



Гепатолентикулярная дегенерация

(Болезнь Вильсона — Коновалова,
гепатоцеребральная дистрофия.)



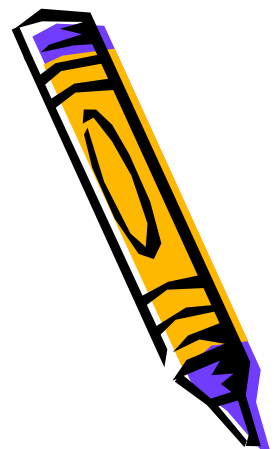
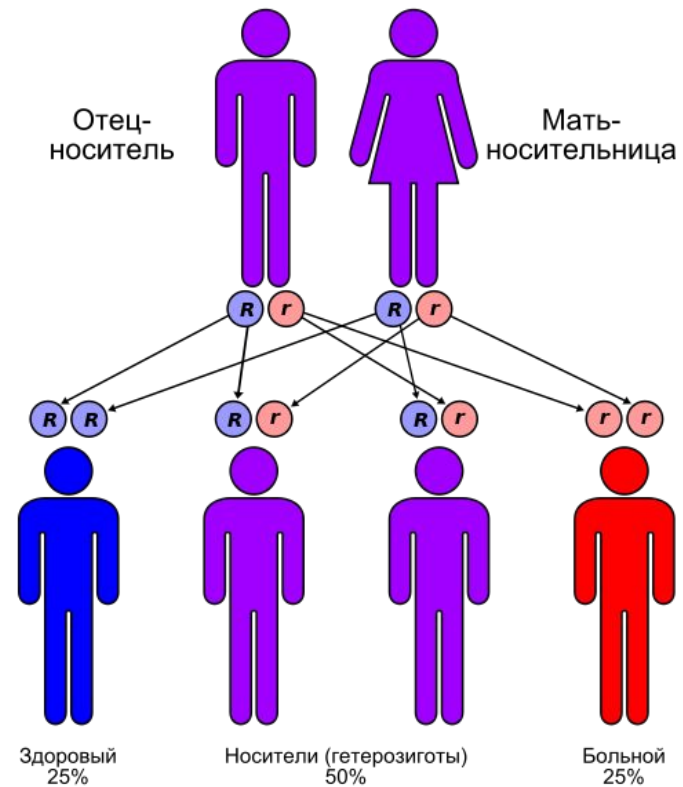
Болезнь Вильсона — Коновалова



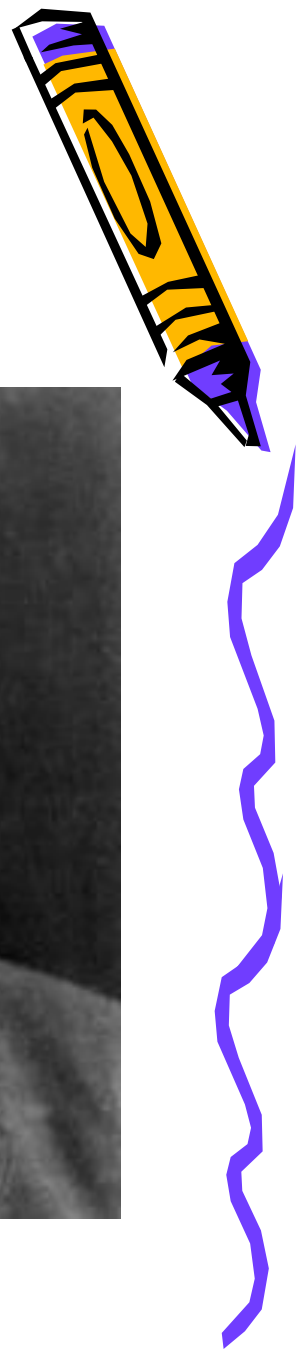
- Это аутосомно-рецессивное заболевание, возникающее при нарушении обмена меди, приводящее к тяжелейшим наследственным болезням центральной нервной системы и внутренних органов.



- Диагностируется у 5-10 % больных циррозом печен и дошкольного и школьного возраста. Заболевание передается по аутосомно-рецессивному типу. Ген ATP7B Диагностируется у 5-10 % больных циррозом печен и дошкольного и школьного возраста. Заболевание передается по аутосомно-рецессивному типу. Ген ATP7B, мутации которого вызывают заболевание, расположен на 13-й хромосоме (участок 13q14-q21)



История



- Английский невролог Сэмюель Вильсон Английский невролог Сэмюель Вильсон (англ. S. Wilson - более нормативная передача Уилсон)(1878 - 1937) в 1912 году описал типичные для гепато-церебральной дистонии изменения в головном мозге, установил постоянное наличие цирроза печени и дал описание клиники нового заболевания, названного им прогрессивной лентиккулярной дегенерацией.



