Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Реферат на тему «Болезнь Вильсона — Коновалова»

Выполнила:

Ординатор 2 года обучения

Кафедры нервных болезней с курсом ПО

Специальности 31.08.42 неврология

Протасюк Екатерина Николаевна

Красноярск, 2022

Содержание

1)Введение

2) Этиология и патогенез

3) Классификация

4) Клиника

5) Диагностика

6) Лечение

7)Список литературы

Введение

Болезнь Вильсона — Коновалова или гепатоцеребральная дистрофия или гепатолентикулярная дегенерация или болезнь Вестфаля — Вильсона — Коновалова — врожденное нарушение метаболизма меди, приводящее к тяжелейшим наследственным болезням центральной нервной системы и внутренних органов.
Диагностируется у 5-10 % больных циррозом печени дошкольного и школьного возраста. Заболевание передается по аутосомно-рецессивному типу, обусловлено низким или аномальным синтезом церулоплазмина — белка, транспортирующего медь. Ген ATP7B, мутации которого вызывают заболевание, расположен на 13-й хромосоме (участок 13q14-q21).

Этиология и патогенез

Причиной возникновения БВК являются мутации гена ATP7B, который локализован на 13 хромосоме в локусе 13q14.3 и кодирует медьтранспортирующую АТФ-азу Р-типа – ATP7B. К настоящему времени идентифицировано более 600 различных мутаций. Для 380 из них доказана роль в патогенезе заболевания. Чаще всего встречаются миссенс мутации. Также имеют место делеции, инсерции, нонсенс, фреймшифт мутации и мутаций сайтов сплайсинга. Наиболее частой мутацией, приводящей к возникновению БВК в европейских популяциях, является точковая мутация с.3207С>А в экзоне 14, приводящая к замене аминокислоты гистидина в положении 1069 на глутаминовую кислоту (His1069Gln). Доля мутации с.3207С>А в российской выборке больных по данным лаборатории ДНКдиагностики МГНЦ РАМН составляет 31%. Клинические симптомы заболевания наиболее выражены у пациентов-гомозигот, имеющих 2 идентичные мутации. Однако наибольшее число пациентов являются компаундгетерозиготами, т.е. имеют различные мутации в гомологичных хромосомах, каждая из которых унаследована от одного из родителей. Индивидуумы, имеющие одну мутацию, как правило, не имеют клинических симптомов заболевания, но могут передать ее половине своего потомства. Так как БВК наследуется по аутосомно-рецессивному типу, вероятность рождения больного ребенка у родителей-гетерозигот составляет 25%.

Патогенез

Основными ферментами, обеспечивающими транспорт меди в организме, являются АТФ-аза 7А и АТФ-аза 7В. мРНК АТФ-азы 7А обнаружена в энтероцитах и сосудистом сплетении головного мозга. Этот фермент участвует в процессах всасывания меди в кишечнике и проникновении ее в головной мозг. Недостаток АТФ-аза 7А вызывает болезнь Менкеса. мРНК АТФ-азы 7В обнаружена в гепатоцитах и капиллярах мозга. Этот фермент участвует в выведении меди организма (из крови в желчь) и из головного мозга в кровь. Именно его недостаток вызывает болезнь ВильсонаКоновалова. АТФ-аза 7В имеет 6 медь-связывающих мотивов. Она осуществляет транспорт ионов меди из клетки за счет энергии расщепления АТФ, а также участвует в образовании из апо-церулоплазмина функционально активного церулоплазмина, который затем выделяется в кровь. Отсутствие АТФ-азы 7В нарушает выделение меди из головного мозга в кровь, из крови в желчь и далее с калом из организма. Ведущим звеном патогенеза является хроническая интоксикация медью. Медь накапливается в печени, селезенке, почках, головном мозге, роговице, хрусталике глаза и других органах. Накопление меди в печени приводит к некрозу гепатоцитов, воспалению, фиброзу, пролиферации желчных протоков и циррозу; в головном мозге – к некрозу нейронов с образованием полостей (кист). Изменения других органов и тканей, как правило, незначительны. Массивный выброс меди из гепатоцитов в кровь при их разрушении под воздействие какой-либо внешней причины (инфекция, интоксикация, ятрогенная реакция на тиоловые хелаты и др.) может привести к многократному повышению ее концентрации в плазме крови, и к медьиндуцированному (на фоне гипоцерулоплазминемии) массивному гемолизу и далее к фульминантной печеночной несостоятельности.

