ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова» Минздрав России

Кафедра неврологии имени академика С.Н. Давиденкова

Диагноз: Гепатоцеребральная дегенерация (болезнь Вильсона-Коновалова). Ригидно-дрожательная форма.

СПб 2014

Жалобы: слабость и скованность движений в обеих ногах, плохой сон (поверхностный), затруднения в правой руке при выполнении «тонких, целенаправленных» движений, дискоординацию движений.

Анамнез заболевания: считает себя больным с 2010 года, когда появились жалобы на тяжесть в правых конечностях, дискоординацию движений, плохой сон. Госпитализирован в стационар, где был поставлен диагноз ГЦД (болезнь Вильсона-Коновалова), ригидно-дрожательная форма. Проведено лечение: купренил 1 т. 3р. в день. Повторная госпитализация в 2012. Состояние больного ухудшилось с декабря 2013, когда появилась слабость и скованность движение в левой ноге. Обратился к врачу поликлиники и 11.03. 14 был госпитализирован в неврологическое отделение СЗГМУ им. Мечникова.

Анамнез жизни (anamneses vitae):

Краткие биографические данные:

Больной родился 13.08. 1986 г, в Пермской области. Рос и развивался согласно возрасту и полу. Получил высшее образование.

Семейно-половой анамнез:

Холост, детей нет.

Бытовой анамнез:

Проживает в однокомнатной квартире в количестве 2-х человек, материально обеспечен. Санитарно-гигиенические условия соответствуют норме.

Питание:

Нерегулярное, пища разнообразна и калорийна.

Вредные привычки:

Со слов пациента не курит, алкоголь и наркотики не употребляет.

Перенесенные ранее заболевания:

В детстве: ОРВИ, ветряная оспа. Сколиоз позвоночника.

В 2005 г. был госпитализирован в стационар по поводу высокого артериального давления (до 150/100), где был поставлен диагноз портальной гипертензии. На фоне проведённого лечения состояние улучшилось, артериальное давление нормализовалось. Был выписан с рекомендациями по приёму гипотензивных препаратов. На фоне нормализации артериального давления самостоятельно прекратил приём гипотензивных препаратов. Повышение артериального давления больше не отмечал.

Аллергический анамнез:

Аллергических реакций не выявлено.

Наследственность:

Не отягощена.

Данные физического исследования

Общий осмотр (inspection):

Общее состояние:

Удовлетворительное.

Сознание:

Ясное. В контакт вступает легко.

Положение больного:

Активное.

Телосложение:

Нормостеник, нормального питания. Рост 180см, вес 82 кг.

Температура тела: 36,60С

Выражение лица: маскообразное.

Кожные покровы:

Цвет лица бледный. Участков высыпаний, гиперпигментации, депигментации нет. Кожа бледной окраски, нормальной влажности. Видимые слизистые в норме, бледные. Язык влажный, не обложен налетом. Волосы и ногти не изменены.

Подкожно-жировая клетчатка:

Однородной консистенции, отеков и пастозности нет. Подкожно-жировой слой развит умеренно, равномерно.

Лимфатические узлы:

При осмотре лимфатические узлы не визуализируются, при пальпации определяются подчелюстные лимфатические узлы, одинаково выраженные с обеих сторон, размером с горошину, мягкоэластической консистенции, подвижные, безболезненные, не спаянные друг с другом и окружающими тканями. Прилегающие к лимфатическим узлам кожные покровы и подкожная клетчатка не изменены. Шейные, надключичные, подмышечные, локтевые, бедренные, и подколенные лимфатические узлы не пальпируются.

Мышцы:

Мышцы безболезненные, отмечается гипертонус (движение в ногах в ограниченном объеме).

Кости и суставы:

Целостность костей не нарушена, поверхность их гладкая, болезненность при пальпации и поколачивании отсутствует. Суставы внешне не изменены. Конфигурация позвоночника неправильная (сколиоз). Движения в суставах и позвоночнике сохранены.

При осмотре глаз по краю радужной оболочки - желто-бурое кольцо.

Система органов дыхания.

Жалобы

Нет.

Осмотр

Грудная клетка: правильной формы, симметричная. Ключица и лопатки - на одном уровне, над- и подключичные ямки умеренно выражены, одинаковы с обеих сторон. Форма грудной клетки соответствует нормостеническому типу телосложения. В акте дыхания вспомогательная мускулатура не участвует. Ход ребер обычный, межреберные промежутки не расширены (1,5-2 см). ЧДД составляет 18 в мин., дыхательные движения ритмичные, средней глубины, обе половины грудной клетки равномерно участвуют в акте дыхания. Соотношение продолжительности фаз вдоха и выдоха не нарушено.

Дыхание: Тип дыхания - брюшной. Дыхание ритмичное. Обе половины грудной клетки равномерно участвуют в акте дыхания. Вспомогательная мускулатура в акте дыхания не участвует. Частота дыхания - 18/мин.

