KLİNİK HADİSƏLƏR

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

CLINICAL CASE

HEPATOLENTİKULYAR DEGENERASIYA - KLİNİK HADİSƏNİN TƏSVİRİ

Şirəliyeva R.K., Həsənov R.L., Sadıxova Z.M., *Kərimova G.N., Quliyeva A.İ.

Ə.Əliyev adına Az.DHTİ, sinir xəstəlikləri kafedrası, Bakı, Azərbaycan

Vilson xəstəliyi və ya hepatolentikulyar degenerasiya autosom-resessiv yolla ötürülən, mis (Cu) mübadiləsinin pozulması ilə xarakterizə olunan progressivləşən xəstəlikdir. 1912-ci ildə ilk dəfə Britaniyalı nevroloq S.A.K. Wilson tərəfindən təsvir olunub. Yayılması 1:30000 təşkil edir [1].

Xəstəliyin inkişafında əsas rol oynayan gen (ATP7B) 13-cü xromosomda (13q 14.3) yerləşir və P tipli ATPazı kodlaşdırır. P tipli ATPaza qaraciyər toxumasında misin ödə transportunda və seruloplazminə birləşdirilməsində iştirak edir. ATP7B genində 500-dən artıq mutasiya aşkarlanıb və onlardan 380-nin Vilson xəstəliyinin patogenizində rolu təsdiqlənmişdir [1]. Belə ki, mutasiya nəticəsində P tipli ATPazın funksiyası pozulur, bu da ilk öncə misin qaraciyərdə toplanmasına və hepatositlərin zədələnməsinə səbəb olur. Nəticədə mis qana keçir və digər orqan və toxumalarda da, xüsusən, baş beyində qabıqaltı nüvələr, buynuz qışa, böyrəklərdə mis depolarının yaranmasına səbəb olur [1,2,7]. Bu da klinik olaraq qaraciyərdə müxtəlif dərəcədə zədələnmələr (asimptomatik hepatomeqaliya, qaraciyər sirrozu, kəskin qaraciyər çatmamazlığı), izolə olunmuş splenomeqaliya, Kayzer-Fleyşer (Kayser-Fleischer) halqası, tubulyar asidoz, nefrolitiaz şəklində təzahür edir. Əsas rast gəlinən nevroloji simptomlardan tremor ("quş qanadı çalma"), distoniya, parkinsonabənzər simptomlar, dizartriya, hipersalivasiya və s. misal göstərmək olar [1,2,6,7]. Bundan başqa, artıq miqdarda qana keçən mis eritrositlərin zədələnməsinə və klinik olaraq Coombs neqativ hemolitik anemiyaya (sarılıq epizodlarına) səbəb olur. Digər rast gəlinən klinik simptomlara depressiya, nevroitik davranışlar, psixozlar şəklində psixiatrik pozulmalar, menstrual tsikl pozulmaları, lunulae ceruleae

(dırnaq yatağının çökəkləşməsi və mavi rəngə çalması), erkən osteoporoz və s. aiddir [1,2].

Ümumiyyətlə, Vilson xəstəliyinin klinik debyutu istənilən yaşda, əsasən isə 5-35 yaş arası müşahidə olunur. Coombs neqativ hemolitik anemiya xəstəliyin ilkin simptomu ola bilər. Buna baxmayaraq, nevroloji və psixiatrik pozulmalar adətən, ilk fərqi varılan simptomlardır və hepatik əlamətlərlə bir və ya bir neçə ildən sonra inkişaf eləyir [1].

Aşağıda təqdim olunan klinik hadisədə bir ailənin müxtəlif fenotipik təzahürlü iki üzvü müzakirə olunur. Xəstələrin diaqnozu AASLD-nin (American Association for study of Liver Diseases) "Neyropsixiatrik pozulma ± qaraciyər xəstəliyi" zamanı təklif olunan alqoritmə əsasən qoyulmuşdur (şəkil 1) [2].