Классификация

В соответствии с клинической симптоматикой выделяются две формы заболевания:

- Болезнь Вильсона-Коновалова протекающая с преимущественным поражением ЦНС.

- Смешанная форма болезни Вильсона-Коновалова

5 форм гепато-церебральной дистрофии:

**Брюшная форма**- тяжёлое поражение печени, приводящее к смерти раньше появления симптомов со стороны нервной системы; заболевают дети. Её продолжительность от нескольких месяцев до 3-5 лет.

**Ригидно-аритмогиперкинетическая, или ранняя форма** отличается быстрым течением; начинается также в детском возраста. В клинической картине преобладают мышечная ригидность, приводящая к контрактурам, бедность и замедленность движений, хореоатетоидные или торсионные насильственные движения. Характерны дизартрия и дисфагия, судорожный смех и плач, аффективные расстройства и умеренное снижение интеллекта. Заболевание длится 2-3 года, заканчивается летально.

**Дрожательно-ригидная форма** встречается чаще других; начинается в юношеском возраста, течёт медленнее, порой с ремиссиями и внезапными ухудшениями, сопровождающимися субфебрильной температурой; характеризуется одновременным развитием тяжёлой ригидности и дрожания, дрожание очень ритмичное (2-8 дрожаний в секунду), резко усиливается при статическом напряжении мышц, движениях и волнении, в покое и во сне исчезает. Иногда обнаруживаются атетоидные хореоформные насильственные движения; наблюдаются также дисфагия и дизартрия. Средняя продолжительность жизни около шести лет.

**Дрожательная форма** начинается в возраста 20-30 лет, течёт довольно медленно(10-15 лет и больше); дрожание резко преобладает, ригидность появляется лишь в конце болезни, а порой наблюдается гипотония мышц; отмечается амимия, медленная монотонная речь, тяжёлые изменения психики, часты аффективные вспышки. Наблюдаются эпилептиформные припадки.

**Экстрапирамидно-корковая форма** встречается реже других форм. Типичные для гепато-церебральной дистрофии нарушения в дельнейшем осложняются апоплектиформно развивающимися пирамидными парезами, эпилептиформными припадками и тяжёлым слабоумием (обнаруживаются обширные размягчения в коре больших полушарий). Длится 6-8 лет, заканчивается летально.

Клиника

Основными органами-мишенями, которые поражаются при БВК, являются печень, головной мозг и почки, заболевание, являясь мультисистемным, затрагивает многие органы и системы. Нарушение выведения меди из организма приводит к постепенному ее накоплению в органах и системах в определенной последовательности. После рождения ребенка с дефектным геном АТФ-азы 7В медь первоначально начинает накапливаться в печени. Поэтому у детей болезнь обычно манифестирует одним из вариантов поражения печени (абдоминальная форма), которое клинически проявляется в возрасте старше 4-5 лет, хотя практически с рождения периодически отмечается умеренно повышенный уровень трансаминаз. Печеночная манифестация является наиболее частой и отмечается у 40-50% больных. После того как печень насыщается медью, что в ряде случаев происходит бессимптомно, медь перераспределяется системно, накапливаясь прежде всего в ЦНС, что ведет к нейропсихическим симптомам, которые чаще всего развиваются во 2-м и 3-м десятилетиях жизни. Неврологическая и психическая манифестации наблюдаются (соответственно) у 35 и 10% больных. У 15% больных заболевание проявляется гематологическими синдромами, прежде всего гемолитической анемией. В роговице накопление меди происходит после насыщения ею печени практически одновременно с появлением нейропсихической симптоматики. Другими органами и системами, которые поражаются при БВ в результате накопления меди, являются почки, кожа, сердце, костно-суставная и эндокринная системы, ЖКТ.