Пальпация

Грудная клетка при сдавлении упругая, податливая. При пальпации целостность ребер не нарушена, поверхность их гладкая. Болезненность при ощупывании ребер, межреберных промежутков и грудных мышц не выявляется. Проведение голосового дрожания симметрично с обеих сторон.

Перкуссия легких

При сравнительной перкуссии: легких выслушивается симметричный легочный звук. Проведение звука по всей поверхности грудной клетки не нарушенно.

При топографической перкуссии: Ширина полей Кренига справа и слева составляет приблизительно 6 см.

Таблица 1

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Верхняя граница легких: | справа | слева |
| высота стояния верхушек спереди | 3см | 3см |
| высота стояния верхушек сзади | На уровне остистого отростка VIII шейного позвонка |  |
| Нижняя граница легких: | справа | слева |
| по окологрудинной линии | 5 ребро | - |
| по среднеключичной линии | 6 ребро | - |
| по передней подмышечной линии | 7 ребро | 7 ребро |
| по средней подмышечной линии | 8 ребро | 8 ребро |
| по задней подмышечной линии | 9 ребро | 9 ребро |
| по лопаточной линии | 10 межр. | 10 межр. |
| по околопозвоночной линии | 11 гр. позв. | 11 гр. позв. |
|  |  |  |

Аускультация

Дыхание везикулярное, побочные дыхательные шумы не выслушиваются.

Бронхофония:

Над симметричными участками грудной клетки одинакова с обеих сторон.

Система органов кровообращения.

Жалобы: Жалоб нет.

Осмотр

Осмотр шеи: Пульсация сонных артерий в норме. Внешне вены в норме.

Осмотр области сердца: Отклонений от нормы не наблюдается. Сердечный толчок, выпячивания в прекордиальной области, ретростернальная и эпигастральная пульсации визуально не определяются.

Пальпация

Верхушечный толчок: Располагается в 5 межреберье, кнутри от левой срединно-ключичной линии на 2 см и совпадает по времени с пульсом на лучевой артерии.

Сердечный толчок: в прекордиальной области не определяется. Пульсация височных артерий и дистальных артерий нижних конечностей сохранена с обеих сторон.

Дрожание в области сердца: не пальпируется.

Пальпаторно болезненность в перикардиальной области не отмечается.

При пальпации лучевых артерий пульс удовлетворительного наполнения, одинаковый на обеих руках, синхронный, равномерный, ритмичный, частотой 78 уд. в мин, нормального напряжения, сосудистая стенка вне пульсовой волны не прощупывается.

Перкуссия

Относительная тупость сердца:

Таблица 2. Граница относительной тупости сердца

|  |  |
| --- | --- |
| граница | Местонахождение |
| правая | на 0,5 см кнаружи от правого края грудины в 4 межреберье |
| верхняя | в 3-м межреберье по l.parasternalis |
| левая | на 1,5 см кнаружи от среднеключичной линии в 5 межреберье |
|  |  |

Аускультация

Тоны: тоны сердца ясные, ритмичные во всех точках аускультации.

Шумы: Шумов не выслушивается. Шум трения перикарда отсутствует.

Система органов пищеварения

Желудочно-кишечный тракт

Жалобы

Жалобы на болезненность в области правого подреберья. Расстройства пищеварения 1раз в месяц в виде тошноты, тяжести в эпигастральной области, нарушения стула.

Осмотр

Полость рта: запах изо рта отсутствует. При осмотре полости рта слизистая оболочка внутренних поверхностей губ, щёк, мягкого и твёрдого нёба розовой окраски; высыпания, изъязвления отсутствуют. Дёсны без наложений, не кровоточат. Язык нормальной величины и формы, розовой окраски, влажный. Нитевидные и грибовидные сосочки языка выражены достаточно хорошо. Зубы не разрушены, без налета.

Миндалины не выступают из-за небных дужек, однородные, с чистой поверхностью. Акт глотания не нарушен. Голос не изменен, соответствует полу.

Живот: При осмотре живот округлой формы, симметричный, втянутый. Участвует в акте дыхания. Видимой перистальтики желудочно-кишечного тракта не отмечается.

Видимого расширения вен передней брюшной стенки нет. Пульсация в околопупочной области не визуализируется. Видимых грыжевых выпячиваний по ходу средней линии живота, в пупочной и паховой области при глубоком дыхании и натуживании не обнаруживается. Диастаза прямых мышц живота нет.

Перкуссия

Асцита нет. Свободного газа в брюшной полости нет.

Система органов мочеотделения

Жалобы отсутствует

Осмотр

Поясничная область: при осмотре не изменена.

Перкуссия

Поколачивание по поясничной области безболезненно.

Пальпация

Почки: в положении лежа на спине и стоя не пальпируется.

