Рандью-Вебер-Ослерийн хамшинж, Хэвшинж 2-ын тохиолдол

Ц.Одгэрэл[1,2], Ц.Оюунчимэг[2], Ш.Цолмон[2], А.Хатанбаатар[1,3]

[1]АШУҮИС, АУС, Цус судлалын тэнхим
[2]АШУҮИС-ийн МЯСЭ
[3]Хатагтай Эмнэлэг

Түлхүүр үг:
Цусархаг телангиэктаз
Салстаас цус шүүрэх
ACVRL1ген

Товч утга: Үндэслэл: Төрөлхийн цусархаг телангиоэктаз буюу Рандью-Вебер-Ослерийн хамшинж нь аутосом доминант байдлаар удамшдаг судасны эмгэг. Энэ эмгэгийн үед судасны хана цүлхийж, улмаар хагарснаас салстаас цус шүүрэх байдлаар цус гоожимтой болох ба байнгын цус шүүрэлт нь төмөр дутагдлын цус багадалтанд хүргэдэг. Судасны хананы цүлхийлт өөрчлөлт газар авах үед ходоод гэдэсний зам, уушигнаас цус алдах, тархинд цус харвах зэрэг хүндрэл илэрдэг. **Зорилго:** Бид цус багадалтаар илэрсэн Рандью-Вебер-Ослерийн хамшинж, хэвшинж 2-ийн тохиолдлыг танилцуулахаар зорилоо. **Судалгааны хэрэглэгдэхүүн ба арга зүй:** Оношлогоонд Curacao-ийн шалгуур үзүүлэлтээр "Рандью-Вебер-Ослерийн" хамшинжийг оношилж, генетикийн шинжилгээний өөрчлөлтөнд үндэслэн өвөрмөц хэв шинжүүдийг өөр хооронд нь ялган дүйв. **Тохиолдол:** 58 настай эмэгтэй. Үе үе хамраас цус гоожиж, буйлнаас цус шүүрдэг гэсэн зовуурьтай. Үзлэгт завьж, нүдний салст, гарын сарвууны дотор хэсгээр судасны өргөсөлт ажиглагдана. ACVRL1-генийн мутац илэрснээр Рандью-Вебер-Ослерийн" хам шинж, хэвшинж-2 болох нь тогтоогдсон. **Дүгнэлт:** Хамраас цус гоожих, ходоод гэдэсний зам болон салстаас шүүрэх байлаар цус алдах нь арьсан дээр судасны хананы цүлхэн үүсэхээс илүүтэй тохиолдох шинж бөгөөд архаг цус алдалт нь төмөр дутагдлын цус багадалтанд хүргэдэг. Дээрх шинжүүд илэрсэн тохиолдолд салстыг сайтар шалгаж, судасны байдлыг үнэлэх нь оношийн ач холбогдолтой.

Үндэслэл: Төрөлхийн цусархаг телангиоэктаз (ТЦТ) буюу Рандью-Вебер-Ослерийн хамшинж (РВОХШ) нь аутосом доминант байдлаар удамшдаг судасны эмгэг. Судасны хана нимгэрч эсвэл цүлхийж улмаар хагарсанаар салстаас цус шүүрэх байдлаар цус алдах ба байнгын архаг цус шүүрэлт нь төмөр дутагдлын цус багадалтанд хүргэдэг. 100 000 хүн амд энэ эмгэгийн 1-2 тохиолдол илэрдэг.[1] Нийт тохиолдлын 96%-д салстаас цус шүүрдэг. Тэдгээрийн 75%-д нь 20-30 түүнээс дээш насанд нь арьс, салст дээр судасны өргөсөл, цүлхийлт харагддаг. Судасны хананы цүлхийлт өөрчлөлт нь уушиг (30%), элэг (30%), бөөр болон тархины (10%) судсыг хамарч болох ч тархинд цус харвах эрсдэл 1%-иас бага.[2,3] РВОХШ-ийн ихэнхи тохиолдолд TGF-β1-ийг өөртөө холбох үүрэг бүхий эндотелийн мембраны интеграл гликопротейн болох эндоглин генийг кодлогч ENG генийн эсийн гаднах хэсэгт фрамешифт мутац үүссэнээс судасны эндотель эсийн өсөлт хуваагдал зогссоноос, нөхөн төлжилт нь буурч, судасны хананы, бүтэц үйл ажиллагааны бүрэн бүтэн байдал алдагданаас[4] цус гоожимтгой болдог.