Поражения печени

У пациентов с болезнью Вильсона может встречаться любое поражение печени. «Печеночные» проявления могут на 10 лет опережать появление неврологических симптомов. Выраженность поражений печени может варьировать от асимптомного течения с небольшими биохимическими отклонениями до явного цирроза со всеми возможными осложнениями.

Острый гепатит

Примерно у 25% пациентов заболевание начинается остро с развития желтухи, астенического синдрома, анорексии. При биохимическом исследовании определяются положительные печеночные тесты. Указанные эпизоды самостоятельно разрешаются, и наступает временное клиникобиохимическое улучшение. Из-за острого начала заболевания, а также самостоятельного разрешения часто предполагается инфекционная этиология заболевания. Исследование на предмет БВК в большинстве случаев не проводится. После клинического “выздоровления” печеночные тесты остаются измененными. При биопсии печени отмечаются отек гепатоцитов, единичные некрозы, умеренная лимфоцитарная инфильтрация.

Хронический гепатит

Хронический гепатит представляет собой наиболее частую манифестацию БВК у подростков и молодых пациентов и характеризуется всеми клиническими и биохимическими признаками данного заболевания. У половины больных с хроническим гепатитом, обусловленным болезнью Вильсона-Коновалова, определяются кольца Кайзера-Флейшера. При биопсии печени выявляются: балонная дистрофия и некрозы гепатоцитов, воспалительная инфильтрация, фиброз портальных трактов, гликогеновая вакуолизация ядер гепатоцитов, перипортальный стеатоз. Особенностью заболевания является диссоциация между умеренным повышением уровня трансаминаз и наличием выраженных гепатоцеллюлярных некрозов. Ответ этой группы больных на терапию хелатами обычно хороший.

Фульминантная печеночная несостоятельность

Фульминантная печеночная несостоятельность (ФПН) или «вильсоновский криз» представляет собой редкую и одновременно наиболее неблагоприятную в прогностическом плане манифестацию БВК. Летальность при этом патологическом состоянии достигает 60 – 95%. Пусковым фактором, как правило, являются инфекция или интоксикация. Инфекционные агенты или токсины приводят к повреждению и без того скомпрометированных избытком меди гепатоцитов. Большое количество меди, выделившееся в кровь из поврежденных гепатоцитов, приводит к гемолизу. Свободный гемоглобин и продукты его метаболизма оказывают дополнительное воздействие на печень и могут привести к почечной недостаточности.

Обычно ФПН развивается у подростков и молодых пациентов. Также она описана у пациентов с БВК, которые получали адекватную терапию хелатами, но самостоятельно прекратили их прием на срок 9 мес. и более. Клиническая картина схожа с фульминантной печеночной несостоятельностью, вызванной инфекционными агентами или токсическими факторами, которые, как правило, предполагаются в первую очередь.

Особенностями фульминантной печеночной несостоятельности при болезни Вильсона-Коновалова являются: − смешанная желтуха гемолитико-паренхиматозного типа, − гемолитическая анемия с отрицательной пробой Кумбса и признаками внутрисосудистого гемолиза, − коагулопатия, не отвечающая на парентеральное введение витамина К, − быстрое прогрессирование почечной недостаточности, − несоизмеримое с тяжестью состояние изменение активности трансаминаз и щелочной фосфатазы.

Обнаружение колец Кайзера-Флейшера может иметь диагностическое значение, однако их отсутствие не исключает заболевание. При биопсии печени определяются микровезикулярное ожирение, массивные коагуляционные некрозы гепатоцитов, коллапс стромы, пигментсодержащие клетки Купфера, тельца Мэллори.

Пациенты с ФПН итак имеют в крови запредельно повышенные концентрации меди, поэтому, терапия хелатами, которая обеспечивает поступление в кровь дополнительного количества меди, у них не показана. Для купирования этого патологического состояния необходимо использовать современные методы экстракорпоральной гемокоррекции. При их недостаточной эффективности единственным способом спасти жизнь пациента является пересадка печени.

