

© Коллектив авторов, 2008

М.Н. Филимонова¹, Л.И. Минайчева¹, О.Ю. Корягина¹, Т.А. Валикова²,
Л.И. Дигенко¹, О.Б. Луканина¹, Л.П. Назаренко¹

СЛУЧАЙ ПОЗДНЕЙ ДИАГНОСТИКИ БОЛЕЗНИ ВИЛЬСОНА–КОНОВАЛОВА

¹Государственное учреждение Научно-исследовательский институт медицинской генетики Томского научного центра Сибирского отделения РАН, ²Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования Сибирский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию, г. Томск, РФ

Авторы приводят данные литературы и описание собственного наблюдения поздней диагностики болезни Вильсона–Коновалова у юноши 18 лет с неблагоприятным исходом.

Ключевые слова: болезнь Вильсона–Коновалова, поздняя диагностика.

Authors present literature data and describe proper observation of 18-year male patient with Wilson's disease, which was diagnosed late and had unfavourable outcome.

Key words: Wilson's disease, late diagnosis.

Болезнь Вильсона–Коновалова (БВК) (гепатолентикулярная дегенерация) – наследственное аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся нарушением метаболизма меди и избыточным ее накоплением в печени и ЦНС. Причина заболевания – мутации структурного гена митохондриальной медь-транспортующей АТФазы Р типа (АТР7В) в различных тканях, приводящие к нарушению транспортировки меди. Ген АТР7В картирован на хромосоме 13 (13q14.3), наиболее распространенные мутации локализованы (обнаружены) в 14 и 15 экзонах гена. В настоящее время описано более чем 300 мутаций [1], что может объяснять клинический полиморфизм заболевания. Средняя частота заболевания в мире составляет 1:30 000, частота гетерозиготных носителей – 1:90 [2–4].

При БВК нарушения метаболизма меди заключаются в снижении скорости включения меди в церулоплазмин и снижении билиарной экскреции меди (на 20–40%) при нормальной интестинальной абсорбции. Это приводит к повышению концентрации ионов меди в тканях-мишенях, прежде всего – в печени. Позднее уровень не связанной с церулоплазмином меди возрастает в плазме, что приводит к увеличению экскреции и отложению ионов меди в экстрапеченочных тканях: роговице (образование кольца Кайзера–Флейшера), головном мозге, особенно в базальных ганглиях (лентикулярная дегенерация), почках (почечно-канальцевая дисфункция), скелетных и сердечной мышцах, костях и суставах.

При БВК имеет место диффузное отложение ионов меди в цитоплазме, и клеточный некроз является финальной стадией поражения тканей-мишеней. Манифестация заболевания варьирует значительно – от 10 до 40 лет [2, 5]. В детском возрасте диагностируют преимущественно нарушения функции печени (печеночная форма), на втором десятилетии жизни и у взрослых преобладают неврологическая симптоматика и психические нарушения (нейропсихическая форма), возможно сочетание симптомов обеих форм.

Клинические проявления БВК разнообразны. Со стороны печени – хронический гепатит, цирроз, фульминантный гепатит. Поражение ЦНС характеризуется неврологическими проявлениями (тремор кистей, нарушение координации, спазмы лицевой мускулатуры, дизартрия, затруднение письма, непостоянная ригидность конечностей, нарушения глотания, амимичность лица) и психическими нарушениями (депрессии, фобии, асоциальные поступки). Психические нарушения у детей проявляются как плохое поведение в школе, возбуждение, навязчивые состояния, агрессия, неврозы, психозы. Важность поведенческих проявлений при рассматриваемой патологии отмечена многими авторами [6–8]. Поражение глаз обусловлено отложением гранул меди в роговице и образованием кольца Кайзера–Флейшера, которое во время лечения может исчезать. Этот симптом встречается у 95% больных с неврологическими и психическими нарушениями [9]. Со стороны почек отмечаются реналь-

Контактная информация:

Филимонова Маргарита Николаевна – врач высшей категории, зав. отд. наследственных болезней Генетической клиники ГУ Научно-исследовательского института медицинской генетики Томского научного центра Сибирского отделения РАН
Адрес: 634003 г. Томск, ул. Кривая, 31 отделение наследственных болезней Генетической клиники ГУ НИИ медицинской генетики ТНЦ СО РАН
Тел.: 8 (3822) 65-38-51, E-mail: margarita.filimonova@madgenetics.ru
Статья поступила 09.08.08, принята к печати 23.09.09.