История



- В качестве основных симптомов заболевания были отмечены разнообразные произвольные движения в конечностях и туловище, мышечная ригидность, приводящая к скованности, дисфагия В качестве основных симптомов заболевания были отмечены разнообразные произвольные движения в конечностях и туловище, мышечная ригидность, приводящая к скованности, дисфагия и дизартрия В качестве основных симптомов заболевания были отмечены разнообразные произвольные движения в конечностях и туловище, мышечная ригидность, приводящая к скованности, дисфагия и дизартрия, аффективные вспышки, иногда психические расстройства, но признаки поражения пирамидных путей отсутствовали. Ещё раньше К. Вестфалем В качестве основных симптомов заболевания были отмечены разнообразные произвольные движения в конечностях и туловище, мышечная ригидность, приводящая к скованности, дисфагия и дизартрия, аффективные вспышки, иногда психические расстройства, но признаки поражения пирамидных путей отсутствовали. Ещё раньше К. Вестфалем (1883 В качестве основных симптомов заболевания были отмечены разнообразные произвольные движения в конечностях и туловище, мышечная ригидность, приводящая к скованности, дисфагия и дизартрия, аффективные вспышки



История



- В дальнейшем оказалось, что прогрессивная лентикулярная дегенерация и псевдосклероз являются разными формами одного и того же заболевания, которое Галль (1921) назвал гепато-лентикулярной дегенерацией. Однако изменения в мозге при нём никогда не ограничиваются лентикулярными ядрами и нередко бывают даже сильнее выражены в других отделах мозга. Поэтому советский невропатолог Н. В. Коновалов В дальнейшем оказалось, что прогрессивная лентикулярная дегенерация и псевдосклероз являются разными формами одного и того же заболевания, которое Галль (1921) назвал гепато-лентикулярной дегенерацией. Однако изменения в мозге при нём никогда не ограничиваются лентикулярными ядрами и нередко бывают даже



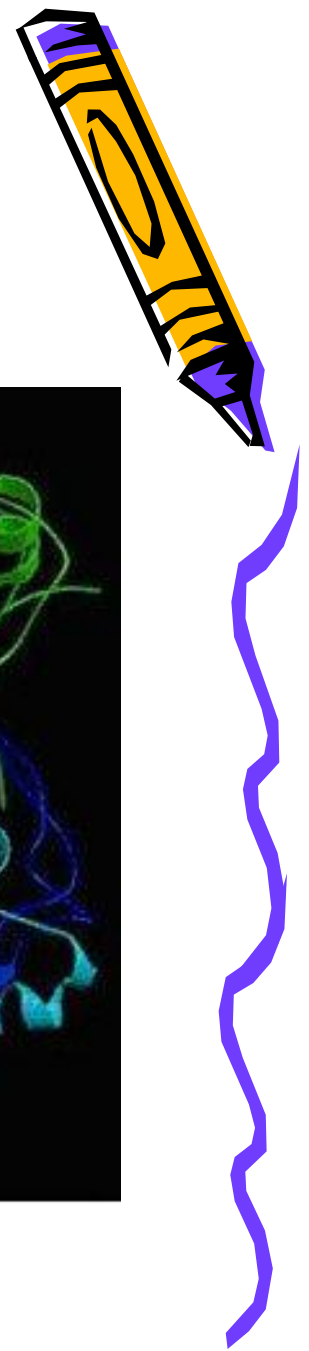
Эпидемиология



- Встречается в среднем в популяции 3:100000. Распространённость выше среди народностей где распространены близкородственные браки. Чаще болеют мужчины, средний возраст дебюта 11-25 лет. Для проявления заболевания имеют значение экзогенные воздействия, поражающие печень — интоксикация и инфекция.



Генетика



- Ген болезни Вильсона — Коновалова (АТР7В) расположен в длинном плече 13-й хромосомы) расположен в длинном плече 13-й хромосомы . Ген кодирует Р-тип АТФазы) расположен в длинном плече 13-й хромосомы . Ген кодирует Р-тип АТФазы, которая транспортирует медь) расположен в длинном плече 13-й хромосомы . Ген кодирует Р-тип АТФазы, которая транспортирует медь в