Цирроз печени

Цирроз печени (ЦП) при БВК может длительное время протекать бессимптомно или малосимптомно. Однако он выявляется у всех больных с неврологическими изменениями, связанными с болезнью Вильсона. Клинические проявления цирроза печени и его осложнения, а также результаты биохимических тестов не отличаются от таковых при другой этиологии циррозов. При биопсии печени выявляются ложные дольки с фиброзными тяжами вокруг них. Могут также наблюдаться: гликогеновая вакуолизация ядер гепатоцитов, отложение темного пигмента в отдельных гепатоцитах

Неврологические проявления

Болезни Вильсона-Коновалова свойственен широкий спектр неврологических, поведенческих и психиатрических симптомов различной степени выраженности от малозначительных и развивающихся в течение многих лет, до стремительно нарастающих и приводящих в течение нескольких месяцев к полной инвалидности. Неврологические проявления болезни Вильсона-Коновалова манифестируют в возрасте от 10 до 35 лет, однако известны случаи манифестации и в 55 лет. Клиника включает дистонии, атаксию с постуральным и интенционным тремором, ранний паркинсонизм с гипокинезией, ригидностью и тремором покоя. Наиболее частыми являются такие симптомы, как дисдиадохокинезия, дизартрия, саливация, нарушение ходьбы, постуральный тремор.

Аритмогиперкинетическая (ранняя) форма, манифестирующая чаще в возрасте от 7 до 15 лет, характеризуется аритмичными гиперкинезами, чаще торзионно-дистонического характера, нередко сопровождающимися резкими болями. Гиперкинезы охватывают различные мышечные группы (конечности, туловище, а также мышцы, ответственные за артикуляцию и глотание), приводя к дизартрии и дисфагии. Это тяжелая форма, при которой быстро нарастает мышечная ригидность, формируются анкилозы суставов. Характерны снижение интеллекта, психические нарушения и висцеральные расстройства. Без лечения летальный исход наступает через 2-3 года.

Дрожательно-ригидная форма отличается от предыдущей более поздним началом (от 15 до 25 лет) и более доброкачественным течением. Она встречается чаще других и ближе всего соответствует форме, описанной Вильсоном. Характерно одновременное развитие ригидности и дрожания. Часты дисфагия и дизартрия. Соотношение ригидности и дрожания варьируют: в одних случаях преобладает паркинсоноподобный синдром с развитием в первую очередь ригидности, и менее выраженным дрожанием, в других – на фоне нерезко выраженной ригидности превалирует типичное дрожание, усиливающееся в средне-физиологическом положении сгибания при удерживании рук на весу, а также при целенаправленных движениях. Психические нарушения и висцеральные проявления варьируют в своей выраженности. Без лечения заболевание прогрессирует в течение 5-6 лет и также заканчивается летальным исходом

Дрожательная форма (соответствующая форме Вестфаля) отличается наиболее доброкачественным (10-15 лет) течением и более поздним началом (в среднем 20-25 лет, известны случаи дебюта заболевания позднее 40 и даже 50 лет). В клинической картине преобладает дрожание. Мышечный тонус чаще не изменен или снижен. По мере прогрессирования болезни дрожание резко усиливается, становится крупноамплитудным с резко выраженным интенционным компонентом. При любой попытке к активному движению оно нарастает до степени двигательной бури, превращаясь в генерализованное. Дрожание рук при этом Н.В.Коновалов сравнивал с "трепетанием крыльев птицы". При этой форме длительное время сохранен интеллект. Однако по мере прогрессирования болезни, наряду с повышением мышечного тонуса, наблюдаются и изменения психики с аффективными расстройствами. Висцеральные проявления при этой форме клинически наименее выражены.