Мочевой пузырь пальпаторно не выявляется, пальпация в проекции мочевого пузыря безболезненна.

Неврологическое и психическое состояние

Функции черепных нервов:

I пара. Восприятие запаха не нарушено, больной различает все виды ароматических запахов одинаково правым и левым носовым ходом, D=S.

II пара. Острота зрения правого и левого глаза 1,0. Цветоощущение не нарушено, нормальные границы полей зрения.

III, IV, VI пары. Форма зрачков правильная - округлая. Диаметр зрачка 3 мм. Разница в величине зрачков не отмечается. Размер глазных щелей справа и слева одинаковый. Зрачки живо реагируют на свет и аккомодацию. Симптом Арджилл - Робертсона отрицательный. Конвергенция сохранена. Косоглазие не выявлено. Движения глазных яблок осуществляются в полном объеме. Диплопии не выявляется, умеренный экзофтальм. Синдром Бернара - Горнера отрицательный.

V пара. В области лица болевых и других ощущений (онемение, ползание мурашек) не испытывает. Точки выхода ветвей тройничного нерва безболезненны. При открывании рта смещения нижней челюсти не происходит. Тонус височных и жевательных мышц в норме. Корнеальный, конъюнктивальный, надбровный, нижнечелюстной рефлексы в норме.

VII пара. В покое лицо симметрично. Мимические движения: наморщивание лба, нахмуривание бровей, показ зубов, зажмуривание глаз осуществляется в полном объеме, сила мышц в норме. Глаза мигают синхронно, но замедленно. Вкусовая чувствительность передних 2/3 языка не нарушена. Надбровный рефлекс сохранён.

VIII пара. Снижение слуха, повышение восприятия звуков, звона, шума в ушах, слуховых галлюцинаций у пациента не наблюдаются. Проба Ринне положительная, прием Вебера вызывает ощущение звучание на середине темени и одинаково в обоих ушах. Отмечает редкие приступы несистемного головокружения; умеренно выраженный горизонтальный нистагм, лёгкое пошатывание в позе Ромберга.

IX,X - пары. Глотание - сохранено. Фонация - сохранена. Артикуляция - сохранена. Бульбарный синдром - парез мягкого неба (справа, слева) отсутствует, снижение глоточного рефлекса (справа, слева)отсутствует. Псевдобульбарный синдром - парез мягкого неба с 2-х сторон - нет, повышение глоточных рефлексов - нет, рефлексы орального автоматизма (дистанс-оральный, ладонно-подбородочный, назо-лабиальный, хоботковый), насильственный смех или плач не выявляются. Нарушение вкуса на задней 1/3 языка (справа, слева), сухости во рту нет.

XI пара. Голова не отклонена. Поворот головы вправо или влево сохранён, поднимание плеч не затруднено; тонус грудино-ключично-сосцевидной и трапециевидной мышц в норме. Голова не отклонена назад.

XII пара. Высунутый язык по средней линии, не атрофичен, без фибриллярных подергиваний и тремора.

Двигательные функции.

Походка не изменена.

Активные движения: в руках сохранены на фоне гипертонуса нижних конечностей, преимущественно правой. В ногах движения осуществляются в ограниченном объеме на фоне гипертонуса по пластическому типу D>S. Физиологические синкинезии сохранены, патологические - отсутствуют.

Атрофии мышц верхних и нижних конечностей не наблюдается.

Пассивные движение в руках сохранены, в ногах незначительно затруднены (отмечается небольшое сопротивление прилагаемой силе). Тонус мышц нижних конечностей повышен.

Координация движений: пальце-носовая, указательная и пяточно-коленная пробы в норме, незначительное пошатывание в позе Ромберга.

Выражение маскообразное. Дизартрии не выявляется.

Рефлексы.

Сухожильные рефлексы: с сухожилия двуглавой и трехглавой мышц вызываются, коленные и ахилловы более выражены слева, чем справа. Кожные рефлексы: брюшные, подошвенные сохранены. Патологические рефлексы: Бабинского, Гордона, Шефера, Бехтерева, Менделя-Бехтерева, Россолимо, Жуковского отрицательные. Симптом Оппенгейма слева положителен. Симптомы орального автоматизма (сосательный, хоботковый, ладонно-подбородочный) отсутствуют.

Чувствительные функции.

Симптомы натяжения Лассега, Вассермана, Мацкевича отрицательные. Сохранены: чувствительность (болевая, температурная, тактильная, вибрационная, мышечно-суставная) и двумерно - пространтвенное чувство, дискриминация, стереогноз, чувство локализации.

Менингеальные симптомы.

Ригидность затылочных мышц, симптом Кернига, Брудзинского (верхний, средний, нижний), Данцега, Менделя отрицательны.

Вегетативно-трофические функции.