ные тубулярные нарушения, снижение гломерулярной фильтрации, нефролитиаз. Симптомами поражения костно-мышечной системы являются остеомаляция, остеопороз, дегенеративные заболевания суставов. Для БВК характерны следующие гематологические изменения: лейкопения, тромбоцитопения, коагулопатия, гемолиз с последующим развитием анемии. Со стороны желудочно-кишечного тракта наблюдаются холелитиаз, панкреатит. У части больных отмечаются изменения сердечно-сосудистой системы (нарушение проводимости, аритмия, кардиомиопатия) и эндокринные нарушения (задержка пубертатного развития, гинекомастия, аменорея).

Основными диагностическими маркерами заболевания являются хроническое заболевание печени, иногда с фульминантным течением; неврологическая симптоматика в виде экстрапирамидных и мозжечковых нарушений; наличие колец Кайзера–Флейшера; снижение сывороточной концентрации церулоплазмينا и суммарной сывороточной концентрации ионов меди в сочетании с повышенной экскрецией меди с мочой; повышение печеночной концентрации меди (пункционная биопсия печени); мутации в гене АТР7В, выявляемые ДНК-анализом (молекулярно-генетическими методами).

Лечение гепатолентикулярной дегенерации начинается с диеты, исключающей продукты с высоким содержанием меди (печень, почки, моллюски, шоколад, бобы, горох, необработанная пшеница) и назначением Д-пенициллина (купренил), обладающего хелатирующим эффектом. Препарат образует хелатные комплексы с медью, которые выделяются с мочой. При применении Д-пенициллина дополнительно назначают пиридоксин, так как Д-пенициллин является его антагонистом. Улучшение наступает в течение года непрерывного приема препарата. У части больных, имеющих неврологическую симптоматику, отмечается значительное ухудшение состояния после начала приема Д-пенициллина. Считают, что на фоне лечения высвобождается большое количество печеночной меди, которая может откладываться в головном мозге и усиливать неврологическую симптоматику.

При непереносимости Д-пенициллина применяют препараты цинка (оксид, сульфат, ацетат), подавляющие всасывание меди в кишечнике путем индукции синтеза металлотенинов (медьсвязывающих белков) в эпителии тонкой кишки и гепатоцитах. При развитии фульминантной печеночной недостаточности, неэффективной терапии хелаторами меди, прогрессировании необратимых неврологических нарушений проводят трансплантацию печени.

Настоящая публикация иллюстрирует клинический случай гепатолентикулярной дегенерации у пациента 18 лет. Приведенное наблюдение демонстрирует клиническую картину терминальной стадии заболевания и имеет своей целью привлечь внимание специалистов на возможность ранней диагностики этой патологии. Несмотря на тяжесть и полиорганность поражения, возможно эффективное лечение заболевания препаратами, связывающими и выводящими ионы меди. Случай, представленный нами, будет интересен педиатрам и врачам других специ-

альностей: гастроэнтерологам, неврологам, психиатрам в связи с трудностью диагностики заболевания.

Пациент М. госпитализирован в отделение наследственных болезней Генетической клиники ГУ НИИ медицинской генетики ТНЦ СО РАМН с жалобами на заторможенность, замедленность речи, пошатывание при ходьбе, дрожание в ногах, агрессивность.

Из анамнеза: больной – единственный ребенок в семье, от I беременности, протекавшей с токсикозом и угрозой прерывания. Роды преждевременные на сроке 31 неделя (масса 2200 г, длина – 45 см), с рождения находился на искусственном вскармливании. Рос и развивался соответственно возрасту. В 8 лет перенес безжелтушную форму вирусного гепатита. Лабораторного подтверждения типа гепатита нет. С этого момента ребенка стали беспокоить тяжесть и боли в правом подреберье. В 13 лет проведено лечение описторхоза и лямблиоза.

Кровнородственных браков в родословной не зарегистрировано. При клинико-генеалогическом анализе установлено, что у родного дяди пациента по линии отца логоневроз с 6 лет и с 20 лет тремор рук.