РБОХШ-ийг судасны эндотелийн бүрэн бүтэн байдлыг алдагдуулж байгаа генийн мутац, эмнэлзүйн илрэлээр нь 4 хэвшинжид ялгаж үздэг. Хэвшинж-1 нь ENG-генийн мутацаар нөхцөлддөг.4 Ихэнхидээ эмэгтэйчүүдэд тохиолдох ба уушиг, тархинд цус харвах эрсдэлтэй. Хэвшинж-2 нь ACVRL1-генийн хэвшинж-3 нь өсөлтийн ялгарлын хүчин зүйл (GD-F2)-ийн мутацтай холбоотой үүсэх ба энэ 2 хэлбэр ихэнхидээ элэгний хураагуур-тараагуур судасны бүтцийн өөрчлөлтөөр (maliformation) илэрдэг.[5]

Хэвшинж-4 ийн үед SMAD4- ийн мутац илэрдэг.6 Энэ хэлбэр өсвөр насны хүүхдүүдийн дунд тохиолдох ба хоол боловсруулах замд олон тооны судасны ургацгууд илэрдэг. Тохиолдлын хувьд хэвшинж-1 зонхилох (61%) ба ACVRL-ийн мутац 37%, GDF2-ийн мутаци 2%, үлдсэнд нь SMAD4-ийн мутац илэрнэ.[2,3] Эмчилгээнд хэсэг газрын цус тогтоох

эмчилгээг хийдэг. Хамрын давтан цус алдалтын үед чихээс тавихаас гадна хэсэг газар түлэлт хийдэг. Хүнд хэлбэрийн цус гоожилтын үед транексаминыг хоногт 3гр, мөн тамоксифенийг 20мг-аар хэрэглэдэг. Сүүлийн үеийн судалгааны дүнгүүдээс харахад бивакизумаб буюу авастин мөн титанил фосфат калийг туршилтаар хэрэглэсэн нь үр дүнтэй байна.[7]

Тохиолдол: 58 настай эмэгтэй. Үе үе хамраас цус гоожино, шүд угаах үед буйлнаас цус шүүрнэ. ядарч сульдана гэсэн зовиураар эмнэлэгт хандсан. Үзлэгээр завьж, нүдний салст, гарын сарвууны дотор хэсгээр бичил судсууд өргөсөж, цүлхийсэн (Зураг 1). Элэг дэлүү, тунгалагын зангилаа томгүй. Асуумжид хамраас цус гоожих, буйлнаас цус шүүрэх нь бага залуу наснаас ажиглагддаг байсан. Шалтгаангүй цус багадалт оношоор 3 жилийн өмнө ходоод дурандах үед шалбархай үүсэж цус алдсан гэсэн өгүүлэмжтэй. 2 удаа жирэмсэлж, 2 удаа төрсөн. Төрөх үед цус алдалт ажиглагдаагүй. Түүний 23 настай бага охинд нь арьс салст дээр судасны өргөсөлт цүлхийлт илэрсэн , гэвч одоогоор цус гоожих шинж ажиглагддаагүй.



Зураг 1. Рандью-Вебер-Ослерийн хамшинж оношлогдсон дээрх тохиолдолд үзлэгээр гарын сарвууны дотор хэсэг, амны хөндий хэл завьж, нүдний салстын бичил судсууд өргөсөө, цүлхийсээн байна.

