

KLİNİK HAL

AÇIQ GİRİŞ (OPEN ACCESS)

Vilson xəstəliyi

Məhəmmədli Muradlı¹

Abstrakt

Vilson xəstəliyi P-tipli mis ATF-aza zülanını kodlayan ATP7B genindəki mutasiya hesabına qaraciyəri, sinir sistemini, gözü, böyrəkləri və digər orqanları zədələyən autosom resisiv yolla ötürülən genetik mis mübadiləsinin pozulmasıdır. Diaqnozu klinik əlamətlər, laborator analizlər və molekulyar genetik testlə qoyulur. Klinik simptomlar misin müxtəlif toxumalara çökməsi hesabına baş verir. Klinikasına görə bir çox xəstəliklərə bənzəyir, nadir rast gəlinməyindən çox vaxt gözəndən qaçırılır. Müalicəsi mislə zəngin qidaların menyudan çıxarılması, mis şelatorlarından istifadə və qaraciyər transplantasiyasıdır.

Giriş

Vilson xəstəliyi və ya hepatolentikulyar degenerasiya ilk dəfə 1912-ci ildə Samuel Alexander Kinnier Wilson tərəfindən tapılan mis mübadiləsinin nadir genetik bir defektidir. Xəstəliyin görülmə sıxlığı təxminən 1/5.000-30.000-dir. Vilson xəstəliyi ilə əlaqəli mutasiya daşıyıcıları əhalinin təxminən 1/90 ilə 1/180 arasında görülür. Xəstəlik əsasən 3-55 yaş arasında aşkar

edilir amma hər yaşda görülmə bilər. 1993-cü ildə bu xəstəliyin 13-cü xromosomdakı ATP7B genində olan mutasiyalar hesabına olduğu aşkar edildi. Bu P-tipi ATFaz mis transportunda iştirak edir, hepatositlərin misini eksportunda vacibdir. Bu səbəblə mis hepatositdən kənarlaşdırıla bilmir və qaraciyərdə hepatic steatoz, xronik hepatit, siroza səbəb olur. Mis toplantıları əsasən ilk olaraq qaraciyəri zədələdikdən sonra sinir sistemində də bazal nüvələrə çökür. Buna görə də müxtəlif hərəkət problemləri, danışqda və ruhi sferada dəyişikliklərlə özünü göstərir. Gözdə buynuz qışaya çökərək Kayser- Fleisher halqası əmələ gətirir.

Klinik təcrübə halı.

1999 təvəllüdlü xəstə klinikamıza baş ağrıları, vokal və motor tiklərlə müraciət etmişdir. Xəstənin anamnezində ailənin ikinci uşağı olduğunu və doğuşun ağır keçdiyini asfiksiya ilə doğulduğunu qeyd edir. 2009-cu ildən belə şikayətlərinin

Yazışma üçün əlaqə:

Məhəmmədli Muradlı¹

1. ATU Tədris Terapevtik

Klinika

Azərbaycan
Daxili Xəstəliklər
Dərnəyi Jurnalı

olduğunu deyir. Ailə anamnezində anası və bacısında qaraciyər problemləri olduğunu, Vilson xəstəliyi diaqnozu qoyulduğunu və bu səbəbdən vəfat etdiklərini bildirir.

Müayinədə xəstə skleralar subikterikdir, dəri və selikli qişaların rəngi adidir. Ürək tonları karlaşıb. Arterial təzyiq 110/70. Nəbzi dəqiqədə 75 vuruğudur. Qarnın palpasiyasında qarın yumşaqdır qaraciyər dalaq əllənmir, sağ qabırğaaltında diskamfort hiss edir. Nevroloji müayinə zamanı konvergensiyanın zəifləməsi, Vətər refleksləri zəifləyib-diz refleksi enib. Patoloji reflekslər yoxdur. Romberg vəziyyətində dayanıqlıdır. Burun barmaq sınağı normaldır. Üzdə boyunda çiyində əzələ dartınmaları və qeyri -iradi vokal tiklər qeyd olunur. Emosional labildir, əsəbidir.

TAM ABDOMEN USM

Qaraciyər sağ payı ölçüsü 110x85 mm N-150 mm-ə qədər, sol payı 65x68 mm N-100 mm-ə qədər. Kənarları hamar, exostrukturu homogender.

Öd kisəsi ölçüsü 49x20mm N (40-100 x 15-45mm) Forması armudvaridir, divar qalınlığı artmış konkrement və çöküntü yoxdur.