В 16 лет появились жалобы: стал рассеянным, заторможенным, появилось легкое покачивание при ходьбе. Стал плохо учиться, потерял интерес к обучению, с трудом окончил школу. В 18 лет поступил в училище, но учиться не смог. Потерял интерес к окружающему и друзьям, предпочитал находиться дома, перестал читать, резко ухудшилась память. Усилились заторможенность и пошатывание при ходьбе. Появились головокружения и повышение артериального давления до 160/90 мм рт. ст. Пациент был госпитализирован в клинику кафедры неврологии СибГМУ, где был поставлен диагноз: гепатолентикулярная дегенерация (болезнь Вильсона–Коновалова), экстрапирамидно-корковая форма: акинетико-ригидный синдром, псевдобульбарный синдром, рефлекторный тетрапарез; когнитивные нарушения средней степени; цирроз печени, спленомегалия. Больной был направлен на госпитализацию в профильное учреждение – отделение наследственных болезней Генетической клиники для уточнения диагноза и лечения.

При поступлении в стационар состояние пациента тяжелое. При осмотре телосложение нормостеническое, рост 192 см, вес 79,4 кг (ИМР=21,5). Рот открыт, выражено слюнотечение. На вопросы отвечает медленно и односложно, отмечается дизартрия. Неврологический статус: объем активных движений глазных яблок несколько ограничен вверх, конвергенция ослаблена с двух сторон, слегка сглажена носогубная складка справа. Имеют место грубые рефлексы орального автоматизма: хоботковый, ладонно-подбородочный, назолабиальный. Походка у больного атактическая, в позе Ромберга покачивается. Мышечный тонус слегка повышен по пластическому типу, наблюдаются клонид левой стопы, симптом Штрюмпеля с двух сторон, легкий адиодохикинез в левой руке. Отмечается дурашливость поведения, насильственные эмоции – смех, мышление замедлено.

Общий анализ крови: Нб 118 г/л, эр. $4,3 \cdot 10^{12}/л$, тр. $43 \cdot 10^9/л$, л. $2,5 \cdot 10^9/л$, гранулоциты 58%, лимф. 37%, мон. 5%, СОЭ 2 мм/ч.

Общий анализ мочи без патологических особенностей.

Биохимический анализ крови: общий белок 63 г/л, глюкоза 5,5 ммоль/л, общий билирубин 26,3 мкмоль/л, прямой билирубин 10,9 мкмоль/л, АЛТ 46 МЕ, АСТ 34 МЕ, щелочная фосфатаза 160 МЕ, ЛДГ 249 МЕ, амилаза 87 МЕ, холестерин 2,8 ммоль/л, триглицериды 0,12 ммоль/л, креатинин 90 мкмоль/л, мочевина 3 ммоль/л, Са 2,39 ммоль/л, Р 1,33 ммоль/л, Fe 16,3 ммоль/л.

Биохимический анализ крови на содержание меди и церулоплазмину: медь 8,61 мкмоль/л (норма 11,0–22,0 мкмоль/л), церулоплазмин 138 мг/л (норма 180–450 мг/л).

Биохимический анализ мочи на определение суточной экскреции меди: медь 7,79 мкмоль/сут (норма 0,24–0,47 мкмоль/сут).

Анализ мочи по Зимницкому: дневной диурез – 780 мл, ночной диурез – 600 мл, общий диурез – 1380 мл, удельный вес 1010–1020, белок, сахар – отрицательны.

УЗИ печени выявило выраженные диффузные изменения паренхимы печени по типу портального цирроза, спленомегалию.

При проведении магнитно-резонансной томографии головного мозга обнаружены характерные для гепатолентикулярной дегенерации признаки симметричного поражения подкорковых ядер, моста и ножек среднего мозга (по типу спонгиозной дегенерации); нарушение наружной и внутренней ликвородинамики по открытому типу.

Консультация окулиста: патологии хрусталика и роговицы не выявлено, при осмотре глазного дна – сосуды сетчатки узкие (артериолы S<D), венозного полнокровия нет, кольца Кайзера–Флейшера не обнаружены.

Консультация психиатра: деменция легкой степени.

Пункционная биопсия печени с целью количественного определения печеночной концентрации меди не проводилась в связи с тяжелым состоянием больного.