Генетика

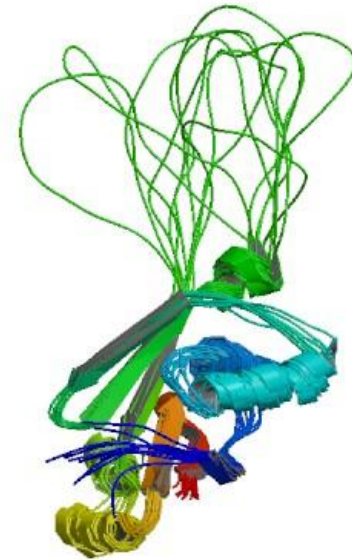


- В большинстве популяций болезнь Вильсона возникает в результате небольшого количества мутаций, специфичных для этих популяций.
- Например, для западных популяций замена гистидина Например, для западных популяций замена гистидина на глутамин Например, для западных популяций замена гистидина на глутамин присутствует в 37-63 % случаев заболевания, в то время как в Китае Например, для западных популяций замена гистидина на глутамин присутствует в 37-63 % случаев заболевания, в то время как в Китае эта мутация очень редка, а замена аргинина Например, для западных



Генетика

- У заболевания аутосомно-рецессивный тип наследования. То есть больной должен получить дефектный ген от обоих родителей. Люди только с одним мутантным геном называются носителями (гетерозиготы). У них могут возникать субклиническое течение.



Патогенез



- Медь выполняет множество функций в организме. В основном она выступает в качестве кофактора для некоторых ферментов, таких как церулоплазмин, ЦИТОХРОМ С-ОКСИДАЗА Медь выполняет множество функций в организме. В основном она выступает в качестве кофактора для некоторых ферментов, таких как церулоплазмин, цитохром с-



Патогенез



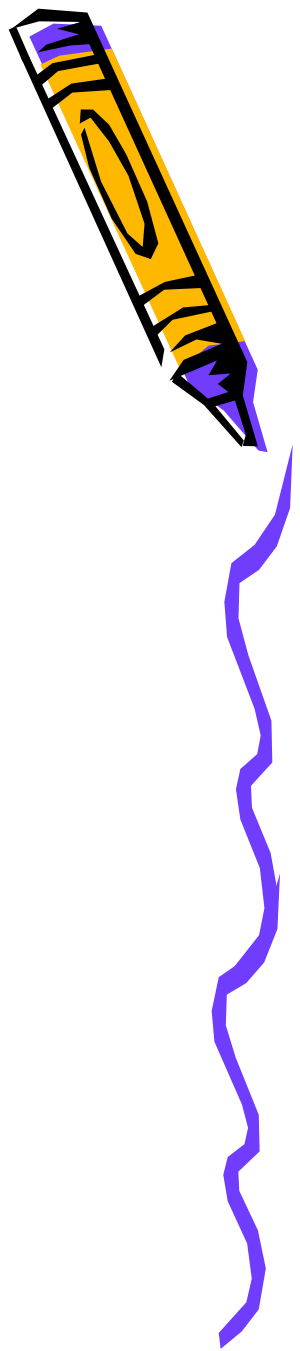
- Ежедневно человек употребляет с пищей от 1 до 5 г меди, из которых усваивается около 40%. Всосавшиеся в проксимальных отделах ЖКТ ионы меди образуют прочное соединение с металлопротеином, транспортируются в клетки, участвуют во внутриклеточном обмене и экскретируются.



Патогенез

- При болезни нарушается выведение меди из печени в составе церуллопролазмина. Медь накапливается в гепатоцитах, развивается гепатоз, а в дальнейшем - нодулярный цирроз печени.



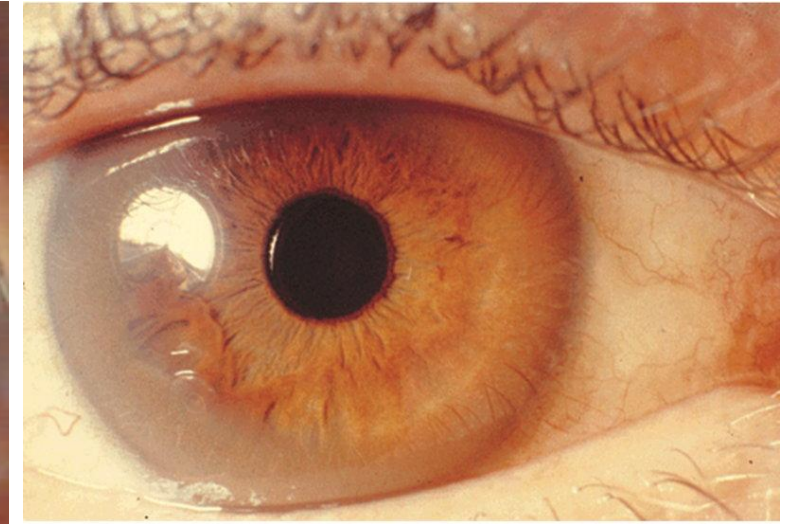
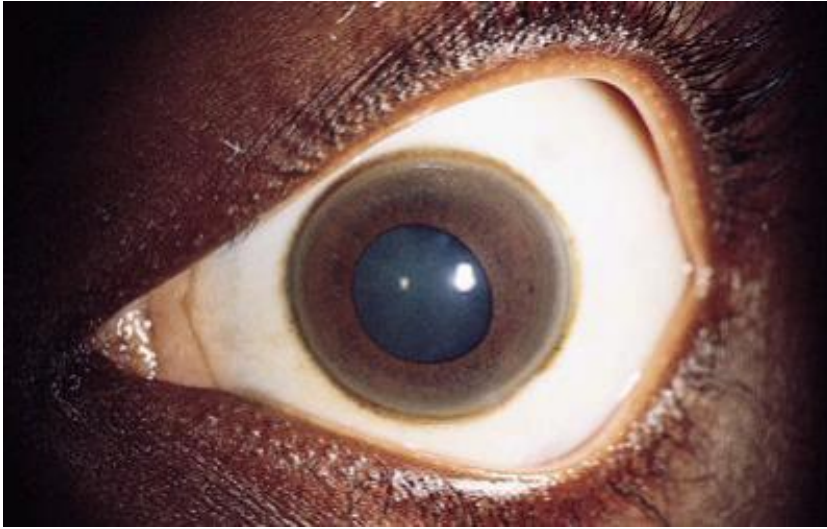