Dalağın uzunluğu 101 mm (N 80-120) eni 60 mm (N 50-70). Exostrukturu homogendir.

Böyrəklərin ölçüləri: sağ 117x37 mm sol 106x46 mm N(90-120 mm) Kənarı hamardır, kasa-ləyən sistemi genişlənməyib konkrement yoxdur.

Laborator Analizlər

WBC 4.67, RBC 4.4, HGB 13.3, HCT 39.6 (N 40-52) PLT 195 EÇS 5

ALT 33, AST 42 GGT N Bilirubin (Total) 3.47 mg/dL N(0.2-1.3 mg/dL) , Qeyri-düz bilirubin 2.96 mg/dL N (<0.9 mg/dL) , düz bilirubin 0.51 mg/dL

Albumin N, Kreatinin N, Qlükoza N Seruloplazmin 0.16 N (0.2-0.6) MİS 39 µg/dL N (70-150)

PT N, APTT N, İNR 1.22

HBsAg negative, Anti HCV negative

Kranial Mrt Müayinəsi

Beyin yarımkürələri morfologiyası təbii, patoloji signal yoxdur. Mədəciklər normal genişliktədir. Bazal nüvələr və talamusların strukturu təbiidir. Mezensefalon, Pons, beyincik və uzunsov beyində patologiya aşkar edilmir. Kalvarial sümüklərdə MRT T1 və T2 hiperintens signal artımı qeyd edilir.

Oftalmoloji müayinə Miyopiya

GENETİK MOLEKULAR TEST

ATP7B genində p.K832R polimorfizmi. Heteroziqot forma Vilson xəstəliyi aşkar edilib.

Müzakirə

Vilson xəstəliyində zədələnən P tip mis ATF-aza transporterinin hepatosit içində iki əsas işi aposeruloplazmindən enzimatik aktiv seruloplazmini əmələ gətirmək və öd kanalcıqlarına misi ekskresiya etməkdir. Buna görə də mis hepatositlərə çökür ödlə atıla bilmir. Toplanan mis qaraciyərdə steatozdan sirroza qədər müxtəlif dəyişikliklər, beyində bazal nüvələrə və digər mərkəzlərə çökərək baş ağrısından ekstrapiramidal problemlərə, yüngül depresiyadan antisosyal davranış pozuntusuna qədər müxtəlif problemlərə, gözdə buynuz qişaya çökərək Kayser Fleisher halqasına, böyrəklərdə Fankoni sindromuna, qanda Kumps neqativ hemolitik anemiyaya, oynaq əzələ problemlərinə və s.-ə səbəb olur.

Qaraciyərdə olan problemlər hepatomeqaliya, davamlı yüksək plazma aminotransferaza səviyyələri və qaraciyərin yağlanması özünü simptomatik və ya asimptomatik göstərə bilir. Klinik simptomlar halsızlıq, ürək bulanma, anoreksiya, və ya qarın ağrısı kimi qeyri-

spesifik əlamətlər ola bilər. Bəzən xəstələr anoreksiya, ürəkbulanma, sarılıq, yüksəlmiş plazma aminotransferaza səviyyəsi və anormal koagulyogramma nəticələri ilə kəskin hepatitə bənzər şəkildə özünü göstərir, ona görə də onunla differensiasiya aparılmalıdır. Bəzi xəstələrdə sarılıq hemolitik anemiya fonunda baş verir. Xəstəlik dekompensasiya olmuş xronik qaraciyər xəstəliyi kimi- hepatosplenomeqaliya, assit, azalmış plazma albumin səviyyəsi və davamlı anormal koagulyogramma nəticələri ilə də özünü göstərə bilər. Bunlardan əlavə kəskin qaraciyər çatışmazlığı- laxtalanma sistemində ciddi dəyişikliklər və ensefalopatiya ilə də təzahür edə bilər. Kəskin Wilsonian qaraciyər çatışmazlığında aminotransferazaların yüksəlməsi (əsasən 1500-dən çox qalxmır), AST/ALT nisbətinin 2.2-dən böyük olması və Qələvi fosfataza/total bilirubinə nisbətinin 4-dən kiçik olması görülməlidir. Qaraciyərdəki dəyişikliklər uşaqlar və gənclərdə həm histoloji həm də laborator olaraq- qanda IgG-nin artması, ANA və ASM-nin müsbət olması ilə autoimmun hepatitə bənzəyir, ona görə də onunla differensiasiya

aparılmalıdır. İlərilənmiş xəstəlik artıq sirrozla nəticələnir.

