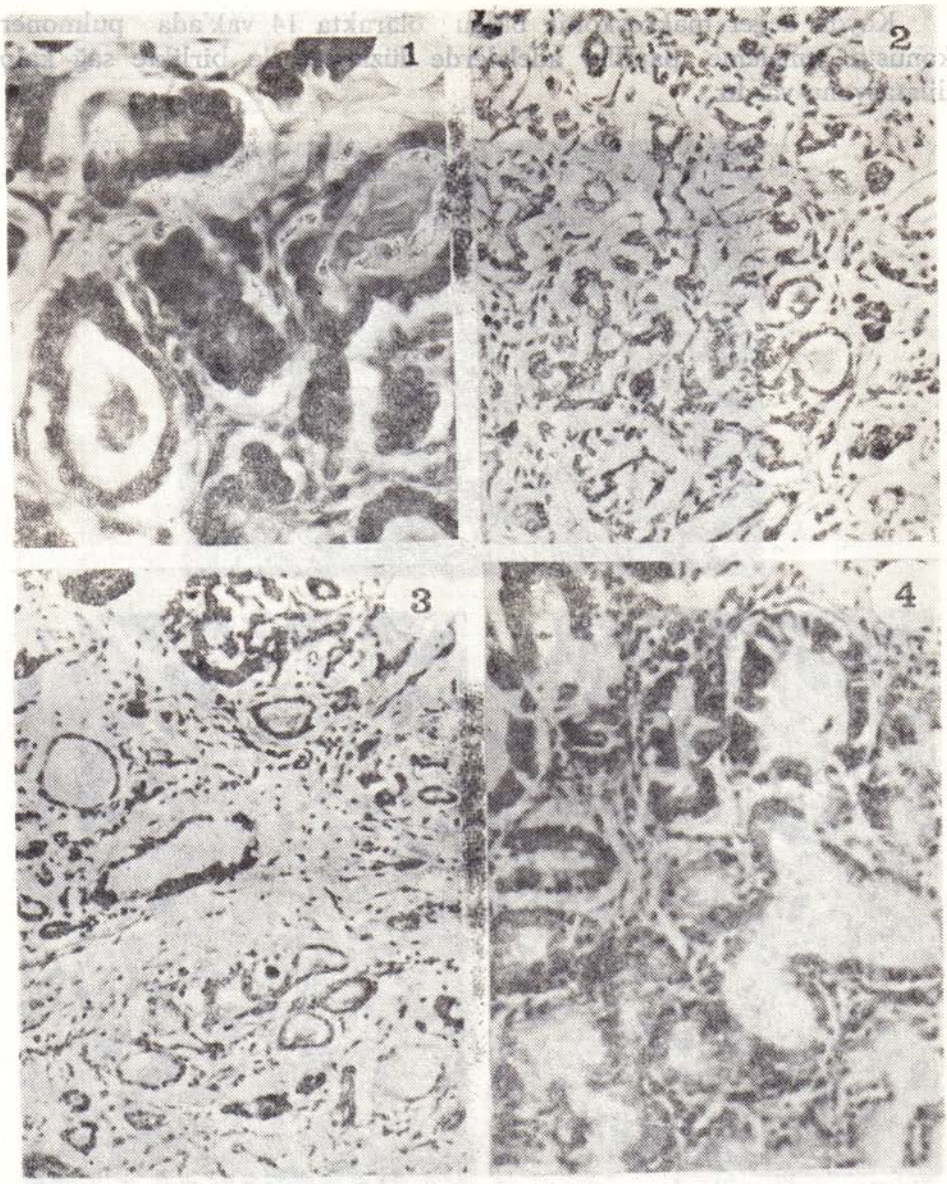
İZOİMÜNİZASYON (A B O, RH UYUŞMAZLIĞI)	6 VAKA
İNMEMİŞ TESTİS	5 VAKA
ANAL ATREZİ	3 VAKA
KONJENİTAL KALP HASTALIĞI	3 VAKA
MEKKEL DİVERTİKÜLÜ	2 VAKA
HİDROSEL	2 VAKA
PESEQUİNO VARUS	2 VAKA
DOWN SENDROMU	1 VAKA

— TABLO 3 —

Dizimizde 30 vak'anın larenks ve trakea mukus bezlerinde, 10 vak'anın gastrointestinal sistem lieberkhün bezlerinde (Şekil 4), dokuz vak'anın tükrük bezinde dilatasyon, epitel yassılaşması ve salgı presipitasyonu tesbit edilmiştir. Otuz yedi vak'anın hemen hepsinde akciğerlerde patolojik değişiklikler görülmüştür. Bunlar 28 inde bronkopnömoni, 25 inde amfizem, 19 unda atelektazi, 12 sinde bronşiolektazi, 5 inde apse, 4 ünde bronşit ve bronşiolittir (Şekil 5).

