

## ЗНАЧЕНИЕ НА ОСТ ДИАГНОСТИКАТА ПРИ БОЛЕСТТА НА УИЛСЪН-КОНОВАЛОВ. ВРЪЗКА МЕЖДУ ОЧНИТЕ ПРОМЕНИ И ТЕЖЕСТТА НА ЗАБОЛЯВАНЕТО

*Х. Видинова<sup>1</sup>, М. Конакчиева<sup>2</sup>*

*<sup>1</sup>Катедра „Очни болести, уши, носни и гърлени болести и лицево-челюстна хирургия,  
Клиника по офталмология, Военномедицинска академия – София*

*<sup>2</sup>Катедра по гастроентерология, Военномедицинска академия – София*

**Резюме.** Болестта на Уилсън е генетично предавано заболяване с тежки чернодробни, неврологични и психични увреждания. Целта на настоящото изследване е да представим нов начин за диагностика и обективна оценка на пръстена на Кайзер-Флайшнер в роговицата при пациенти с болестта на Уилсън-Коновалов. **Материал и методи:** В проучването се включиха 7 пациенти и с болестта на Уилсън-Коновалов и понижени нива на церулоплазмин в серума – под 5.2 g/l. Те бяха разделени в две групи – с начален стадий на заболяването – 3 пациенти, и с развита картина на болестта – 4. Двама бяха след успешна чернодробна трансплантация. Пръстенът на Кайзер-Флайшнер беше оценяван биомикроскопски, с цветна снимка на роговицата и с предносементна ОСТ (Rtvue, Optovue, 3D ОСТ 2000, Topcone). **Резултати:** В първата група пациенти с начална форма на заболяването биомикроскопски наблюдавахме едва забележим оранжево-жълтеникав пръстен в периферната част на роговицата. ОСТ изследването показва ясно изразена хиперрефлексивна линия на нивото на десцеметовата мембрана, с различен интензитет. В групата пациенти с развита картина на ОСТ се отчете силно хиперрефлексивна ивица, със значително по-голяма дебелина (повече от 60 микрона) в сравнение с предишната група. При пациентите след трансплантация беше налице резорбция на медните отлагания, като пръстенът избледняваше от периферията към центъра си. **Заключение:** Болестта на Уилсън-Коновалов трябва да се подозира при всички случаи на чернодробна дисфункция, но нейното доказване много често е свързано със субективното откриване на пръстена на Кайзер-Флайшнер в роговицата. Предложеният метод за изследване с предносементно ОСТ е неинвазивен, безконтактен, лесно повторяем и може обективно да покаже наличие или липса на отлагания на мед в роговицата. ОСТ диагностиката би била полезна и при проследяване на пациентите след чернодробна трансплантация.

*Ключови думи:* ОСТ диагностика, болест на Уилсън, пръстен на Кайзер-Флайшнер

---

## IMPACT OF OCT DIAGNOSTICS IN WILSON-KONOVALOV DISEASE. CORRELATION BETWEEN OCULAR CHANGES AND SEVERITY OF THE DISEASE

*Chr. Vidinova<sup>1</sup>, M. Konakchieva<sup>2</sup>*

*<sup>1</sup>Department of Ophthalmology, Military Medical Academy – Sofia*

*<sup>2</sup>Department of Gastroenterology, Military Medical Academy – Sofia*

**Abstract.** Wilson disease is a genetically transmitted disease with severe hepatic, neurological and psychiatric findings. Purpose: The aim of our survey is to show a new method for objective evaluation of the Keiser-Fleisher Ring in the cornea in patients with Wilson-Konovalov disease. Material and method: In our prospective study 7 patients with Wilson disease and decreased levels of ceruloplasmine under 5.2 g/l were enrolled. They were divided into two groups – with initial finding of the disease – 3 patients and with developed clinical picture – 4 patients. Two patients were after successful liver transplantation. The Keiser-Fleisher ring has been evaluated biomicroscopically, with color photography and with anterior segment OCT (Rtvue, Optovue, 3D OCT 2000, Topcone). Results: In the first group of patients with initial stage of the disease on biomicroscopy a