Патогенез



- Непосредственное токсическое воздействие меди вызывает гемолитическую анемию. Свободно циркулирующая медь откладывается в органах и тканях, в первую очередь в головном мозге и роговице. Формируются патологические изменения в базальных ядрах и кольцо Кайзера-Флейшера в роговице.

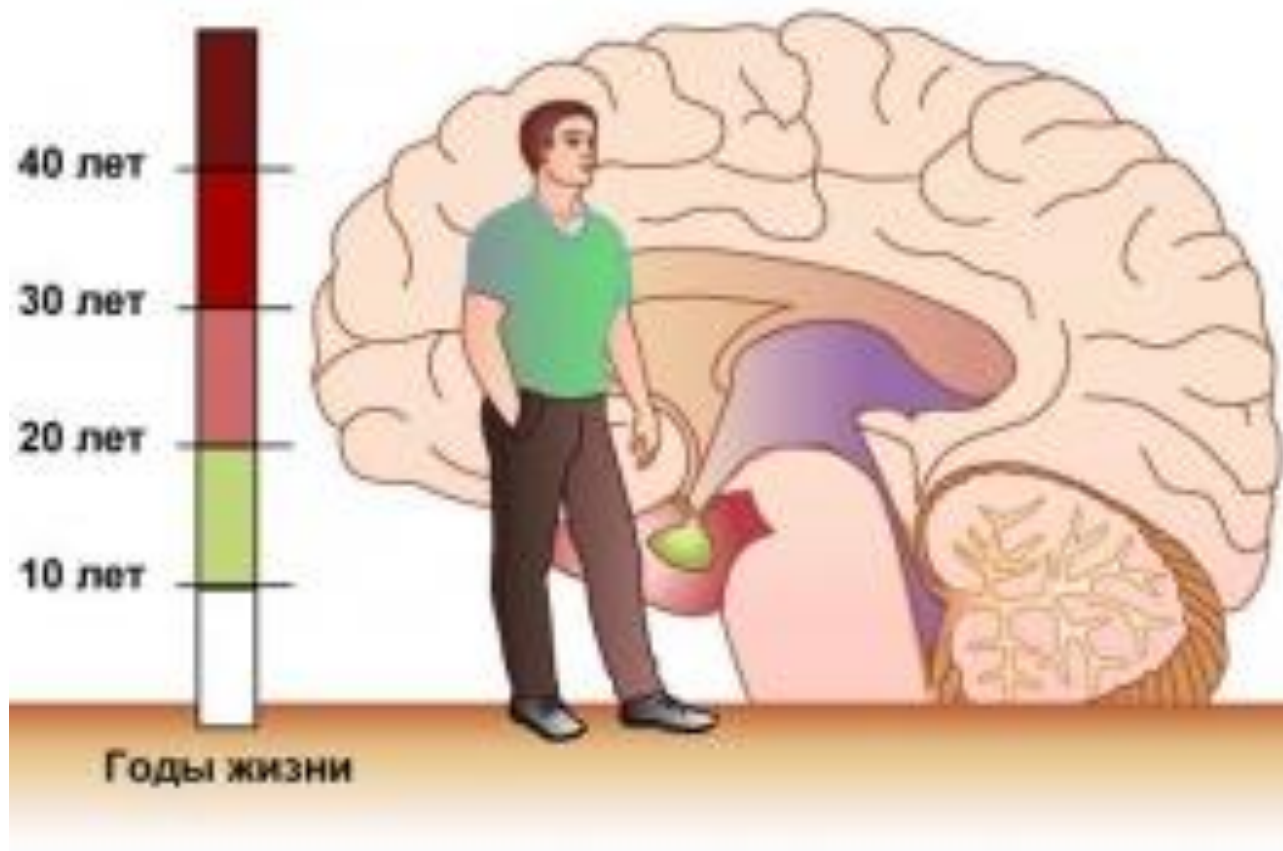




Aus: Harrisons Innere Medizin, 18. Auflage (Copyright: ABW Wissenschaftsverlag GmbH)