Karaciğerdeki histopatolojik değişiklikler incelendiğinde 18 inde yağlanma, 14 ünde perilobuler sahalarda yerel fibrozis, 9 unda hafif şiddette safra kanalı proliferasyonu, 3 ünde ise fokal bilier siroz tesbit edilmiştir (Şekil 6,7). Otuz vakanın karaciğerinde değişik derecede hemosiderin pigmenti müspet bulunmuştur. Ölümden 7 gün sonra post - mortem muayenesi yapılmış 7 vak'ada barsak mukozası ve villuslarının otolize olmayıp iyi muhafaza edildiği dikkati çekmiştir.

Erkek vak'aların hepsinde gonatlarda, histopatolojik tetkik yapılmış, 7 vakada intersisyel fibroz dokunun arttığı görülmüştür. Ayrıca 4 vak'ada generalize sitomegalo virus enfeksiyonu, 3 vakada mantar enfeksiyonu tesbit edilmiştirki bunların 2 si akciğer ve barsağı tutan derin mantar enfeksiyonudur. Vak'aların hepsinde antemortem ve postmortem değişik yerlerden alınan kültürlerde çeşitli piyojenik bakteriler üretilmiştir.



Şekil 1 — Pankreasta kistik asiner dilatasyon ve lümende salgı presipitasyonu (Hematoksilen ve eosin boyası X 250).

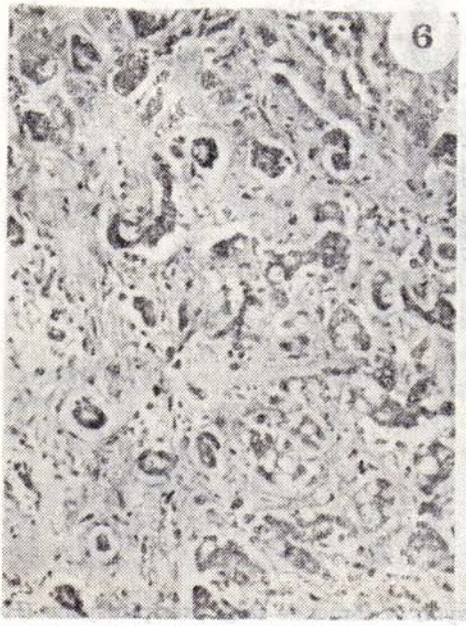
Şekil 2 — Pankreasta asiner dilatasyon ve interstisyel fibrozis (Hematoksilen ve eosin boyası X 150).

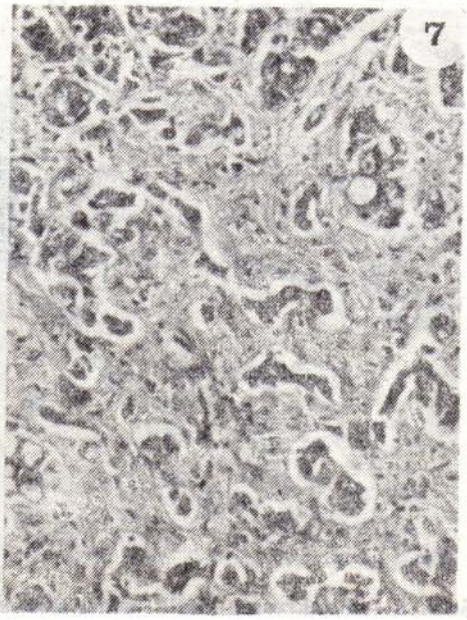
Şekil 3 — Pankreasta daha belirgin interstisyel fibrozis (Hematoksilen ve eosin boyası X 150).

Şekil 4 — Duodenum brünner bezlerinde dilatasyon (Hematoksilen ve eosin boyası X 200).

Kayda değer makroskobik bulgu olarakta 14 vak'ada pulmoner konusta genişleme, papiller adelelerde düzleşme ile birlikte sağ kalp dilatasyonu vardır.







Şekil 5 — Akciğerde bronkopnömoni ve obstrüktif bronkiolektazi (Hematoksilen ve eosin boyası X 75).

Şekil 6 — Karaciğerde siroz ve yağlanma (Hematoksilen ve eosin boyası X200).

Şekil 7 — Karaciğerde safra kanalı proliferasyonu ve fibröz doku artımı (Hematoksilen ve eosin boyası X200).