slight yellow orange ring in the corneal periphery has been spotted in some of the cases. The AS OCT showed a well outlined hyper-reflective band on the level of the Descemet membrane corresponding to the cooper accumulation in the cornea. In the second group of patients with developed disease, this hyper reflective band was larger with more than 60 mc in comparison to the previous group. In patients after liver transplantation disappearance of the ring and cooper accumulation was observed. The ring vanished from the periphery to the center. Conclusion: Wilson disease is always suspected in cases of undiagnosed liver dysfunction. Its confirmation however, is in many cases subjective and connected with the detection of Keiser-Fleisher Ring. The proposed method with anterior segment OCT is noninvasive, repeatable and can objectively show the presence or absence of cooper depositions in the cornea. OCT diagnostics might be useful also in the follow up of these patients after liver transplantation.

**Key words:** OCT diagnostics, Wilson's disease, Keiser Fleisher ring

Болестта на Уилсън е генетично предавано заболяване, при което се наблюдава наследствен дефект при отделянето на медните йони от организма [1, 12]. Налице е патологично натрупване на мед в различни части на тялото – черен дроб, мозък, роговица. Клиничният израз на заболяването е свързан с появата на тежки чернодробни, неврологични, психични увреждания.

Заболяването е сравнително рядко – 1/35 000 новородени. В детска възраст до 12-ата година се проявява само като чернодробно заболяване, а след това се проявяват и неврологични, и невропсихиатрични отклонения [5].

Основният патогенетичен механизъм при болестта на Уилсън е свързан с факта, че при хомозиготните индивиди екскрецията на мед с жлъчката (основен път на екскреция на мед от организма) е силно намалена до липсваща [4]. Секрецията на церулоплазмин, основен транспортиращ серумен протеин за медта, също е силно намалена. Медните йони не се задържат в серума, а преминават към тъканите, към бъбреците и урината. Наблюдава се увеличена секреция на мед с урината, но въпреки това има и високо отлагане на медни йони в таргетните органи – черен дроб, базални стволони ядра, малък мозък, роговица и бъбреци [11]. Патоморфологичните промени в различните тъкани са различни. В черния дроб медта се натрупва в хепатоцитите предимно перипортално, като това последователно води до стеатозни промени, хроничен активен хепатит, фиброза и цироза. В ЦНС отлагането на медта води до тежки дегенеративни промени в базалните мозъчни ядра, малкия и главния мозък. Медта се отла-

га в десцеметовата мембрана на роговицата и в много по-малка степен в лещата [7]. Пръстенът на Кайзер-Флайшнер (KF), наречен така по името на немските офталмолози Bernhard Kayser (1902) и Bruno Fleischer (1903), които независимо един от друг го описват за първи път. Диагнозата на болестта на Уилсън се поставя на базата на поне два от следните признаци:

1. Наличие на пръстена на KF на биомикроскопия.
2. Наличие на типични чернодробни или неврологични симптоми.
3. Ниски нива на церулоплазмин.

Откриването на пръстена на KF е един от най-важните критерии за поставянето на диагнозата [3]. Липсата му не я отхвърля, но прави поставянето ѝ доста трудна задача дори за много опитни гастроентеролози. От друга страна, откриването на пръстена още в пресимптомната фаза на заболяването може да помогне много за ранната диагноза и своевременното лечение. Пръстенът се наблюдава на биомикроскоп като натрупване на зелено-жълтеникави депозити в периферната част на роговицата на ниво десцеметова мембрана [2, 6]. Отложенията са винаги двустранни и се виждат и в двете роговици. Появяват се най-напред в горната част на роговицата, впоследствие се появяват и в долната част и най-накрая се оформя цялостен пръстен в периферията на роговицата. В момента основният начин за отчитане наличието или липсата на пръстена на KF е чрез субективната оценка на опитен офталмолог на биомикроскопия [6]. Търсенето на метод, който обективно да отчита наличието или липсата на отложения на мед в роговицата, би било

много полезно за откриване на заболяването в ранните стадии, когато субективната преценка е доста трудна.

Целта на настоящото изследване е да представим нов начин за диагностика на пръстена на Кайзер-Флайшнер в роговицата, както и да направим обективна оценка на неговата изразеност с помощта на предносементно ОСТ при пациенти с болестта на Уилсън-Коновалов.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

В нашето проучване представяме 5-има пациенти с болестта на Уилсън-Коновалов, с доказано понижени нива на церулоплазмин в серума – под 5.2 g/l, и повишена екскреция на мед в урината – 1.4  $\mu\text{mol}/24 \text{ h}$ .