Дермографизм местный (на месте раздражения кожи возникает красная полоса). Не отмечает повышенного салоотделения и потоотделения. Пиломоторный рефлекс повышен, реакция вызывается с ограниченного участка раздражения кожи. Глазосердечный рефлекс (Даньини - Ашнера): при надавливании на глазные яблоки сердечные сокращения замедляются на 13 в минуту. Болезненности солнечного сплетения и шейных симпатических узлов не наблюдаются. Пролежней нет.

Функции тазовых органов.

Функциональные отправления в норме. Недержание и учащенных позывов не наблюдаются.

Высшие корковые функции.

Исследование импрессивной речи. Смысл слов понимает, называемые предметы показывает правильно. Умышленно извращенные слова улавливает с некоторой задержкой. Понимает смысл целых фраз. Понимание и выполнение простых и сложных инструкций. Понимает пословицы, смысловые отношение, рассказы.

Исследование экспрессивной речи: спонтанная речь не нарушена, больной подробно рассказывает о своем заболевании, работе и семье. Показываемые предметы, действие врача называет без подсказки.

Письменная речь сохранена.

Чтение: расстройство чтения не выявлено. Прочитанное понимает и пересказывает.

Счет: способность производить арифметические действия не нарушена.

Целенаправленные действия и, составляющие его, элементарные движения не нарушены.

Праксия: выполнение повседневных действий, действия с реальными предметами, с воображаемыми предметами, выполнение жестов, подражание действиям исследующего не изменены. Самостоятельное конструирование из спичек треугольника, четырёхугольника, умение складывать в одно целое разрезанные на части квадрат, рисунок сохранены.

Зрительная, обонятельная, вкусовая, слуховая агнозии не выявляются.

Психические функции.

Сознание пациента ясное. Ориентируется в отношении самого себя и окружающих; правильно называет место пребывания и время.

Поведение при обследовании: адекватен в отношении к своему заболеванию. Несколько беспокоен. Не раздражителен, быстро утомляется. Бредовых, навязчивых явлений не наблюдается.

Мышление не нарушено, но замедленное. Засыпает плохо, часто пробуждается.

План обследования

· КАК

· Б/х крови

· КАМ

· ЭКГ

· Коагулограмма

· осмотр с помощью щелевой лампы (зелёное кольцо Кайзера-Флейшера на роговице у лимба)

· определение уровня церулоплазмина (типично снижение менее 1 мкмоль\л)

· определение уровня меди в сыворотке крови (снижение менее 9,4 мкмоль\л)

· определение меди в суточной моче (повышение более 1,6 мкмоль или 50 мкг в сутки)

Данные лабораторных, инструментальных методов исследования

Общий анализ крови 27.02.14 г

Эритроциты 5,02\* 109 на литр

Гемоглобин 152 г/л

Лейкоциты 4,7\* 109 на литр

Тромбоциты 196\* 109 на литр

Нейтрофилы 44,3 %

Палочкоядерные 0

Сегментоядерные 47

Моноциты 8

Лимфоциты 45 (47,2%)

СОЭ 2 мм/час.

Общий анализ мочи 27.02.14 г

Цвет светло- желтый

Реакция кислая 6,0

Удельный вес- 1025

Прозрачность: прозрачная

Белок - нет

Лейкоциты и эритроциты не обнаружены

Слизь: нет

Биохимический анализ крови 12.03.14 г

Общий белок 70 г/л

Мочевина 4,3 ммоль/л

Креатинин 85 мкмоль/л

Мочевая кислота 394 мкмоль/л

АЛТ 44 Е/л

Амилаза 49 Е/л

Билирубин общий 8 Мкмоль/л

Церулоплазмин 243 мг/л

Медь, не связанная с белком - 4,7 мкмоль/л

Калий 4,5 ммоль/л

Натрий 140 ммоль/л

Магний 0,87 ммоль/л

Железо 24,1 мкмоль/л

Коагулограмма 12.03.14 г

Индекс АГТВ 1,1

Протромбиновый индекс 97 %

Тромбиновое время 94 %

Концентрация фибриногена 2,2 г/л

Фибринолитическая активность 15%

Ретракция кровяного сгустка 56%

Растворимые фибриновые мономерные комплексы 3 г/л

Электрофорез белков сыворотки крови 12.03.14 г:

Альбумины 57,73%

Альфа1 4,8%

Альфа3 8,85%

Ветта 11,82%

Гамма 16,80%

А/Г 1,37%

Консультация окулиста 12.04.06 г

Глазное дно: диск зрительного нерва нормальной окраски. Границы ясные. Артериолы узковаты. Вены в норме. Сетчатка прозрачная. Кольца Кайзера - Флейшера.

Синдромальный диагноз

Поражение эстрапирамидной системы (дрожательно-ригидный синдром), так как:

Одновременное развитие ригидности нижних конечностей

и дрожания верхних, которое усиливается после незначительных нагрузок, замедленность движений, их соотношение варьирует, дрожание ↑ при целенаправленных движениях.