Şəkil 1: Molekulyar test - homozigotlarda eyni mutasiyanı, heterozigotlarda 2 mutas. təyini, KFH - Kayzer-Fleyşer halqası (yarıqlı lampa müay.), SPN - serum seruloplazmin, 24-s sidik Cu - sutkalıq sidikdə misin miqdarı

Xəstə 1: Xəstə 18 yaşındadır, cinsi qadın, ailənin birinci övladı (şəkil 2), tələbə, subaydır. Təqdim etdiyi şikayətlər nitqinin, xəttinin və yerişinin pozulmasından və tez yorulmadandır. Özünü 1,5 ildir ki, xəstə hesab eləyir. 16 yaşında xəstə ovuclarında gizilti, yangı şəklində paresteziyalara

*e-mail: gunel.127@gmail.com

rın olmasını, bundan 7 ay sonra xəttinin, 6 ay sonra nitqinin pozulmasını, çeynəmə zamanı yorulma, 3 ay sonra isə yerişinin dəyişilməsini müşahidə etmişdir. Bundan başqa xəstə anamnezində 6 yaşında sarılıq epizodunun olduğunu, menstrual tsiklinin qeyri-requlyar olmasını da qeyd edir. Valideynləri qohum deyildir.

Şəkil 2: Klinik hadisə kimi təsvir olunan ailənin genetik ağacı

Nevroloji statusunda hipomimiya, dizartriya (monoton nitq), bradikineziya, mikroqrafiya, sağ ətraflarında əzələ tonusunun bir qədər artması, sümüküstü və vətər refleksləri bərabər enməsi, ideator apraksiya qeyd olunur. Xəstənin önə doğru yerışı normaldır, arxaya doğru yeriyərkən bir neçə dəfə yerində addımlama, addımlarını qısa məsafələrdə atma, addımlarının düzgün növbələşdirməməsi müşahidə olunur. Qeyd olunan dəyişikliklər yerişin apraksiyası kimi qiymətləndirilmişdir. Xəstə emosional ləbildir. MMSE 28 bal (N), Hamiltonun depressiv şkalası 7 bal (N), Hamiltonun həyəcan şkalası 4 bal (N) nəticə göstərmişdir. Digər sistemlər üzrə dəyişikliklər qeyd olunmadı.

Oftalmoloji müayinə zamanı buynuzlu qışanın səthində yaşıl-qəhvəyi rəngdə nazik halqalar (Kayzer-Fleyşer həlqəsi) aşkarlandı.

Kranioserebral MRT-də (şəkil 3) subtentorial sahədə pontin daxili T2 hipertens signalın (orta ponsda və aşağı dördtəpəlikdə) olması, supratentorial sahədə hər iki globus pallidus və putamendə, talamusların ventrolateral nüvələrində, quyruqlu nüvələrin başında simmetrik patoloji T2/FLAIR signal artımı, III mədəcikin ölçüsü və lateral mədəciklərin ölçüsünün minimal artması müşahidə olunmuşdur.

Daxili üzvlərin USM-də qaraciyərin diffuz dəyişikliyi (kalsinatlar izlənilir), splenomeqaliya aşkarlanmışdır.

Xəstənin laborator göstəricilərində qanda orta dərəcəli hipoxrom anemiya, ALAT - 45 U/L (Q<32), ASAT - 41 U/L (Q<31), Cu(ümumi) - 62,0 mkq/ml (Q.14-19 yaş üçün 70,0-159,0 mkq/ml), Cu (sərbəst)- 27,00 µg/dl (N=80,00-155,00 µg/dl), seruloplazmin <8,1 mg/dl (N qadın 16-45 mg/dl), sutkalıq sidikdə Cu -96,00

Şəkil 3: Xəstə 1, Kranioserebral MRT (nativ) - hər iki globus pallidusda, putamen və quyruqlu nüvələrin başında simmetrik patoloji T2 signal artımı.

µg/gün (N=3,00- 35,00 µg/gün) müəyyən olundu. Digər biokimyəvi göstəricilər norma daxilində olmuşdur.

Beləliklə, yuxarıda sadalanan klinik və laborator göstəricilərə əsasən xəstədə Vilson xəstəliyini diaqnozu təsdiqlənmiş və D-pensilaminlə müalicə tətbiq olunmuşdur.