НАКОПЛЕНИЕ МЕДИ В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ

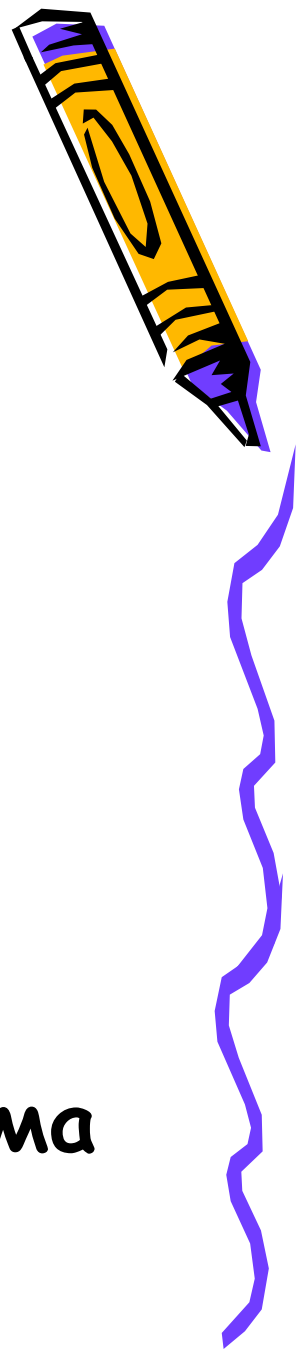


Патогенез

- Хроническая интоксикация приводит к поражению ЦНС.
- Летальный исход возникает от печеночной комы.



Распознают 5 форм гепато-церебральной дистрофии



- Брюшная форма
- Ригидно-аритмогиперкинетическая, или ранняя форма
- Дрожательно-ригидная форма
- Дрожательная форма
- Экстрапирамидно-корковая форма