трудно вызываются физиологические рефлексы;

Синдром поражения предверно - улиткового нерва, так как:

умеренно выраженный горизонтальный нистагм, лёгкое пошатывание в позе Ромберга

Синдром вегетативной дисфункции: усиление потоотделения, расстройство функции пиломоторов, шелушение кожи, повышение сальности, снижение звучности голоса.

Топический диагноз

Дрожательно-ригидный синдром обусловлен утратой нейронов черного вещества, которые в норме оказывают тормозящее действие на импульсы полосатого тела, а те в свою очередь ингибируют бледный шар, следовательно эфферентно-паллидарные импульсы не тормозятся.

Двустороннее поражение центральных двигательных нейронов предверно-улиткового нетва. Двусторонее поражение нейронов ядер Дейтерса и Швальбе обуславливают горизонтальный нистагм умеренной выраженности.

Легкое пошатывание в позе Ромберга является проявлением атаксии, обусловлено двусторонним поражением полушарий мозжечка.

Клинический диагноз и его обоснование

Гепатолентикулярнпая дегенерация дрожательно-ригидная форма

На основании анамнеза заболевания больной:

считает себя больным с 2010 года, когда появились жалобы на тяжесть в правых конечностях, дискоординацию движений, плохой сон. Госпитализирован в стационар, где был поставлен диагноз ГЦД (болезнь Вильсона-Коновалова), ригидно - дрожательная форма. Проведено лечение: купренил 1 т. 3р. в день. Повторная госпитализация в 2012. Состояние больного ухудшилось с декабря 2013, когда появилась слабость и скованность движение в левой ноге. Обратился к врачу поликлиники и 11.03. 14 был госпитализирован в неврологическое отделение СЗГМУ им. Мечнпкова.

На основании жалоб:

слабость и скованность движений в обеих ногах, плохой сон (поверхностный), затруднения в правой руке при выполнении «тонких, целенаправленных» движений, дискоординацию движений.

На основании данных неврологического статуса: ригидность и гипертонус мышц, горизонтальный нистагм, несистемные головокружения, дрожание рук,повышающееся при целенаправленных движениях, наличие роговичного кольца Кайзера - Флейшера.

На основании экстраневральных симптомов: болезненность в области печени.

На основании лабораторно-инструментальных данных:

Также, учитывая возраст больного (раннее начало), можно выставить клинический диагноз: гепатолентикулярная дегенерация (гепатоцеребральная дистрофия, болезнь Вильсона - Коновалова), дрожательно - ригидная форма.

Дифференциальный диагноз

Дрожательно-ригидную форму гепатолентикулярной дегенерации необходимо дифференцировать от торсионной дистонии, болезни Галлервордена-Шпатца, последствий энцефалита.

Гепатоцеребральная дистрофия. Дрожательно-ригидная форма. Аутосомно-рецессивный тип наследования. Заболевание обычно развивается в 15-25 лет. При этом заболевании страдает печень и полосатое тело, а также почки, селезенка, роговица, радужная оболочка, хрусталик глаза. В начальных стадиях может быть преходящая лихорадка, незначительная желтушность, а в дальнейшем - увеличение размеров печени, переходящее в сморщивание печени. Параллельно развивается асцит, кровавая рвота и другие признаки портальной недостаточности. Нередко имеется выраженный геморрагический сидром.

Происходит накопление меди в органах и тканях. При биохимических исследованиях в моче - повышенное количество меди, в сыворотке крови - уменьшение церулоплазмина и меди.

Основной синдром - мышечная ригидность, дрожание, дисфагия, дизартрия, изменение радужной оболочки (желтовато-коричневая пигментация по краю роговицы - кольцо Кайзера - Флейшера). Характерно бурая пигментация кожи.

Деформирующая мышечная дистония. Заболевание наблюдается как в детском возрасте, так и взрослых. Этиология точно не установлена. Нередко встречаются случаи передачи по наследству по аутосомно-доминантному, так и по аутосомно-рецессивному типу (семейные случаи). Возникновение заболевания связывают с поражением подкорковых образований - хвостатого ядра, скорлупы, зрительного бугра, черного вещества, зубчатых ядер. Заболевание медленно прогрессирует в своем развитии.

Основной синдром - распространенные гиперкинезы, вращательные движение, захватывающие мышц туловища, шеи, конечностей - все тело принимает неестественную вычурную позу (торсионная дистония). В покое уменьшается. Гиперкинезы могут иметь и более локальный характер (медленные атетозные движения), синдром спастической кривошеи.

Болезнь Галлервордена-Шпатца. Аутосомно-рецессивный тип наследования. Основные симптомы: экстрапирамидная ригидность, акинезия, дементность. Патоморфологический признак болезни - накопление в бледном шаре и черной субстанции пигмента, содержащего железо. Начало заболевания - с первого десятилетия жизни.