Захын цусанд хөнгөн зэргийн микроцитийн төлжилттэй цус багадалт илэрсэн (Hb108гр/л, MCV 76фл, ретикудоцит 1.8%), элэгний үйл ажиллагаа хэвийн, ийлдсийн ферритин буурсан (18,5 мкмоль/л).

Ходоод дурандахад улаан хоолой, ходоодны судсууд өргөсөж цүлхийсэн. Тодосгогчтой компьютр томографын шинжилгээнд элэг болон тархины судсанд бүтцийн өөрчлөлт илэрсэн. Оношийг бататгах зорилгоор генийн шинжилгээнүүдийг хийхэд. ACVRL1-генийн мутац илэрснээр Рандью-Вебер-Ослерийн" хам шинж хэвшинж-2 болох нь тогтоогдсон.

Хэлцэмж: Энэ эмгэгийн эмнэлзүйн талаар Rendu (1809), Osler (1901), Weber (1907) нар анх тэмдэглэн үлдээсэн нь 1909 оноос Рандью-Ослер-Веберийн хам шинж (РВОХШ) гэж нэрлэгдэх болжээ.[7] Манай улсын хувьд энэ өвчний анхны тохиодлыг Монгол улсын ардын эмч профессор Ч.Цэрэннадмид оношилж, тэмдэглэж үлдээсэн байдаг.[8] РВОХШ-ийн эмнэл зүйн зураглал олон янз Хүнд хэлбэрийн шалтгаан тодорхойгүй цус багадалт, уушиг, ходоод гэдэсний замын цус алдалт, ховорт тохиолдолд тархинд цус харвадаг. Энэ тохиолдолын хувьд манай клиникт хандах хүртэл РВОХШ онош сэжиглэгдээгүй байсан. Хамрын цус алдалтаар олон жилийн хугацаанд чих хамар хоолойн эмчийн хяналтанд байсан ба цус алдах бүртээ хамарт чихээс тавиулах, хэсэг газарт түлүүлэх эмчилгээ хийлгэснээс хамрын таславч сэмэрч цоорсон.

Дэлхий нийтэд РВОХШ-ийн оношлогоонд Curacao-ийн шалгуур үзүүлэлтийг барьдаг. Үүнд: Арьс салст дээр өргөсөж цүлхийсэн судасууд харагдах (1); салстаас үе үе цус шүүрэх (2); дотор эрхтнүүдэд тараагуур-хураагуур судасны өөрчлөлт илрэх (3), удамшлын өгүүлэмжтэй байх (4). Дээрх шалгуур үзүүлэлтүүдээс дор хаяж 3 нь илэрсэн тохиолдолд РВОХШ байна гэж үзээд, хэв шижүүдийг ялган дүйхийн тулд генийн мутацыг илрүүлнэ.[7] Дээрх тохиолдолд эмнэлзүйд Curacao-ийн шалгуур үзүүлэлтээс эхний 3 нь илэрсэн. Генетикийн шинжилгээгээр ACVRL1-генийн мутац илэрснээр Рандью-Вебер-Ослерийн" хам шинж, хэвшинж-2 болох нь тогтоогдсон. Эндоглин генийн мутаци илэрсэн тохиолдолд уушигны судасны гэмтэл илүүтэй тохиолддог бол активин гений мутац илэрсэн үед уушигнаас бусад дотор эрхтний судас илүүтэй давамгайлж гэмтдэг. Энэ тохиолдолд КТ-ын шинжилгээгээр элэг болон тархины судасны өөрчлөлт илэрсэн. Салстаас цус шүүрэх нь энэ эмгэгийн үндсэн шинж бөгөөд нас ахихын хирээр улам гүнзгийрдэг.

Дүгнэлт: Хамраас цус гоожих, ходоод гэдэсний зам болон салстаас шүүрэх байлаар цус алдах нь арьсан дээр судасны хананы цүлхэн үүсэхээс илүүтэй тохиолдох шинж бөгөөд архаг цус алдалт нь төмөр дутагдлын цус багадалтанд хүргэдэг. Дээрх шинжүүд илэрсэн тохиолдолд салстыг сайтар шалгаж, судасны байдлыг үнэлэх нь оношийн ач холбогдолтой.