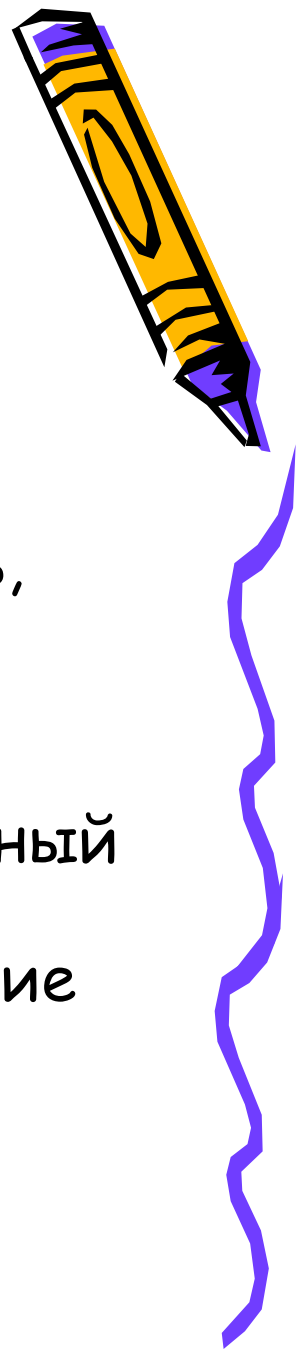


Брюшная форма

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



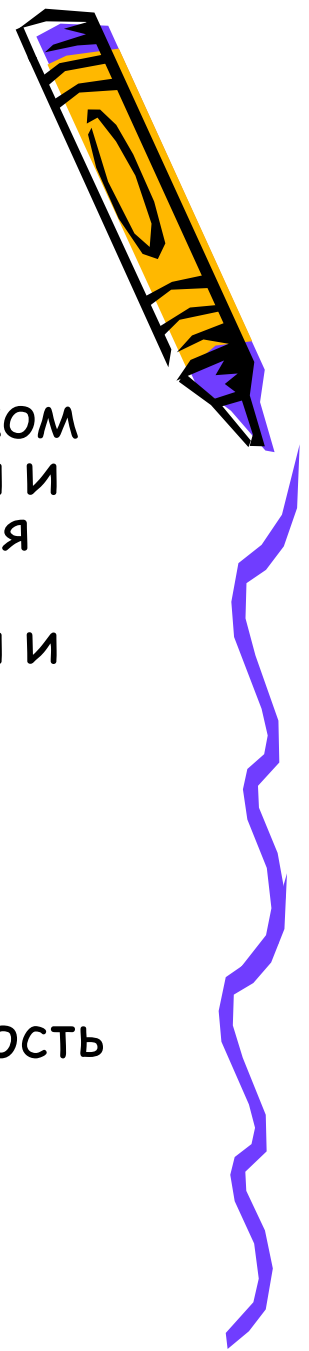
Ригидно- аритмогиперкинетическая



- отличается быстрым течением; начинается также в детском возрасте. В клинической картине преобладают мышечная ригидность, приводящая к контрактурам, бедность и замедленность движений, хореоатетойдные 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 возрасте, 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.



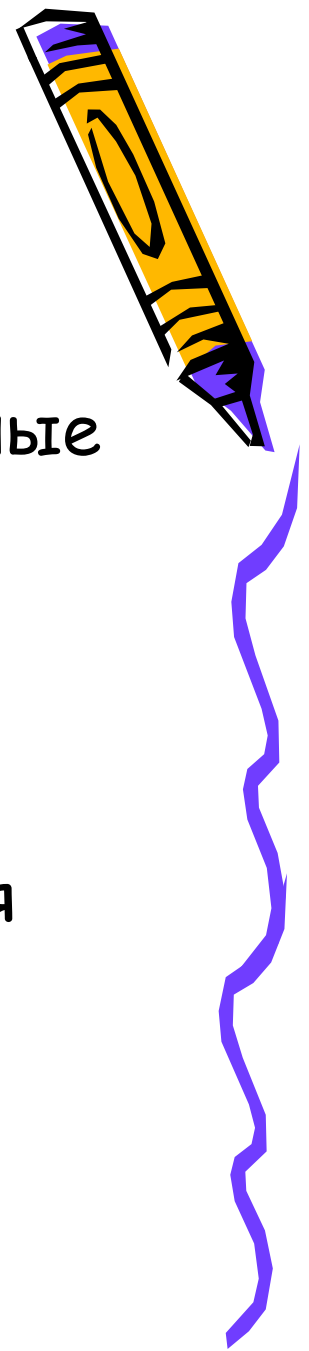
Дрожательная форма



- начинается в возрасте 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.