TARTIŞMA

Memleketimiz dışındaki literatür incelendiğinde nekropsilerde pankreasın kistik fibrozu nispetinin % 2-4 olduğu görülmüştür.[5,6,7,20] Bizim serimizde ise % 7 oranında bulunduğu ve hepsinin 2 yaşın altında olduğu görülmüştür. Memleketimizdeki akraba evlenmelerinin % 20 gibi yüksek oranda oluşu,[26] sosyo - ekonomik nedenlere bağlı beslenme bozukluğu, sık enfeksiyonlar ve klinikte erken yaşta tanı alma imkânlarının uygulanamaması gibi faktörlerin bu sonuçlarda rol oynadığı kanısındayız.

Hastalığın erkeklerde daha sık görüldüğüne dair yayınlar bulunmasına rağmen genellikle her iki cinste aynı sıklıkta bulunduğu kabul edilmektedir.[4] Çalışmamızda iki cins arasında istatistiksel fark bulunmamıştır. ($P > 0,05$).

Pankreas kistik fibrozunda klinik tabloya kronik akciğer hastalığı hakımdir.[6,29] Vakalarımızdan 10'u solunum sistemine ait şikâyetlerle müracaat etmiştir. Ayrıca söz konusu hastalıkta % 80 oranında malabsorbsiyon ve gastrointestinal enfeksiyonlar görülür.[38] Bizim çalışmamızdada vakaların 8 inin ishal ve kusma, 13 ünün ise hem gastrointestinal ve hem de solunum sistemine ait şikâyetlerle kliğine müracaat etikleri tesbit edilmiştir.

Pankreasın kistik fibrozunda % 5-10 nisbetinde mekonyum ileusa, ayrıca invaginasyona, volvulusa, multiple ileal atreziye rastlanabilir[12,22,23,31] Bizde vakalarımızdan 3 ünde anal atrezi, 2 sinde Mekkel divertikülü olduğunu tesbit ettik. Mekonyum ileuslu hastalar cerrahi vak'alar olup biopsi materyeli vardır ve nekropsi serimize dahil edilmemiştir. Hastalarda % 6,4 inguinal herni, % 20 rektal prolapsus, % 2.1 hidrosel görülür ve inmemiş testiste oldukça sık teşhis edilir.[5,14,32,28] Bizim dizimizde 5 vakada inmemiş testis, 2 vakada hidrosel bulunmuştur. Vakalarımızdan 6 sında izoimmunizasyon vardır. Literatürde de kistik fibroziste uzamış sarılıkların, ABO, Rh uyuşmazlığının sık görüldüğü bildirilmiştir.[24,30,37]

Pankreasın kistik fibrozuna Down sendromunun eşlik etmesinin beklenenden sık olduğu yayınlanmıştır.[19] Bizim dizimizde de kromozom analizi ile Down sendromu tanısı almış bir vaka mevcuttur.

Genellikle pankreasın kistik fibrozunda serum proteinleri normaldir. Bazı vak'alarda albuminlerin azaldığı ve hatta yaygın ödemlerin teşekkül ettiği bildirilmiştir.[5,18] Çalışmamızda ise 3 vak'ada hipoalbüminemi bulunduğu tesbit edilmiştir.

Bazı vakalarda sadece pankreasta asiner dilatasyon olabildiği gibi bazen de pankreas tamamen normalken diğer mukus bezlerinde dilatasyon ve sekresyon presipitasyonu görülebilir.[21,32] Bizim 2 vakamızda sadece pankreasta kistik asiner dilatasyon bulunmuştur. Bunlardan biri ikiz eşi olup kardeşinde pankreasta ve mukus bezlerinde de dilatasyon görülmüştür. Mukus bezlerinde bir değişiklik göstermeksizin yalnızca pankreastaki değişikliklerle kistik fibrozis tanısı almış vakalarda, ayırıcı tanıda kronik üremi, timus displazisi ve kwashiorkorda da pankreasın bu ikincil değişikliği gösterebileceği hususunda dikkat edilmiştir.[8,33]

Akciğerlerdeki mikroskobik bulgularımız, aynı yaş grubuna ait literatür bilgilerine tamamen benzerlik göstermektedir.[2,6,21,25,29,35] Vakalarımızda beklenenden daha az oranda korpulmonale görülmesi, hastaların erken yaşlarda kaybedilmesi ile izah edilebilir.[29]

Literatürde % 2 nisbetinde fokal bilier siroz teşhis edilmiştir.[5] Bizde 3 vakada fokal bilier siroz tesbit ettik. Ayrıca karaciğerde 30 vakada farklı derecelerde hemosiderin pigmenti depolanması bulduk. Literatürde bu bulgunun hastalığın metabolik bozukluğu ile ilgili ve geçici tipte olduğu bildirilmiştir.[28]