Гепатолентикулярная дегенерация

Определение

Гепатолентикулярная дегенерация (ГЛД) = болезнь Вильсона--оновалова = гепато-церебральная дистрофия

ГЛД - тяжелое наследственное прогрессирующее заболевание, характеризующееся сочетанным поражением внутренних органов и головного мозга, в первую очередь печени и подкорковых узлов, в частности чечевицеобразного ядра

Распространенность 2-3 на 100 000 населения

Частота гетерозиготного носительства 1:100

История

- C. Westphal и A. Strumpell впервые описали заболевание "псевдосклероз" (болезнь

Вестфаля-Штрюмпеля)

-1903 - B. Kayser и B. Fleischer описали отложение пигмента в роговице

- S.A.K. Wilson описал новое заболевание: поражение печени и мозга с началом в молодом возрасте и дальнейшим прогрессированием

- H.C. Hall объединил прогрессирующую лентикулярную дегенерацию Уильсона и псевдосклероз Вестфаля-Штрюмпеля

- J.N. Cumings и 1952 - I.H. Scheinberg & D.Gitlin, а также A.G. Bearn и F.Kunkel выявили дефицит медь-содержащего белка церулоплазмина в плазме крови больных, а также отложение меди в печени, почках и мозговой ткани

- J.M. Walshe синтезировал D-пеницилламин

,1960 - Коновалов Н.В. Создал классификацию болезни, а также показал, что патологические изменения в мозге не ограничиваются чечевицеобразным ядром, а носят диффузный характер ("гепатоцеребральная дистрофия")

Генетика

Моногенное заболевание с АР передачей

Кровно-родственные браки в семьях с ГЛД составляют 25-46,7%

- был картирован ген на длинном плече 13 хромосомы

- ген ГЛД был идентифицирован в США и Канаде. Ген ATP7B кодирует синтез медьтранспортирующей АТФазы Р-типа

У 50% семей в РФ выявлена одна и та же мутация в 14-м экзоне (гистидин → глутамин)

Патогенез

Механизмы

Нарушение выведения меди из печени (дефект медьтранспортирующей АТФазы).

Депонирование в гепатоцитах - "вильсоновский" гепатит (гепатоз) → атрофический нодулярный цирроз печени в результате окисления липидов клеточных мембран и ↑ свободнорадикальных процессов

Вторично обусловленное ↓ скорости включения меди в церулоплазмин

Основные этапы патогенезастадия

Заполнение "медных депо" в печени (бессимптомное)

Поступление избытка меди в кровь - ↑ содержания "прямой" меди, которая соединяется рыхлой связью с альбуминами и аминокислотамистадия

Выход меди из печени в кровь - висцеральные проявления:

Гемолитическая анемия и гемолитические кризы (IIa стадия) - токсическое действие избытка меди на мембраны эритроцитов.

Печеночная недостаточность (IIb стадия) - дистрофические изменения гепатоцитовстадия

Отложение меди в других органах и тканях (головной мозг, роговица) - патологические изменения в подкорковых узлах и роговичное кольцо Кайзера-Флейшерастадия

Развитие неврологической симптоматики (эндогенная интоксикация медью).

Морфологические изменения во внутренних органах и НС, прогрессирование болезни и летальный исход (печеночная кома)

Патоморфология

Патология внутренних органов: нодулярный, чаще крупноузловой цирроз печени с ↓ её размера (атрфоический склероз)

Патология ГМ: прогрессирующие изменения подкорковых ганглиев (чечевицеобразных ядер, хвостатого ядра), зубчатых ядер, коры мозжечка, субталамичекого ядра, коры больших полушарий. Макроскопически - сморщивание мозгового вещества и образование полостей.

Микроскопически - изменения глиальных клеток (глии Альцгеймера 1 и 2 типов):

тип - резкое ↑ всей клетки и большое ядро, богатое хроматином

тип - почти полное отсутствие цитоплазмы и гигантское ядро, очень бедное хроматином ("полое" ядро)

Атония мелких сосудов и капилляров мозга - стазы, мелкие кровоизлияния и периваскулярный отек, ишемия и аноксия нервных клеток → гибель нервной ткани

Классификация

Формы ГЛД по Н.В. Коновалову, 1960:

Брюшная (преневральная стадия) - манифестация в возрасте 5-17 лет

Аритмогиперкинетическая (ранняя)

Дрожательно-ригидная

Дрожательная

Экстрапирамидно-корковая

Клиника

Аритмогиперкинетическая форма

Начало в возрасте 7-15 лет

Аритмические гиперкинезы, чаще торсионно-дистонического характера, нередко сопровождающиеся болями, охватывают различные мышечные группы конечностей и туловища

Дизартрия и дисфагия

Тяжелая форма, быстро нарастает мышечная ригидность, анкилозы суставов ↓ интеллекта, психические расстройства и висцеральные расстройства