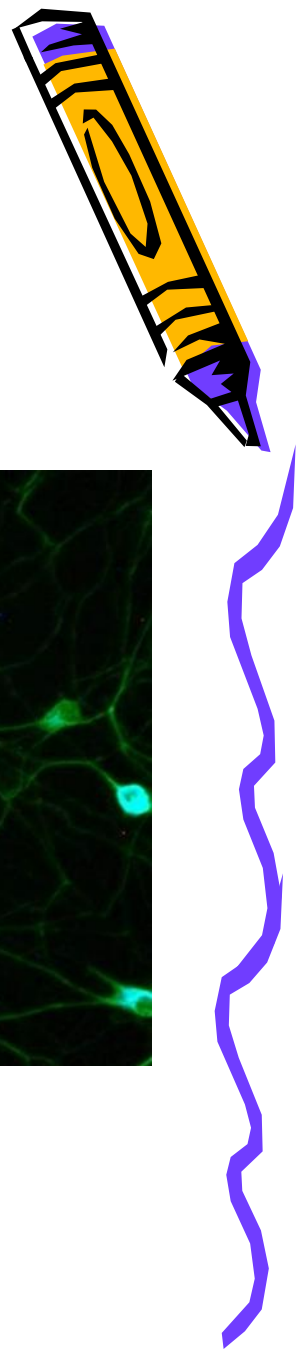
Экстрапирамидно-корковая форма



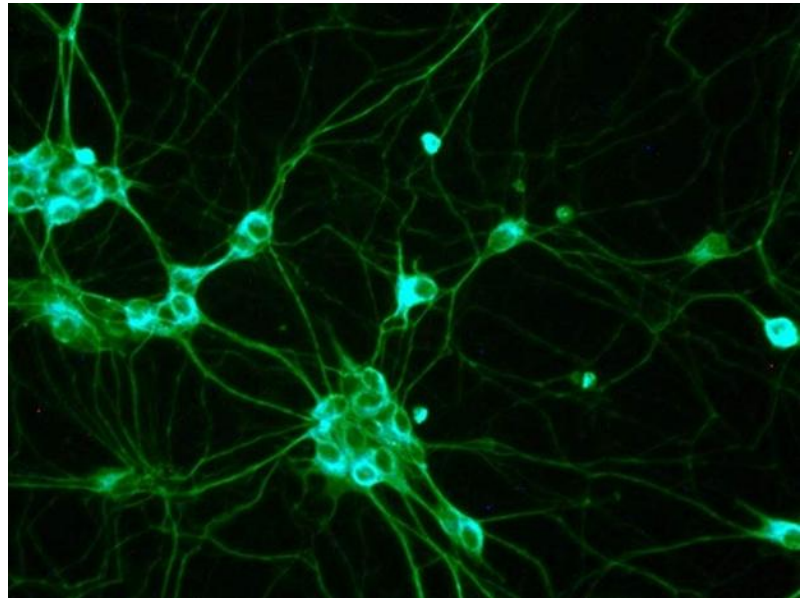
- встречается реже других форм. Типичные для гепато-церебральной дистрофии нарушения в дальнейшем осложняются апоплектиформно развивающимися пирамидными парезами, эпилептиформными припадками и тяжёлым слабоумием (обнаруживаются обширные размягчения в коре больших полушарий). Длится 6-8 лет, заканчивается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



Патологическая анатомия



- В головном мозге при гепато-церебральной дистрофии размягчается чечевицеобразное ядро В головном мозге при гепато-церебральной дистрофии размягчается чечевицеобразное ядро, особенно скорлупа, с образованием мелких кист. Поражаются и другие образования: хвостатое ядро В головном мозге при гепато-церебральной дистрофии размягчается чечевицеобразное ядро, особенно скорлупа, с образованием мелких кист. Поражаются и другие образования: хвостатое ядро, глубокие слои коры, мозжечок, в частности зубчатые ядра подбугорные



Патологическая анатомия



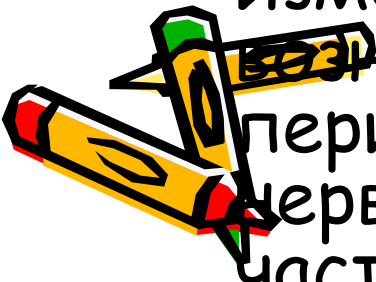
- Цитотоксический компонент заключается в распространённых дистрофических изменениях макроглии нервных клеток, часто заканчивающихся их гибелью. Характерно появление глии Альцгеймера, которая образуется из обычных астроцитов. Нередко встречаются изменённые нервные клетки, очень похожие на глию Альцгеймера; сходные клетки обнаруживаются также в печени и почках. В основе этих клеточных изменений лежит один и тот же фактор — однотипное нарушение клеточного обмена, вероятно, обмена нуклеиновых кислот.



Патологическая анатомия



- Все изменения делятся на ангиотоксические и цитотоксические. Первые выражаются в атонии сосудов, особенно мелких, и изменении их стенок. В результате возникают стазы, распространённый периваскулярный **отек**. Все изменения делятся на ангиотоксические и цитотоксические. Первые выражаются в атонии сосудов, особенно мелких, и изменении их стенок. В результате возникают стазы, распространённый периваскулярный отек с аноксией нервной ткани и её гибелью; часты **геморрагии** и следы их в виде



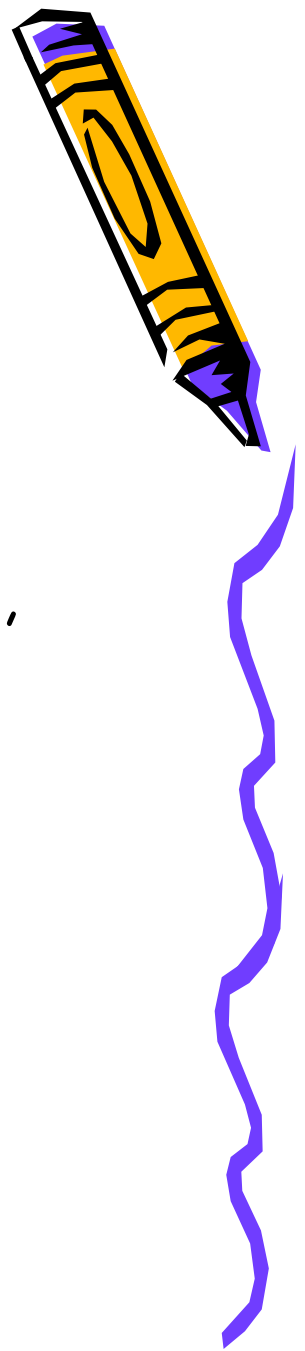
Патологическая анатомия



- Чем позднее начинается заболевание, тем медленнее оно протекает, тем более диффузные изменения в головном мозге и тем более цитотоксический компонент преобладает над ангиотоксическим. Печень вследствие атрофического цирроза уменьшена и бугристая; участки нормальной ткани чередуются с участками некротическими, дегенерирующими и с островками регенерации; обильное новообразование сосудов приводит к появлению анастомозов между ветвями воротной и нижней полой вены.