Pankreasın kistik fibrozunda gastrointestinal sistem mukus bezlerinde dilatasyon ve distansiyon görülür.[7,15] On vakada lieberkhun bezlerinde dilatasyon tesbit ettik. Yedi vakanın barsak mukozasının geç postmortem tetkike rağmen iyi muhafaza edilmiş olması ise pankreatik aşiliye bağlanabilir.[33]

Vasdeferans yokluğu bir makroskobik bulgu olup retrospektif çalışmamızda inceleme şansımız olmamıştır.[13,16,36] Serimizde gonad patolojisi olarak 24 erkek hastanın 7 sinde epididimiste interstisyel fibrozis bulunmuştur.

Literatürde hemen her vak'ada bulunan bakteriyel enfeksiyon yanında viral ve fungal enfeksiyonlarında sık olduğu bildirilmiştir. Bizde vakalarımızın hepsinde bakteryel enfeksiyon ve 4 ünde generalize sitomegalovirus enfeksiyonu,[34] 2 sinde ise derin monilia enfeksiyonunuda ilâve olarak bulduk.

ÖZET

Tam post - mortem tetkik uygulanmış 525 çocuk nekropsi dizisinde 37 kistik fibrozis vakası tanımlanmıştır. Vak'aların klinik bulgularının incelenmesiyle, hastalığın cinsler arasındaki dağılımında fark olmadığı, 14 vakada anne baba akrabalığı bulunduğu, vakaların çoğunluğu-

nun ilk 3 aylık bebekler olduğu ve bu tanının klinikte nadiren düşünüldüğü saptanmıştır. Histopatolojik bulguların litaratürdekilere uyduğu görülmüştür. Hastanemizde yapılan nekropsilerde pankreasın kistik fibrozunun % 7 oranında bulunuşu ve bu hastalığın ülkemiz post - mortem muayenelerinde azımsanmayacak derecede görülüşünün, nedenleri tartışılmıştır.

SUMMARY

37 cases of cystic fibrosis were diagnosed in a serie of 525 complete necropsies in children. Review of clinical characteristics revealed no sex difference. There was kinship between the parents in 14 cases and the majority of cases were younger than 3 months old. The diagnosis was rarely entertained clinically. Histopathological findings were similar to those in the literature. The significance of the high incidence of the cystic fibrosis of pancreas found at postmortem examination of our cases is discussed.

KAYNAKLAR

1 — ANDERSEN, D.H., Cystic fibrosis of pancreas and its relation to Celiac disease : Clinical and Pathological Study. Am. J. Dis. Child. 56 : 344-399, 1938.

2 — Anderson, W. A. D.,: Pathology 5th Edition, Mosby Company, Saint Louis 948-950, 1966.

3 — Castleman B., Scully, R. E.,: İntestinal pneumonitis after renal transplantation. New Eng. J. Med. 288 : 570, 1973

4 — Danks, O. M., Allan, J., and Anderson, C. M.,: Genetic Study of Fibrocystic Disease of Pancreas. Ann. Human. Genet. 28 : 323-356, 1965.

5 — DI Sant'Agnese, P. A., Cystic fibrosis : Am. Fam. Physician, 7 : 102-11, March 1973.

6 — DI Sant'Agnese, P. A., Talamo, P. C.,: Pathogenesis and Physiopathology of Cystic Fibrosis of the pancreas. New. Eng. J. Med. 277: 1287, 1344, 1399, 1967.

7 — Falchuk, Z. M., and Taussig, L. M.,: IgA synthesis by jejunal biopsies form patients with cystic fibrosis and hereditary pancreatitis. Pediatrics. 51 : 49-54, 1973.

8 — FANCONİ, G., VEHLİNGER, E., and KNAUER, A. Das Coeliakiosyndrom bei angeberener zystisher Pankreas Fibromatoze und Bronchiektasien.: Wien. Med. Wchnschr. 86 : 753-756, 1936.

9 — Guide to Diagnosis and Management of cystic Fibrozis : Cystic Fibrosis Foundation, 3379. Poachtree Road, N. E. At Ranta, Ga. 30326.

10 — Gürson, C. T. H. Sertel, M. Gürkan and S. Pala.: Newborn screening for cystic Fibrosis with the chloride electrode and neutron activation analysis, Helv. Paediat. Acta 28 : 165, 1973

11 — Hatemi, N.: Kistik Pankreas Fibrozu, Medicina, Roche, 2, 1972.

12 — Hodsun, W.J.: Intestinal obstruction in an adult suffering from mucoviscidosis. Brit. S. Surg. 56 : 472-3, June 1969.