Выделяется также экстрапирамидно-корковая форма. Эта форма не является самостоятельной, а может развиться с течением времени или под воздействием внешних факторов (например, черепно-мозговой травмы) из любой основной неврологической формы БВК. Она характеризуется тем, что типичные нарушения осложняются остро развивающимися пирамидными парезами и эпилептиформными припадками, чаще очагового характера. Быстро прогрессируют психические нарушения. Для этой формы характерно возникновение в мозгу, наряду с характерными для БВК изменениями, обширных размягчений в коре больших полушарий.

Патологическая анатомия мозга.

Наиболее характерным морфологическим признаком поражения мозга при БВК является прогрессирующее изменение подкорковых ганглиев, в первую очередь чечевициобразных ядер (n. lenticularis), преимущественно скорлупы, а также хвостатого ядра, наружного членика бледного шара, зубчатых ядер и коры мозжечка, подбугорных ядер, коры больших полушарий. Таким образом, патологический процесс является весьма распространенным.

Макроскопически отмечаются сморщивание мозгового вещества и образование полостей. Микроскопически наблюдаются своеобразные изменения глии, получившие название глии Альцгеймера первого и второго типов. I тип характеризуется резким увеличением всей клетки и большим ядром, богатым хроматином. II тип отличается почти полным отсутствием цитоплазмы и гигантским ядром, очень бедным хроматином и поэтому имеющим вид "голого" ядра.

Другой компонент поражения нервной системы – ангиотоксический, выражающийся в атонии мелких сосудов и капилляров мозга, в результате чего возникают стазы, мелкие кровоизлияния и периваскулярный отек. Эти нарушения ведут к ишемии, аноксии нервной ткани с последующей ее гибелью и образованием, так называемого, status spongiosus – особенности, весьма характерной для БВК.

Без лечения гепатолентикулярная дегенерация имеет неуклонно прогрессирующее течение с неизбежным фатальным исходом через 2-15 лет от дебюта симптомов заболевания. На фоне современных возможностей терапии наблюдается значительный патоморфоз болезни, вплоть до полного исчезновения симптоматики при своевременном назначении медьэлиминирующих препаратов

Гемолиз

Кумбс-негативная гемолитическая анемия примерно у 15% пациентов может быть единственным начальным симптомом БВК. Эпизоды гемолиза могут быть острыми выраженными, рекуррентными (повторяющимися) или хроническими. Выраженный гемолиз обычно связан с тяжелым поражением печени. Распад гепатоцитов приводит к высвобождению большого количества депонированной меди, которая усиливает гемолиз. Легкие эпизоды гемолиза могут наблюдаться при отсутствии явных признаков поражения печени.

Психиатрические проявления

Нарушения поведения и психики типичны для БВК и некоторые из них могут предшествовать неврологическим и «печеночным» симптомам. Примерно у трети пациентов заболевание начинается с нарушений психики. У детей снижается успеваемость в школе, отмечается задержка или остановка психического развития, происходят изменения личности, появляется импульсивность, лабильное настроение, сексуальный эксгибиционизм, неадекватное поведение, эйфоричность с колебанием настроения до маниакальных/депрессивных проявлений.

У более старших пациентов часто наблюдается эйфория, депрессия, могут быть фобии, компульсивное поведение, агрессия и антисоциальное поведение. У пожилых пациентов выявляются такие психопатологические симптомы, как прогрессирующая дезорганизация личности с тревогой и аффективными проявлениями, лабильность настроения. Может быть снижение интеллекта, трудности абстрактного мышления, затруднение внимания. Чаще отмечаются субпсихотические проявления.

Поражение почек

С БВК ассоциированы различные нарушения функции почек. Снижается величина гломерулярной фильтрации. В результате токсического действия меди на клетки канальцев развиваются дисфункции проксимальных и/или дистальных канальцев. Они проявляются аминоацидурией, гиперфосфатурией, гиперкальциурией, глюкозурией, урикозурией, потерей калия, дефицитом бикарбоната, почечным тубулярным ацидозом. Дистальный тубулярный ацидоз является фактором, предрасполагающим к развитию нефролитиаза, который встречается у 16% пациентов с болезнью Вильсона. Нефролитиаз, в свою очередь, обуславливает высокую частоту микрогематурии. Терапия хелатами у большинства пациентов приводит к улучшению функции почек, но может способствовать протеинурии.