Xəstə 2: Xəstə 16 yaşındadır, cinsi qadın, ailənin ikinci övladı (şəkil 2), 10-cu sinif şagirdi, subaydır. Böyük bacısının müraciəti əsnasında ailə anamnezi toplanılarkən ailənin ikinci övladında da hər hansı nevroloji xəstəliyin olmasından şübhələnərək tərəfimizdən müayinə olunması təklif olunmuşdur. Xəstə şikayətlərini özü təqdim eləyə bilmir. Valideynlərinin təqdim etdiyi şikayətlər nitqin itməsi, udmanın pozulması, ağzını bağlaya bilməmək, ağız suyunun axması, ətraflarında, xüsusən aşağı ətraflarda daha ifadəli olmaqla hərəkət məhdudluğu, sağ yuxarı ətrafında ağrılar, yeriyə bilməmək, həssaslıq, ağlağanlıqdandır. Valideynlərinin sözlərinə görə 1 ildir ki, xəstədir. Bir il əvvəl xəstə mədəsində ağrıların olması şikayətləri ilə xəstəxanaya müraciət etmiş, «Xolesistit, splenomeqaliya» diaqnozu qoyulmuşdur. Xəstəxanadan evə yazılmasından bir neçə gün sonra xəstənin aşağı ətraflarında demək olar ki, hər axşam təxminən 30 dəq-ə qədər davam edən əsmələr (aşağı ətrafların titrəməsi) müşahidə olunmuşdur. 1 ay sonra aşağı ətraflarında əsmə-

lər keçmiş, xəstənin yerışı pozulmuş, sağ qolunda ağrılar əmələ gəlmiş, nitqi pozulmuş, çeynəmə zamanı yorulma müşahidə olunmuşdur. 1 ay sonra nitqi tamamilə itmiş, ağzın açıq vəziyyətdə qalması, ağız suyunun axması müşahidə olunmuşdur. Bundan başqa xəstənin anamnezindən 11 yaşında sarılıq epizodunun olması, qeyri-rəqulyar menstrual tsikl də müəyyən olundu.

Nevroloji statusunda əsas nəzərə çarpan simptom üz, dil, udlaq, ətraf əzələlərini əhatə edən generalizə olunmuş distoniyadır. Xəstədə “donmuş üz ifadəsi” (risus sardonicus), anartriya, disfaqiya, sialoreya (hipersalivasiya), dil, bud və baldır

əzələlərində atrofik dəyişikliklər qeyd olunur. Sümüküstü və vətər refleksləri alınmır, patoloji Babinski açıcı pəncə refleksi bilateral müsbətdir, paretik dəyişiklikləri və koordinator pozulmaları isə obyektivləşdirmək mümkün deyil. Aşıl-baldır, diz, bud-çanaq, dirsək və bazu-kürək oynaqlarında kontrakturalar formalaşmış. Hissiyat sistemi və çanaq orqanalarının funksiyaları norma daxilindədir. Xəstə emosional ləbildir, MMSE 28 bal (N) nəticə göstərmişdir.

Oftalmoloji müayinə zamanı buynuzlu qışan səthində yaşıl-qəhvəyi rəngdə halqalar (Kayzer-Fleyşer həlqəsi) aşkarlandı.

Şəkil 4: Xəstə 2, Kranioserebral MRT (nativ) - *substansiya niqra zədələnməsi, hər iki globus pallidus və putamendə, quyruqlu nüvələrin başında bilateral patoloji T2 signal artımı.*

Kranioreserebral MRT - də (şəkil 4) subtentorial sahədə pontin daxili T2 hiperintens signal (orta ponsda və aşağı dördtəpəlikdə), substansiya niqra zədələnməsi, supratentorial sahədə hər iki globus pallidus və putamendə simmetrik, quyruqlu nüvələrin başında bilateral patoloji T2/Flair signal artımı, III mədəcikin transversal ölçüləri və lateral mədəciklərin ölçülərində minimal artım müşahidə olunmuşdur.

Daxili üzvlərin USM-də hepatosplenomeqaliya, hər iki böyrəkdə duz kristalları aşkarlanmışdır.