Ном зүй:

1. *PeeryWH. Clincal spectrum of Hereditary hemorrhagic teleangiectasis (Osler-Weber-Rendu disease). American Journal of Medicine. 1987,82(5) :989-97*
2. *Kjeldsen AD, Vase P, Green A. Hereditary Haemorrhagic telangiectasia: a population based study of prevalence and mortality in Danish patients. J.Internal Med. 1999. January; 245(1):31-39*
3. *Bideau A, Plauchi H, Brunet G, Robert J. Epidemiological invetigation of Rendu-Osler disease in France: its geographical distribution and prevalence. Popul. 1989. 44(1)3-22*
4. *McAllister KA, Grogg K.M, Johnson DW et al.Endoglin, aTGF-beta binding protein of endothelial cells, is the gene for hereditary haemorrhagic teleangioctasia type 1. Nat Genet. 1994. 8(4):345-351*

5. *Johnson DW, Berg Jn, Baldwin MA, et al. Mutations in activin receptor-like kinase 1 gene in hereditary haemorrhagic teleangioctasia type 2. Nat Genet. 1996. 13(2):189-195*
6. *Gallione CG, Repetto GM, Legius E et al. A combined syndrome of juvenile polyposis and hereditary haemorrhagic teleangioctasia associated with mutaion MADH4 (SMAD4). Lancet 20041994.13(363):852-859*
7. *Grigg C, Anderson D, Earmsshaw J. Diagnose and treatment of Hereditary Hemorrhagic telangiectasia. Ochsner,J. 2017 17(2):157-161*
8. *Монголын анагаахын мэргэд. Эрдэмтэн эмч сайд Чойжилжавын Цэрэннадмид багштан. Боть XXX, Улаанбаатар. 2018,*

Case of Osler-Weвer-Rendu syndrome, Type2

Ts.Odgerel[1,2], Ts.Oyunchimeg[2], Sh.Tsolmon[2], A.Khatanbaatar[3]

[1]Department of Hematology, School of Medicine, MNUMS
[2]Mongol-Japan Teaching Hospital, MNUMS
[3]Khatagtai Hospital

Introduction: Hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT) also known as Osler-Weer-Rendu disease, is an autosomal dominant disorder characterized by multiple mucocutoneous telangioectasia. Abnormal arteriovenous malformations in HHT leads to recurrent epistaxix, nazal and gastrointestinal bleeding which causes iron deficiency anemia. Pulmonary and intracereral bleeding are rare complication in HTT.
Purpose: To present a case of Randu-Osler-Weber disease associated with iron deficiency anemia.
Materials and methods: According to the complains, mucocutoneous changes and signs revealed by physical examination, the patient was suspected for Osler-Weber-Randu syndrome. Diagnose was confirmed by genetic testing..
Case presentation: 52 years old female came to our clinic with a complain of recurrent epistaxis, fatigue and tiredness. On physical examination, many mat-like telangiectasias were found on eye mucous, lip vermilions and tongue tip, all of which suggested diagnose of Randu-Osler-Weber syndrome. Endoscopic examination showed telangiectatic lesions were distributed on the mucosal surface of stomach and she had an episode of bleeding during gastroscopy 3 years ago. Mild hypochromic anemia was in complete blood count. CT revealed multiple patchy areas in her brain and ECHO suggested vessel malformations in liver. ACVRL 1 mutation was detected by genetic testing in the patient which confirmed type 2 of Randu-Osler-Weber disease.
Conclusion: Epitaxis and bleeding from gastrointestinal tract is more common occured rather than mucocutenous teleagngioctasia in HTT. Recurrent bleeding leads to iron deficiency anemia. If these symptoms occur recurrently, doctors need to carefully check the patients' blood vessels.

Keywords: hemorrhagic telangiectasia, epistaxis, ACVRL1 gene