Диагностика

Методы диагностики

С целью подтверждения диагноза необходимо собрать анамнез, провести физикальное исследование, получить результаты дополнительных исследований, подтверждающих наличие нарушения метаболизма меди в организме (определение содержания церулоплазмина и меди в сыворотке крови, оценка параметров суточной экскреции меди с мочой); проконсультировать больного у окулиста с целью обнаружения кольца Кайзера-Флейшера; провести генетическое тестирование пациента и его ближайших родственников; исследовать органы брюшной полости (селезенку и печень),при необходимости выполнить биопсию печени.

Для выявления характерных структурных изменений в ЦНС целесообразно использовать магнитно-резонансную томографию (МРТ) или компьютерную томографию (КТ) головного мозга. Расширение желудочков, атрофия коры и ствола мозга при КТ головного мозга наблюдаются чаще, чем билатеральные зоны пониженной плотности в области базальных ганглиев. Более важным диагностическим методом при церебральной форме заболевания является магнитно-резонансная томография. Патология головного мозга на МРТ обнаруживается у всех пациентов с болезнью Вильсона-Коновалова. МРТ выявляет характерные очаги в головном мозге, а также неспецифическую диффузную атрофию мозга. Типична гиперинтенсивность сигнала в Т2-режиме в области чечевицеобразных, таламических и хвостатых ядер, ствола мозга, мозжечка и белого вещества. Характерным, но редким МРТ-симптомом в срезах среднего мозга является картина, напоминающая «лицо гигантской панды». КТ- и МРТ-симптомы в ряде случаев могут опережать появление клинических симптомов.

Для выявления накопления меди и неинвазивной оценки метаболизма головного мозга может быть использована магнитно-резонансная спектроскопия (МРС). Характерными изменениями при МРС являются снижение индексов N-ацетиласпартат/креатин и холин/креатин в бледных шарах.

При позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) может быть выявлено снижение активности допа-декарбоксилазы, свидетельствующее о нарушениях в нигростриарной допаминергической системе.

Критериями диагностики болезни Вильсона-Коновалова являются:

- Обнаружение кольца Кайзера-Флейшера.

- Снижение содержания церулоплазмина сыворотки крови (менее 20 мг/дл).

- Снижение содержания меди в сыворотке крови (менее 12 мкг/дл).

- Повышение экскреции меди с мочой (более 100 мкг/сут).

- Положительные результаты пеницилламинового теста.

- Повышенное содержание меди в ткани печени (более 250 мкг/г сухого вещества).

- Отсутствие включения изотопа меди в церулоплазмин.

Лечение

Диета № 5 — с ограничением меди до 1 мг в сутки — исключение шоколада, орехов, сухофруктов, раков, печени, цельной пшеницы.

Препаратом выбора является купренил (пеницилламин), который эффективен в 90 % случаев. Д-пеницилламин или унитиол.

Унитиол

Витамин В6

Патогенетическое лечение при гепатолентикулярной дегенерации направлено на увеличение выведения меди из организма. Для этого применяются комплексоны (тиоловые соединения). Наиболее эффективным оказался пеницилламин. Его следует принимать постоянно по 1,5-2 г внутрь ежедневно.

Лечение пеницилламином сопровождается заметным улучшением состояния больных или даже приводит к полной ликвидации симптомов. Вполне удовлетворительные результаты получены и при применении унитиола.

Список литературы

Болезни нервной системы под ред. Н. Н. Яхно, Д. Р. Шультмана, П. В. Мельничука. Москва «Медицина» 1995.

Н. П. Шабалов — Детские болезни, СпБ, 2000

В. Л. Пайков, С. Б. Хацкель, Л. В. Эрман — Гастроэнтерология детского возраста, СпБ, 1998

И. А. Иванова-Смоленская «Болезнь Вильсона-Коновалова» Журнал «Нервы», 2006

ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ БОЛЕЗНИ ВИЛЬСОНА-КОНОВАЛОВА 2015