Xəstənin laborator göstəricilərində qanda orta dərəcəli hipoxrom anemiya, trombositlər - $96 \times 10^3/\text{mkl}$ ($N=150-400 \times 10^3/\text{mkl}$), ümumi zülal - 50 q/l ($N=65-85 \text{ q/l}$), kreatinfosfokinaza - 186 U/L ($N=30-135 \text{ U/L}$), Cu (sərbəst) - $30,00 \text{ } \mu\text{g/dl}$ ($N=80,00-155,00 \text{ } \mu\text{g/dl}$), seruloplazmin $<2,5$

mg/dl ($N=20,0-60,0 \text{ mg/dl}$), sutkalıq sidikdə zülal - $3,18 \text{ q/gün}$ ($N=0,04-0,23 \text{ q/gün}$), Cu - $87 \text{ } \mu\text{g/gün}$ ($N=3,00-35,00 \text{ } \mu\text{g/gün}$) müəyyən olundu. Digər biokimyəvi göstəricilər norma daxilində olmuşdur.

Klinik və laborator göstəricilərinə əsasən ikinci xəstədə də Vilson xəstəliyi diaqnozu təsdiqlənmiş və müvafiq olaraq D-pensilamin müalicəsi təyin olunmuşdur.

Müzakirə: Yuxarıda təqdim olunan klinik hadisədə Vilson xəstəliyi üçün xarakterik olan klinik polimorfozm aydın şəkildə görünür. Belə ki, böyük bacıda aparıcı nevroloji simptom akinetiko-rigid, kiçik bacıda isə, distonik sindromdur. Bundan başqa kiçik bacıda nevroloji simptomların təzahürü daha erkən yaşda müşahidə olunmuş və həmçinin, nevroloji simptomların ifadəliliyinin, MRT, somatik status, spesifik laborator

göstəricilərdəki dəyişikliklərin, xəstəliyin gedişi və əlillik dərəcələrinin müqayisəsi zamanı daha ağır nəticələr qeydə alınmışdır.

Vilson xəstəliyi zamanı müşahidə olunan klinik polimorfizmin genetik əsaslarının izahına dair ədəbiyyatda müxtəlif cür fikirlərə rast gəlinir. Əsas diqqət ATP7B genindəki mutasiyaların xarakterinə ayrılmışdır. Göstərilən gendə müşahidə olunan mutasiyaların təxminən yarısı P tipli ATFaza-da bir amin turşusunun başqa bir amin turşusu ilə əvəz olunması ilə gedən mutasiyalar təşkil edir. Ən geniş yayılmış mutasiya H1069Q-dir (zülalda 1069-cu mövqedə histidin amin turşusu qlutamin amin turşusu ilə əvəz olunub) və ağ dərilili populyasiya arasında 37-63% təşkil edir [3,5]. Bu mutasiya mis mübadiləsinin daha yüngül dərəcədə pozulması, xəstəliyin daha gec debyutu və klinikada nevroloji əlamətlərin üstünlüyü ilə xarakterizə olunur. ATP7B genindəki digər mutasiyalar DNT seqmentlərinin qırılması və ya başqa DNT seqmentinin birləşməsi şəklində ola bilər, bu da ATFaza-nın sintezi zamanı stop signalın yaranmasına səbəb olur. Nəticədə ya zülal sintez olunmur və ya kiçik anormal zülal sintez olunur. Bu tip mutasiyalar zamanı klinik simptomlar bir amin turşusunun dəyişməsi ilə gedən mutasiyalara nisbətən daha ağır olur. Digər maraqlı fikir insan prion protein genindəki (PNRP, lokalizasiyası 20p13) normal variasiyaların Vilson xəstəliyinin gedişini modullaşdırma biləcəyi ilə əlaqədardır [4]. Güman olunur ki, prion proteinin mis transportunda rolu vardır. Zülalın 129-cu mövqeyində

polimorfizm qeyd olunur, belə ki, göstərilən mövqedə metionin (Met) və ya valin (Val) amin turşusu yerləşə bilər. 129-cu mövqedə Met/Met olan Vilson xəstələrində xəstəliyin bir neçə il gec başlanması, nevroloji simptomların yüngül ifadəliliyi (xüsusən, tremor) müşahidə olunur. Ümumiyyətlə isə, ATP7B genində eyni mutasiyası olan xəstələrdə fenotipik müxtəlifliyin molekulyar əsasları elmə hələ də aydın deyil.