Клиническая картина



- Поражение печени протекает по типу хронического гепатита либо цирроза и клинически характеризуется гепатомегалией, гемолитической анемией, тромбоцитопенией, лейкопенией. Также наблюдается поражение нервной системы (гиперкинезы, повышенный мышечный тонус и/или параличи, атетоз, эпилептические припадки, слюнотечение, дизартрия, нарушения поведения, речи).
- Также наблюдается почечный тубулярный ацидоз — глюкозурия, аминокацидурия, фосфатурия, уратурия, протеинурия.



Течение



- Течение прогрессирующее, с периодами ремиссий и обострений. Наибольшая летальность (50 %) отмечается при печёночной форме с массивным некрозом и гемолизом у детей до 6 лет. Смерть больных от неврологических нарушений при отсутствии лечения наступает через 5-14 лет. Основная причина при этом интеркуррентные заболевания Течение прогрессирующее, с периодами ремиссий и обострений. Наибольшая летальность (50 %) отмечается при печёночной форме с массивным некрозом и гемолизом у детей до 6 лет. Смерть больных от неврологических нарушений при отсутствии лечения наступает через 5-14 лет. Основная



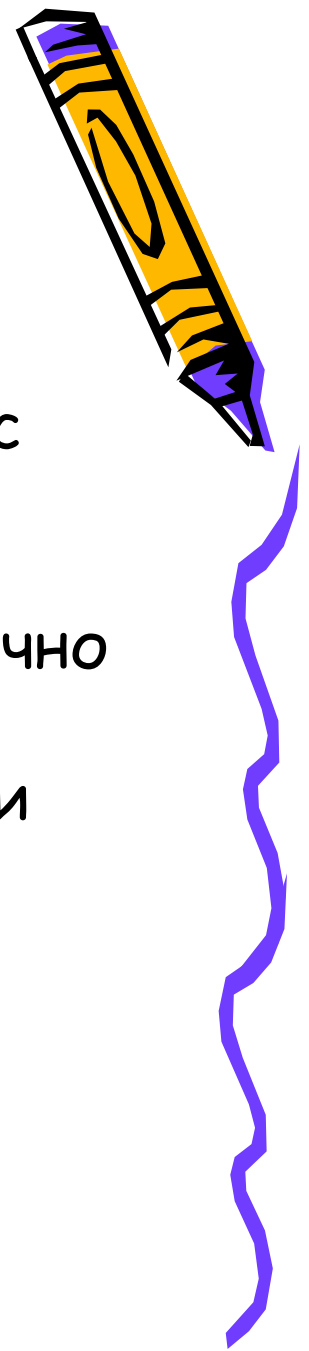
Диагностика



- Наличием кольца Кайзера-Флейшера или его «обломков».
- Снижение содержания меди в сыворотке крови ниже 80 мкг на 100 мл
- Снижение концентрации церулоплазмينا ниже 20 мг на 100 мл
- Повышение экскреции меди с мочой более 100 мкг в сутки



Для диагностики ИСПОЛЬЗУЮТ:



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

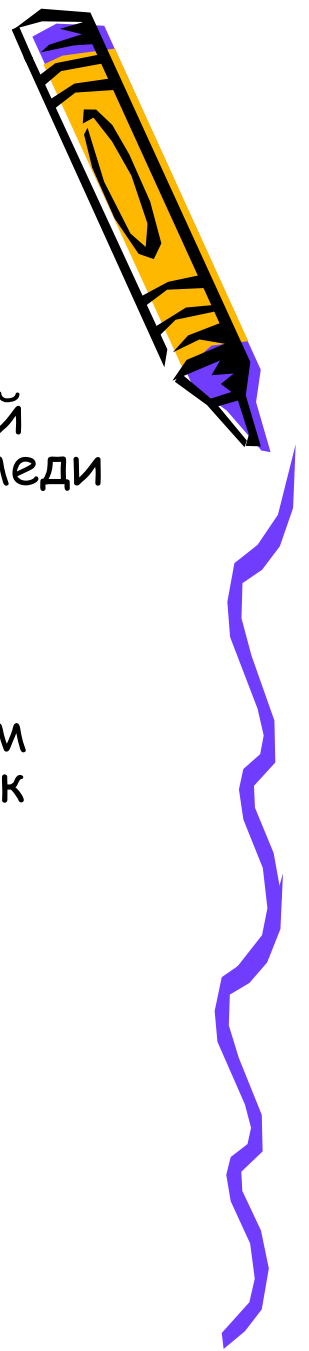


Лечение



- 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.





Спасибо за
внимание