Пациентите бяха разделени на два типа – в начален стадий и с развита картина на болестта с чернодробни промени. Всички изследвани бяха на възраст под 35 години, като при всички наблюдавахме повишени нива на аминотрансферазите ГГТ и АФ. При 2 от пациентите с развита картина на чернодробно увреждане се установиха хипоалбуминемия, повишен билирубин и удължено протромбиново време.

Пръстенът на Кайзер-Флайшнер беше оценяван биомикроскопски, с цветна снимка на роговицата и с предносементна ОСТ (Rtvue, Optovue, 3D ОСТ 2000, Topcon).

Биомикроскопското изследване се правеше по стандартна методика с използване на тънък срез светлина. Снимките се правеха с помощта на камерата на апарата 3D ОСТ 2000 на TOPCONE.

Оптичната кохерентна томография е сравнително нов, модерен метод за образна диагностика на окото, който позволява да получим информация за изследваните тъкани, подобна на получаваната при хистологичните препарати. Получават се напречни срезове на изследваните структури, показващи на клетъчно ниво промените в разглежданите структури. Неслучайно методът е известен като „очен скенер“.

В научен план методът е много подобен на ехографията, но вместо ултразвук се използва сноп светлина с дължина на вълната

от 840 nm и се прилага физичният феномен нискочестотна интерферометрия при улавянето и обработката на сигнала. Оптичната кохерентна томография – ОСТ, служи за диагностика както на задния очен сегмент, на болестите на ретината и зрителния нерв, така и на предната част на окото – роговицата, като се използва предносементна ОСТ.

В нашето изследване пациентите бяха прегледани с помощта на две машини – 2 пациенти с AS-ОСТ Optovue Rtvue, 3 с AS ОСТ на TOPCONE. И в двата случая се използваше програмата за преден сегмент, като при Rtvue се добавяше една предносементна леща към апарата, а при апарата на TOPCONE се прибавяше една допълнителна приставка. Използвахме програмите CL line, Cornea map. Получените резултати от пациенти с болестта на Уилсън бяха сравнявани с изображенията от здрави контроли, които нямаха никакви роговични или чернодробни заболявания.

## РЕЗУЛТАТИ

Проследихме 3-ма мъже и 2 жени на възраст между 20 и 25 години, с чернодробни оплаквания, а при двама и с неврологични промени. От клиниколабораторните данни се установи количество на мед в кръвта между 31-121  $\mu\text{cg}/\text{dl}$ , а нивата на церулоплазмина в кръвта бяха в диапазона 0.41-1.8  $\mu\text{cg}/\text{dl}$ . При трима от пациентите беше доказана наследственост в семейството. Демографските и клиничните показатели са показани на табл. 1.

При пациентите с начална форма на заболяването на биомикроскопия и цветна снимка наблюдавахме леко забележим оранжево-жълтеникав пръстен в периферната част на роговицата. ОСТ изследването показва ясно изразена хиперрефлексивна линия на нивото на десцеметовата мембрана, с различен интензитет в различните отдели на роговицата (фиг. 1). С помощта на програмите за анализ можехме да измерим дебелината на този пръстен и да я следим във времето (фиг. 2).

В групата пациенти с развита картина на болестта на Уилсън-Коновалов наблюдавахме по-изразен оранжево-червен пръстен в периферията на роговицата на цветните снимки. На предносементната ОСТ се отчете силно

Таблица 1

Жена 18 год.	Хематологични оплаквания Повишени трансферази	Серумна мед 31,7 mcg/dl	Церулоплазмин 1.8 mcg/dl
Мъж 24 год.	Хематологични оплаквания Повишени трансферази	Серумна мед 131,7 mcg/dl	Церулоплазмин 0.41 mcg/dl
Жена 20 год.	Хематологични оплаквания Повишени трансферази	Серумна мед 111,7 mcg/dl	Церулоплазмин 0.31 mcg/dl
Мъж 21 год.	Хематологични оплаквания Повишени трансферази	Серумна мед 121,4 mcg/dl	Церулоплазмин 2.9 mcg/dl
Мъж 23 год.	Хематологични оплаквания Повишени трансферази	Серумна мед 4 17.53 mcg/dl	Церулоплазмин 1.29 mcg/dl

хиперрефлексивна ивица на нивото на десцеметовата мембрана със значително по-голяма дебелина от предишната група. Програмата за количествен анализ показва трайно увеличаване на изследваната ивица с повече от 60 тс в сравнение с първата група (фиг. 3).