Yuxarıda təqdim olunan klinik hadisədə bir ailə üzvlərində qeydə alınan fenotipik müxtəlifliyin genetik əsasını yuxarıda sadalanan variantlardan hər hansı birinin və ya hər hansı elmə məlum olmayan səbəbin təşkil etdiyini qeyd etmək kifayət qədər çətindir. Tərəfimizdən xəstələrin dinamik müəşahidəsi və gələcək genetik tədqiqat obyektini kimi istifadə olunması nəzərdə tutulmuşdur.

Təqdim olunan klinik hadisənin məqsədi Vilson xəstəliyinin diaqnoz tikasının paraklinik müayinələrin (yarıqlı lampa, seruloplazmin, sükaliq sidikdə misin miqdarı) oxşar və ilk baxışdan aşkar və klassik olmasına baxmayaraq, fenotipik təzahürlərin kifayət qədər fərqli və rəngarəngliyi ilə əlaqədar olaraq mürəkkəbliyini vurğulamaq olmuşdur. Xəstəlik 40-60% hallarda nevroloji əlamətlərlə başlayır ki, bu da praktik nevroloqlar qarşısında diaqnoztik çətinliklər törədir. Ona görə də, istənilən gənc yaşlarda təzahür edən səbəbi məlum olmayan ekstrapiramidal pozulmalarda Vilson xəstəliyi nəzərdə tutulmalıdır.

ƏDƏBİYYAT:

1. European Association for Study of Liver. EASL. (2012) "Clinical practice guidelines: Wilson's disease." *Journal of Hepatology*, 56:671-85
2. Roberts EA and Schilsky ML; American Association for study of Liver Diseases (AASLD). (2008), "Diagnosis and treatment of Wilson's disease: An update", *Hepatology*, 47 (6): 2089-111.
3. Ala A, Walker AP, Ashkan K, Dooley JS, Schilsky ML. Wilson's disease. *Lancet* 2007, 369 (9559):397-408.
4. Grubenbecher S, Stüve O, Hefter H, Korth C (2006). "Prion protein gene codon 129 modulates clinical course of neurological Wilson disease". *Neuroreport* 17 (5): 549-52.
5. de Bie P, Muller P, Wijmenga C, Klomp LW (November 2007). "Molecular pathogenesis of Wilson and Menkes disease: correlation of mutations with molecular defects and disease phenotypes". *J. Med. Genet.* 44 (11): 673-88.
6. Oya Ö, Raziye T, Serkan Ö, Hüsniyyə AH, Tuba A, Canan E, Sibel Ç, Feriha Ö. Olgularla Wilson hastalığı: Tanı ve tedavi. *Parkinson Hast. Hareket Boz. Der.*, 2006;9(2): 118-124
7. Наследственные болезни нервной системы. Руководство для врачей/Под ред Ю.Е.Велтищева, П.А.Темина-М. Москва, 1998.

HEPATOLENTICULAR DEGENERATION - CLINICAL CASE

Shiraliyeva R.K., Hasanov R.L., Sadikhova Z.M., Karimova G.N., Quliyeva A.I.

Azerbaijan state advanced training institute for doctors named after A.Aliyev, Baku, Azerbaijan

ГЕПАТОЛЕНТИКУЛЯРНАЯ ДЕГЕНЕРАЦИЯ - КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Ширалиева Р.К., Гасанов Р.Л., Садыхова З.М., Керимова Г.Н., Гулиева А.И.

Азербайджанский государственный институт усовершенствования врачей им. А.Алиева, Баку, Азербайджан

Redaksiyaya daxil olub: 14.02.2014

Çapa tövsiyə olunub: 13.03.2014

Rəyçi: t.ü.f.d., X.İ.Həsənov