Без лечения летальный исход через 2-3 года

Дрожательно-ригидная форма

Начало в возрасте 15-25 лет

Более доброкачественное течение

Одновременное развитие ригидности и дрожания, их соотношение варьирует, дрожание

↑ при целенаправленных движениях

Часто дисфагия и дизартрия

Психические нарушения

Висцеральные проявления

Без лечения прогрессирует в течение 5-6 лет и заканчивается летальным исходом

Дрожательная форма (форма Вестфаля)

Наиболее доброкачественная (10-15 лет и более)

Более позднее начало (20-25 лет)

Дрожание крупноамплитудное с резко выраженным интенционным компонентом ("трепетание крыльев птицы")

Мышечный тонус N или ↓, по мере прогрессирования заболевания дрожание ↑

Интеллект длительное время остается относительно сохранным

Изменения психики с аффективными расстройствами

Висцеральные проявления при этой форме клинически наименее выражены.

Экстрапирамидно-корковая форма

Может развиваться по мере естественного течения болезни или под действием внешних

факторов (ЧМТ)

Пирамидные парезы

Эпилептиформные припадки (чаще парциального характера)

Психические нарушения

Очаги размягчения в коре больших полушарий

Поражение печени при ГЛД

Острый "вильсоновский" гепатит

Латентная стадия

Нодулярный постнекротический атрофический цирроз печени

Молниеносное течение

Острая печеночная недостаточность

Острый внутрисосудистый гемолиз

Желтуха смешанного гемолитико-паренхиматозного типа

Небольшое увеличение трансаминаз (не более 300-400 ЕД\л)

Резкое увеличение уровня билирубина (до 35-70 мг/дл)

Низкий уровень церулоплазмина

Высокая гиперкупрурия и ↑ содержания меди в крови в результате острого некроза гепатоцитов

содержания HGB в крови (до 5-7 г/дл)

Вторичная неспецифическая гепатогенная интоксикация

Высокая лихорадка

Желтуха

Нарушение сознания до сопора и комы

Диагностика

Кольца Кайзера-Флейшера

Исследование показателей медно-белкового обмена

Концентрация церулоплазмина в сыворотке ↓ (нижняя граница N = 20 мг/дл или 1,3 ммоль/л)

Концентрация свободной меди в крови и суточной моче ↑ (более 80 мкг/сут или 1,25 ммоль/сут)

Пункционная биопсия печени (гистологическое и гистохимическое исследование биоптата)

Определение концентрации меди в печени - 250 мкг/г сухого веса (в N менее 50 мкг/г сухого веса)

Исследование синтеза церулоплазмина с помощью радиоактивной меди (per os или в/в)

КТ/МРТ головного мозга

Атрофия больших полушарий, мозжечка, подкорковых структур

Расширение субарахноидальных пространств и желудочковой системы

Очаги плотности (при КТ) или усиления сигнала (на T2) в области лентикулярных ядер и таламусов

. ДНК-диагностика (прямая и косвенная)

Дифференциальный диагноз

Аритмо-гиперкинетическая и дрожательно-ригидная формы, торсионная дистония, ювенильный паркинсонизм, синдром Галлервордена-Шпатца, последствия энцефалита, рассеянный склероз

Брюшная форма - гепатиты, гепатозы, цирроз печени

Лечение. Патогенетическое лечение

D-пеницилламин (купренил, артамин, металлкаптоза), тиоловое соединение, содержащее сульфгидрильные группы, которые образуют комплексы с тяжелыми металлами (в том числе с медью); в таб. и капс. 0,25 или 0,15.

Схема лечения:

,25 г ежедневно или ч/д в течение 1-2 недель с постепенным ↑ дозы на 1 таб (0,25 г)

в неделю, до достижения терапевтической дозы 1-1,5 г/день (4-6 таб по 0,25 г)

Внутрь за 30 мин до еды или через 2 ч после еды

Улучшение отмечается в 95% случаев (дрожательная и дрожательно-ригидная формы) в первые 2 месяца может быть ухудшение симптоматики (↑ гиперкинезов и т.д.). Этого не стоит бояться, надо объяснить пациенту, что так бывает.