Nevroloji və psixiatrik problemlər xəstələrin 40-50%-ində təxminən rast gəlinir. İlkin olaraq beyincik və ekstrapiramidal problemlər kimi hərəkət problemləri əmələ gəlir. Pseudoparkinsonizm, psevdosklerozis, diskineziya kimi hallar MRT-də uyğun lezyonlarla müşayiət oluna bildiyi kimi tam normal MRT görüntüsü də ola bilər. Ekstrapiramid əlamətlərə üzde əzələ dartılmaları, tiklər, dizartriya, disfaqiya, ətraflarda və çənədə kontrakturalar və s. aiddir. Pseudoparkinsonizm əlamətlərinə bradikineziya, dişli çarx fenomeni, kognitiv problemlər və üzvi affektiv problemlər aiddir. Bazal gangliyonlar, kortikospinal və kortikobulbar yollara misin çökməsi hesabına olur. Xəstəliyin psixiatrik prezentasiyası orqanik demensiya, bipolyar pozuntu, psixoz, antisosial və aqressiv davranış pozuntusu, uşaq və yeniyetmələrdə isə əsas sosiallaşma bacarıqlarında və məktəbdəki performansında dəyişikliklərdir. Neyropsixiatrik prezentasiyalı Wilson xəstələrində Kayser Fleisher halqasına 90-95% hallarda rast gəlinir.

Diaqnostikasında Leipzig kriteriyasından istifadə edilir.

1. Kayser Fleisher halqası
Var – 2
Yoxdur – 0
2. Nevroloji simptomlar və ya tipik MRT əlamətləri
Ciddi – 2
Orta – 1
Yoxdur – 0
3. Plazma seruloplazmini
Normal (>0.2 g/L) – 0
 $0.1-0.2$ g/L – 1
 <0.1 g/L – 2
4. Kumbs negativ hemolitik anemiya
Varsa – 1
Yoxsa – 0
5. Qaraciyər biyopsiyasında mis miqdarı
 >4 $\mu\text{mol/g}$ – 2

0.8–4 $\mu\text{mol/g}$ – 1

Normal (<0.8 $\mu\text{mol/g}$) – (-1)

Rhodanine müsbət qranulalar – 1

6. Sidikdə mis miqdarı

Normal – 0

1-2x normanın yuxarı sərhədi – 1

>2x normanın yuxarı sərhədi – 2

Normal amma D-penisamin qəbulundan sonra >5x normanın yuxarı sərhədi – 2

7. Genetik molekulyar analiz (mutasiya)

İki patogen mutasiya – 4

Bir patogenik mutasiya – 1

Mutasiya yoxdur – 0

4 xal və daha artıq – Vilson diaqnozu qoyulur.

3 xal – Vilson xəstəliyi mümkündür amma əlavə testlərə ehtiyac var.

2 xal və daha az - Vilson xəstəliyi düşünülür W.

Müalicəsi xəstənin klinikasına görə dəyişir.

Müalicə qida rasyonuunda misdən zəngin qidaların çıxarılmasından, medikomentoz müalicədən və qaraciyər transplantasiyasından ibarətdir.

Medikomentoz müalicə sinkdən və oral mis şelatorları- D penisilamin və trientindən istifadə edilir. Hər iki şelator dərmanın təsiri misin sidiklə ekskresiyasının artmasına əsaslanır.

D-penisilamin ilkin seçim preparatıdır, müalicənin başlanğıcında böyüklərdə-500 mg gündə 2-3 dəfə, uşaqlarda 20mg/kg/gün 2-3 dozaya bölməklə ; müalicənin davamında 250 mg gündə 3-4 dəfə istifadə olunur. B6 vitamininə olan ehtiyacı artırdığından gündə 25mg piridoksin müalicəyə əlavə olunur. D-penisilaminin istifadəsinin bəzi əlavə təsirləri var. Dərman qəbuluna başladığı ilk günlərdə nevroloji şikayətlərinin artması müşahidə edilə bilər. Dəridə müxtəlif elementlər-pemfigus , elastosis perforans serpiqinoza və s. ortaya çıxa bilər. Miyelosupresiya, dərmanla əlaqəli qırmızı qurdeşənəyi (SLE), nefrotik sindrom, immunosupresiya kimi əlavə təsirləri var. D-penisilaminin qəbuluna hər hansı bir səbəb- əlavə təsirlərindən və ya fərdi həssaslıqdan manea varsa trientindən istifadə olunur, onun əlavə təsirləri daha azdır. Trientin müalicənin başlanğıcında

500 mg gündə 2-3 dəfə, davamında 0.75-1.2 q/gün 2-3 dozaya bölməklə qəbul edilir.