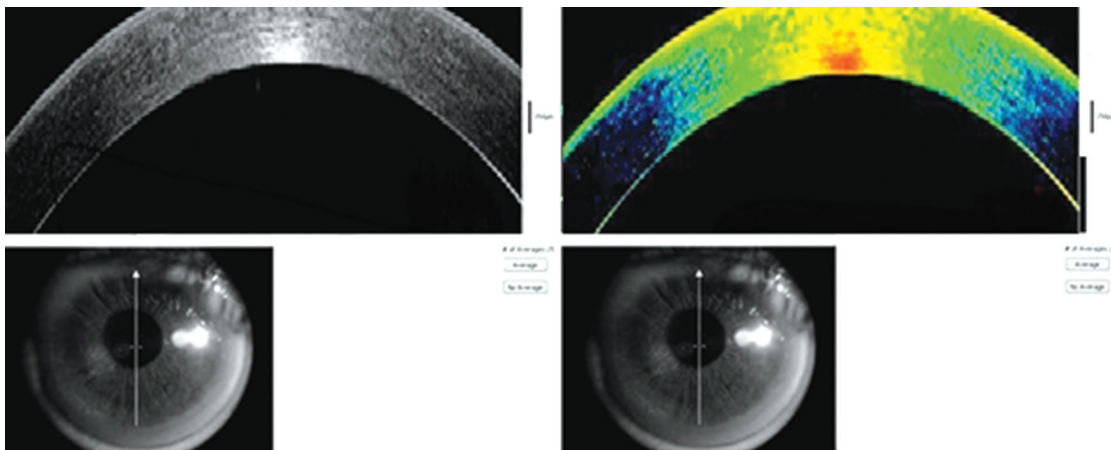
Фиг. 1. Пръстенът на Кайзер-Флайшнер при пациент с развита картина на болестта на Уилсън. Виждат се добре медните отлагания в периферната част на роговицата като жълто-кафеникав пръстен

Предносегментната ОСТ на роговиците на здрави контроли не показва наличието на хиперрефлексивни зони в роговицата на нивото на десцеметовата мембрана.

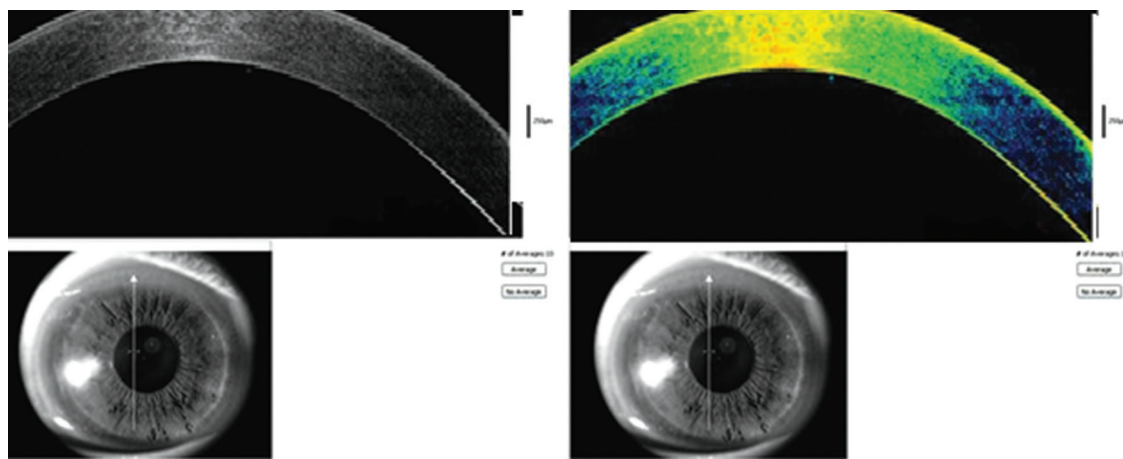
### ОБСЪЖДАНЕ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Болестта на Уилсън-Коновалов трябва да се подозира при всички неуточнени случаи на чернодробна дисфункция при пациенти под 35-годишна възраст. Нейното доказване много често разчита на откриването на пръстена на Кайзер-Флайшнер в роговицата. Често пъти обаче биомикроскопската преценка е доста трудна и рядко зависи от опита на изследващия офталмолог.