Побочные явления: кожная сыпь, дерматит, синдром гемодепрессии, артралгии, протеинурия

После исчезновения кольца Кайзера-Флейшера (положительный эффект от лечения) дозу ↓ до 1 г/сут и продолжают лечение пожизненно

Триентин (триен) - меньше осложнений, чем у D-пеницилламина, рекомендуется при непереносимости последнего

Тетрамолибдат аммония (ТМА) - ↓ абсорбцию меди в ЖКТ, связывает свободную медь с альбуминами (нетоксичная форма)

Препараты цинка (ZnSO4, ацетат цинка)

ZnSO4 200 мг 3 р/д за 30 мин до еды

Минимальная токсичность

Zn, связываясь в кишечнике с белком металлотиоксином, способствует экскреции меди с желчью и калом

Действие более слабое и медленное - не вызывает на начальном этапе лечения усиления симптомов

Дополнительные показания: стойкий резидуальный неврологический дефект после применения D -пеницилламина; доневрологическая стадия ГЛД; профилактика ГЛД при отягощенной наследственности.. Диетотерапия, щадящая печень и исключающая продукты, богатые медью (шоколад, кофе, бобовые, орехи). Витамины группы В, антиоксиданты (витамины С, Е, эссенциале форте).. При гемодепрессии - переливание СЖП, Er массы, Tr массы. При висцеральной форме, осложненной гепатолиенальным синдромом - спленэктомия. Ортотопическая пересадка печени. Аппарат "вспомогательная печень" (плазмаферез в закрытом контуре с использованием одногруппной плазмы и подключением взвеси ксеногепатоцитов). Генная терапия в перспективе.

Лечение

План:

) Медьэлиминирующие препараты - Д - Пеницилламин (Купренил)

) Витамины группы В - Пиридоксин

)Антиоксиданты - Токоферол

) Диетотерапия - щадящая печень диета (исключение продуктов, богатых медью - шоколада, кофе, бобовых, устриц, орехов).

) При гемодепрессии - плазмаферез, переливание эритроцитарной или тромбоцитарной масс.

) Массаж конечностей на месте.

Рецепты:

) Схема: по 1 таб (0,25г) в день в течение 2-х недель с дальнейшим постепенным увеличением дозы на 1 таблетку в неделю, чтобы достичь в итоге терапевтической дозы от 1 до 1,25 - 1,5 г в день.

Дневник

|  |  |
| --- | --- |
| ДАТА | ТЕЧЕНИЕ |
| 25.03.14 | слабость и скованность движений в обеих ногах, плохой сон (поверхностный), затруднения в правой руке при выполнении «тонких, целенаправленных» движений, дискоординацию движений. Объективно: состояние средней тяжести, положение активное. Стул регулярный, диурез не нарушен. Пульс 72 уд./мин. Температура утром 36,6, вечером 36,5. |
| 28.03.14 | Жалобы на слабость и скованность движений в обеих ногах, затруднения в правой руке при выполнении «тонких, целенаправленных» движений, дискоординацию движений сохраняются. На фоне проводимой терапии отмечает улучшение самочувствия: Улучшение сна.Неврологический статус прежний. Продолжается терапия Купринилом, назначен массаж конечностей на месте. Объективно: состояние средней тяжести, положение активное. Стул регулярный, диурез не нарушен. Температура утром 36,5, вечером 36,7. |

Эпикриз

Адрес:

Дата поступления: 11.03.14г.

Диагноз: гепатолентикулярная дегенерация (гепатоцеребральная дистрофия, болезнь Вильсона - Коновалова), дрожательно-ригидная форма.

Проведены следующие лабораторные методы исследования:

Общий анализ мочи 08.04.06 г

Биохимический анализ крови 08.04.06 г

Биохимический анализ крови 07.04.06 г

Коагулограмма 07.04.06 г

Электрофорез белков сыворотки крови 14.04.06 г:

Консультация окулиста 12.04.06 г

При осмотре на щелевой лампе кольца Кайзера-Флейшера.

Глазное дно: диск зрительного нерва нормальной окраски. Границы ясные. Артериолы узковаты. Вены в норме. Сетчатка прозрачная.

Проведено следующее лечение:

) Купренил по 1 таб (0,25 г) по схеме;

) Пиридоксин 0,005 по 1 таб 3 раза в день;

) Токоферол 0,1 по 1 капсуле 2 раза в день;

) Диетотерапия;

) Массаж конечностей на месте.

В результате лечения удалось стабилизировать состояние больного, добиться положительной динамики заболевания. Пациентка продолжает лечение в стационаре.

гепатоцеребральный дегенерация болезнь

Использованная литература

1. "Учебно-методческое пособие по обследованию и оформлению диагноза", Уфа 1996.

. Е.И. Гусев, А.Н. Коновалов, Г.С. Бурд "Неврология и нейрохирургия": Учебник.- М.: Медицина 2000;

. "Наследственные болезни нервной системы": Руководство для врачей/ под ред.Ю.Е.Вельтищева, П.А. Темени.- М.: Медицина 1998;

. В.В. Михеев, П.В. Мельничук "Нервные болезни".- 5-е издание, перераб. и доп.- М.: Медицина, 1981.

. А.А. Скоромец, Т.А. Скоромец " Топическая диагностика заболеваний нервной системы": Рук. для врачей.- 3-е изд., испр.и доп.- СПб.: Политехника,2000.

. В.К. Султанов " Исследование субъективного статуса больного", С.-Петербург, Издательство "Питер Пресс", 1987 год, стр.234.