Sinkin istifadəsi onun misin mədə-bağırsaq sistemindən absorpsiyasına maneə olmasına və misin nəcisə çökərək atılmasına əsaslanır. Gün ərzində 3 dəfə 50 mg qəbul edilə bilər.

Qida rasyonunda dəyişiklik də müalicənin mühim bir hissəsidir. Misin zəngin olduğu qidalara – heyvanların qaraciyər , böyrəyi ; dəniz canlıları- istridyə, yengəc ; paxlalı bitkilər ; göbələk ; şokolad ; keşyu ləpəsi və s. aiddir. Bunları qida rasyonundan çıxarmaq və ya ciddi azaltmaq lazımdır.

Ağır hallarda (kəskin qaraciyər çatışmazlığı) və ya dərman müalicəsi effektiv olmadığı hallarda qaraciyər transplantasiyasından istifadə edilir.

İstinadlar:

1. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver disease, 11 Edition. 2021
2. Yamada's Textbook of Gastroenterology, 7 Edition. Volume 1. 2022
3. Harrison's principles of internal medicine 21 Edition. 2022

4. Goldman Cecil medicine 27 Edition.2024
5. Reilly M, Daly L, Hutchinson M. An epidemiological study of Wilson's disease in the Republic of Ireland. Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry 1993
6. Bennett J, Hahn SH. Clinical molecular diagnosis of Wilson disease. Seminars in Liver Disease 2011
7. Michael L. Schilsky. Management of Wilson Disease A Pocket Guide. 2018
8. Ferenci P, Caca K, Loudianos G, Mieli-Vergani G, Tanner S, Sternlieb. Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease. Liver Int. 2003
9. Williams' basic nutrition and diet therapy. 15 Edition. 2017

Əlavə məlumatlar.

Minnətdarlıq.

Bu məqalə milli səviyyədə aparılmış araşdırma və təhlil nəticəsində ərsəyə gəlmişdir; hazırlanmasında iştirak edən bütün həmkarlarımı təşəkkür edirəm.

Müəlliflərin töhfələri.

Konsepsiya və dizayn, Məlumatların əldə edilməsi, təhlili və ya təfsir, Əlyazmanın tərtibi, Əlyazmanın mühüm intellektual məzmun üçün tənqidi təftişi, Statistik təhlil, Məlumatların idarəedilməsi, Araşdırma, Əldə edilmiş dəstək, maliyyə və nəzarət: bütün müəlliflər bərabər qaydada. Müəlliflər yekun əlyazmanı oxuyub və təsdiq edib.

Maliyyələşdirmə.

Məqalənin hazırlanması məqsədilə aparılan təhlil və araşdırmalar üçün heç bir kənar maliyyə əldə edilməmişdir. Heç bir digər qurum və ya sponsor təşkilatlararasıdırmanın və ya tədqiqatın və ya təhlilin dizaynı və aparılmasında; məlumatların toplanması, idarə edilməsi, təhlili, məlumatların təfsirində, habelə əlyazmanın hazırlanması, nəzərdən keçirilməsi və ya təsdiqində heç bir rola malik olmayıb; əlyazmanın nəşrə təqdim edilməsi haqqında qərarların verilməsində iştirak

etməmişdir.

Məlumat və materialların əlçatanlığı.

Təhlil zamanı istifadə olunan və/yaxud təhlil edilən məlumatlar (datalar) müəlliflərə və ya jurnalın redaksiyasına müraciət etməklə əldə edilə bilər.

Bəyannamələr.

Etik Komitənin icazəsi və məlumatlı razılıq.

Hər bir iştirakçıdan yazılı və ya uyğun olduqda şəfahi məlumatlı razılıq alınıb. Etik Komitə (AJİM, Azərbaycan) bu təhlili təsdiq edib.

Nəşr üçün razılıq.

Nəzərdə tutulmur.

Maraqların toqquşması.

Müəllif(lər) hər hansı maraqların toqquşmasını bəyan etməyiblər.

Müəlliflərə dair təfərrüatlar.

1. ATU Tədris Terapevtik Klinika, Bakı, Azərbaycan.

Göndərilib: 15 yanvar 2025-ci il. **Qəbul edilib:** 16 yanvar 2025-ci il. **Elektron nəşr:** 23 fevral 2025-ci il.