13 — Holsclaw, D. S.,: Cystic fibrosis and Fertility. Brit. Med. J. 356, III, 1969.

14 — Holsclaw, D. S.,: Increased incidence of inguinal hernia hydroccele, and undecended testicle in males with cystic fibrosis. Pediatrics 48 : No.3, Sept 1971.

15 — Jodl, J., Lajda, S., Simonkova, N., Fric, P.,: Involvement of the small intestine in cystic fibrosis. Proceeding of pediatrics society European Society for Pediatric gastroentorology 1970.

16 — Kaplan, F., Shwachman, H., Permutter, A. D., Rule, A., Khaw, K. T., Holsclaw D. S.,: Reproductive failure in males with cystic fibrosis. New. Eng. J. Med. 279 : 65, 1968.

17 — Köksal, M.,: hazım sistemi patolojisi ders kitabı Ankara Üniversitesi yayınları. No : 89, sayfa 290, 1960.

18 — Lee, P. A., etal.: Hypoproteinemia and anemia in infants with cystic fibrosis. J. A. M. A. 288 : 585, 1974.

19 — Milunsky, A., Cystic fibrosis and Down'ssyndrome. Pediatrics 42 : 501, 1968.

20 — Morison, J. E., : Foetal and Neonatal pathology 305-310, 1963.

21 — NELSON W. E., Textbook of Pediatrics, W. B. Saunders Co. Philadelphia, London. 773-784, 1966.

22 — Oppenheimer, E. H., Esteryly, B. J. R., Cystic Fibrosis of the pancreas, Arch of pathol, 96 : 197 Sept 1973.

23 — Porta, E. A., Steni, A. A., and Patterson, P.,: Ultrastructural changes of the pancreas and liver in cystic fibrosis. Am. J. Clin. Pathol. 42 : 451-463, 1964.

24 — Richam,: Neonatal surgery Chapter 30, 1969.

25 — Robbins, S. I,.: Pathology 4rd Edition W. B., Saunders Company, Philadelphia, London 498-501, 1967.

26 — Say, B., Tunçbilek, E., Balcı, S.,: Türk halkında çeşitli konjenital malformasyonların görülme sıklığı. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Ankara Doğumevi müşterek araştırması No : C-12 sayfa 27, 1971.

27 — Seliger, G., Firooznia, H., and Genieser, N. B.,: Intestinal obstruction and adult. With cystic fibrosis. Digestive Disease 27 : no 10, oct 1972.

28 — Shwachman, H., and Holsclaw, D.,: Examination of the appendix at laparatomy as a diagnostic elvein cystic fibrosis. The J. of Pediat. 286 : 1300, 1972.

29 — Siassi, B., Moss, J. A., And Dooley, R. R.,: Clinical recognition of Corpulmonale in cystic fibrosis. J. Pediat. 794-805, May 1971.

30 — Taylor, W. F., and Ququndah, B. Y.,: Neonatal jaundice associated with cystic fibrosis. Am. J. Dis. Child 123 : 161-162.

31 — Thomaidis, T. S, Arey, J.B : İntestinal lesions in cystic fibrosis of the pancreas. J. Pediatr 63 : 444-453, 1963.

32 — Tınaztepe, B.,: Kişisel gözlem.

33 — Tınaztepe, K., Timus displazisi ve pankreas ilişkileri. İst. Üniv. yayınlar 1972.

34 — Tınaztepe, K., Saatçi Ü., Küçükali, T., Tınaztepe, B.,: Generalized Cytomegalic Inclusion Disease in ınfants (a retrospective histopathological study of 25 cases VII middle eastern - mediterranea Ped. Congress Tahran Sep 13-16, 1970

35 — UNDERwOOD, B. A., and DENNİNG, C. R.,: Blood and concentrations of vitamins A and E in children with cystic fibrosis of the pancreas. Ped. Res. 6 : 26-31, 1972.

36 — Valmen, H. B., France, N. E.,: The vas deferens in cystic fibrosis : Lancet 566-567, 1969.

37 — Volman, H. B., France, W. F., and Wallis, P. G., Prolonged neonatal jandice in cystic fibrosis. Arch. of. Dis. in Child. 46 : 805, 1971.

38 — Walters, T. R., and Koch, F. H.: Hemorachagic Diathesis and cystic fibrosis in infancy. Am. J. Dis. Child 124 : 641-642, Nov 1972.

39 — Wang, C.I., Sumi, W.T., and Stanton, R., Kwon, S. and Yamazaki, J.N.: Cystic Fibrosis in an oriental Child.: National Cystic Fibrosis Research Foundation, 1967.