ОСТ диагностиката е нов модерен, безконтактен метод за изследване, който ни позволява да получим информация за структурите, подобна на тази от микроскопски препарат. Изследването на роговицата с



Фиг. 2. ОСТ изследване на пациент с начални промени на болестта на Уилсън, вижда се хиперрефлексивна ивица в зоната на десцеметовата мембрана в периферията



Фиг. 3. ОСТ изследване на пациент с развита болест на Уилсън. Хиперрефлексивната ивица е доста по-изразена както по площ, така и по дебелина и отговаря на отлагането на мед в десцетовата мембрана

предносементна ОСТ е рутинна практика при подготовка на пациенти за корнеална хирургия [8].

При пациенти с болестта на Уилсън се обективизира хиперрефлексивна линия на нивото на десцетовата мембрана, която напълно отговаря на цветните снимки на роговицата, с наличен пръстен на Кайзер-Флайшнер. Това напълно корелира с описаните и от други автори случаи [9, 10] на наличие на хиперрефлексивни зони в роговицата при отлагане на мед в нея. Такива сенки се получават обикновено след тежки травматични увреждания и не са характерни за хора, непретърпели очни травми. При изследваните от нас здрави контроли не се откри такава ивица в роговицата при нито един пациент. Методът позволява да се измери дебелината на този пръстен и това да се следи във времето и при лечение на заболяването, без да се разчита на субективната оценка на офталмолога. Такова изследване би било полезно във всички неизяснени чернодробни случаи при млади хора, когато търсим и най-малките отлагания на мед в десцетовата мембрана, които все още не биха били различими на биомикроскоп.

Методът е неинвазивен, безконтактен, лесно повторяем и точен и обективно може да покаже наличието или липсата на отлагания на мед в роговицата и затова би бил чудесен начин за ранна диагностика на болестта на Уилсън.

## КНИГОПИС

1. Behari M, Pardasani V. Genetics of Wilson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 2010;16:639-44.
2. European Association for Study of Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. *J Hepatol*, 2012;56:671-85.
3. Harry J, Tripathi R. Kayser-Fleischer ring. A pathological study. *Br J Ophthalmol*, 1970;54:794-800.
4. Sternlieb I. Perspectives on Wilson's disease. *Hepatology*, 1990;12:1234-9.
5. Bandmann O, Weiss KH, Kaler SG. Wilson's disease and other neurological copper disorders. *Lancet Neurol*, 2015;14:103-13.
6. Liu M, Cohen EJ, Brewer GJ, Laibson PR. Kayser-Fleischer ring as the presenting sign of wilson disease. *Am J Ophthalmol*, 2002;133:832-4.
7. Sullivan CA, Chopdar A, Shun-Shin GA. Dense Kayser-Fleischerring in asymptomatic Wilson's disease (hepatolenticular degeneration) *Br J Ophthalmol*, 2002;86:114.
8. Tauber J, Steinert RF. Pseudo-Kayser-Fleischer ring of the cornea associated with non-Wilsonian liver disease. A case report and literature review. *Cornea*, 1993;12:74-7.
9. Innes JR, Strachan IM, Triger DR. Unilateral Kayser-Fleischer ring. *Br J Ophthalmol*, 1986;70:469-70.
10. Suvarna JC. Kayser-Fleischer ring. *J Postgrad Med*, 2008;54:238-40.
11. IzattJA, HeeMR, SwansonEAetal. Micrometer-scale resolution imaging of the anterior eyein vivo with optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol*, 1994;112:1584-9.
12. Ramos JL, Li Y, Huang D. Clinical and research applications of anterior segment optical coherence tomography – a review. *Clin Exp Ophthalmol*, 2009;37:81-9.