Молекулярно-генетического исследование подтвердило диагноз БВК. Было проведено исследование образца ДНК на наличие частых мутаций в 14 и 15 экзонах гена АТР7В. В экзоне 14 обнаружена частая мутация (С3207А), вторая – не идентифицирована. Учитывая их разнообразие (более 300) следует предположить, что это одна из редких мутаций.

Пациенту была назначена диета с исключением продуктов, содержащих медь, и купренил (Д-пеницилламин) 250 мг в сутки с постепенным увеличением дозы до 750 мг. С целью снятия интоксикации и улучшения функции печени пациент получал витамин В₆, дюфалак, реополиглюкин, гептрал, эссенциале, мексидол.

На фоне терапии общее состояние пациента стало постепенно ухудшаться: выросли скованность, гиподинамия, перестал самостоятельно ходить, сидеть, появились нарушения глотания. Экскреция меди с мочой увеличилась до 17,5 мкмоль/сут. Доза купренила была снижена до 250 мг в сутки.

Пациент был переведен в отделение реанимации. Учитывая тяжесть и прогрессирующее неврологическое состояние, прогноз заболевания неблагоприятный.

Таким образом, представленный клинический случай демонстрирует позднюю диагностику БВК. Раннее начало заболевания: подостро протекавший гепатит с 8 лет с последующим развитием цирроза печени, психические нарушения поведения и когнитивных функций в 16 лет не вызвали настороженности врачей. Полисистемный характер поражения, появление и усиление неврологической симптоматики остались без внимания, и прогрессирующее течение заболевания протекало под другими диагнозами разных специалистов. Эффективность терапии данной патологии определяется степенью тканевого повреждения к моменту лечения. Своевременное обследование и диагностика нарушения метаболизма меди у пациента позволило бы начать лечение и избежать необратимых изменений.

Родственники пациентов с БВК должны быть обследованы, даже если нет клинических симптомов заболевания. Особое внимание необходимо обратить на sibсов больного. Возможна пренатальная диагностика методами ДНК-анализа, если известен генотип пробанда в отягощенной семье. Последние исследования, проведенные японскими специалистами по определению концентрации церулоплазмину в моче у детей 3-летнего возраста с целью раннего обнаружения пациентов в досимптоматическом периоде, свидетельствуют о целесообразности проведения такого обследования [14]. Возможно, использование подобного скрининга позволит улучшить выявляемость нарушенного обмена меди на доклинической стадии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gojova L, Jansova E, Kulm M et al. Genotyping microarray as a novel approach for the detection of АТР7В gene mutations in patients with Wilson disease. *Clin. Genet.* 2008; 73 (5): 441–452.
2. Краснопольская К.Д. Наследственные болезни обмена веществ: справочное пособие для врачей. М.: РОО «Центр социальной адаптации и реабилитации детей «Фохат», 2005.
3. Gollan JL, Gollan TJ. Wilson disease in 1998: genetic, diagnostic and therapeutic aspects. *J. Hepatol.* 1998; 28 (Suppl. 1): 28–36.
4. Schilsky ML. Wilson disease: genetic basis of copper toxicity and natural history. *Semin. Liver Dis.* 1996; 16: 83–95.
5. Brewer GJ, Yuzbasiyan-Gurkan V. Wilson disease. *Medicine.* 1992; 71: 139–164.
6. Srinivas K, Sinha S, Taly AB et al. Dominant psychiatric manifestations in Wilson's disease: a diagnostic and therapeutic challenge! *J. Neurol. Sci.* 2008; 266 (1–2): 104–108.
7. Machado AC, Deguti MM, Caixeta L et al. Mania as the first manifestation of Wilson's disease. *Bipolar Disord.* 2008; 10 (3): 447–450.
8. Jukić I, Titlic M, Tonkic A et al. Psychosis and Wilson's disease: a case report. *Psychiatr. Danub.* 2006; 18 (1–2): 105–107.
9. Sullivan CA, Chopdar A, Shun-Shin GA. Dense Kayser-Fleischer ring in asymptomatic Wilson's disease (hepatolenticular degeneration). *Br. J. Ophthalmol.* 2002; 86 (1): 114.
10. Nakayama K, Kubota M, Katoh Y et al. Early and pre-symptomatic detection of Wilson's disease at the mandatory 3-year-old medical health care examination in Hokkaido Prefecture with the use of a novel automated urinary ceruloplasmin assay. *Mol. Genet. and Metabol.* 2008; 94 (3): 363–367.