

# Случай гепатолентикулярной дегенерации со «скрытой» патологией печени

Н.В. Вялова, Д.С. Долока, Т.Н. Проскокова, А.М. Хелимский

ФГБОУ ВПО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России, Хабаровск, Россия

Представлено описание случая гепатолентикулярной дегенерации (ГЛД) у пациента 27 лет. Заболевание дебютировало в виде изолированной психоневрологической симптоматики (главным образом, полиморфные экстрапирамидные и мозжечковые расстройства). Каких-либо клинических, лабораторных или ультразвуковых признаков поражения печени обнаружено не было. Выявить патологию печени удалось лишь при специальном исследовании с помощью эластографии. Диагноз подтвержден молекулярно-генетическим методом (выявление мутаций в гене *ATP7B*). Обсуждаются сложности своевременного распознавания ГЛД и современные возможности лабораторно-инструментальной диагностики заболевания.

**Ключевые слова:** гепатолентикулярная дегенерация, двигательные расстройства, диагностика.

**Для цитирования:** Вялова Н.В., Долока Д.С., Проскокова Т.Н., Хелимский А.М. Случай гепатолентикулярной дегенерации со «скрытой» патологией печени. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2017; 11(2): 72–75.

DOI: 0.18454/ACEN.2017.2.10

## Hepatolenticular degeneration with hidden pathology of liver: Case report

Nadezhda V. Vyalova, Denis S. Doloka, Tatyana N. Proskokova, Aleksandr M. Khelimskiy

Far-Eastern State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Khabarovsk, Russia

A case of hepatolenticular degeneration (HLD) in a 27-year-old patient is reported. The earliest signs of the disease were observed as isolated psychoneurological symptoms (mainly as polymorphic extrapyramidal and cerebellar disorders). Neither clinical, nor laboratory, nor sonographic signs of liver pathology were detected. Liver pathology was revealed only during special examination by elastography. The diagnosis was verified by molecular genetic testing (detecting mutations in the *ATP7B* gene). Challenges of timely recognizing HLD and the modern potential of diagnosing the disease using the laboratory and instrumental techniques are discussed.

**Keywords:** hepatolenticular degeneration, movement disorders, diagnosis.

**For citation:** Vyalova N.V., Doloka D.S., Proskokova T.N., Khelimskiy A.M. [Hepatolenticular degeneration with hidden pathology of liver: Case report]. *Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2017; 11(2): 72–75.

DOI: 0.18454/ACEN.2017.2.10

Гепатолентикулярная дегенерация (ГЛД), или болезнь Вильсона-Коновалова – редкое генетически обусловленное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, характеризующееся нарушением обмена меди и избыточным ее накоплением в различных органах и тканях (прежде всего печени и головном мозге), с манифестацией симптомов преимущественно в молодом возрасте [1–3].

Заболевание связано с повреждением гена *ATP7B*, в котором к настоящему времени идентифицировано уже более 600 различных мутаций. Одной из наиболее частых мутаций, приводящей к возникновению ГЛД, является миссенс-мутация His1069 Gln (3207C>A) [4–6]. В российской популяции она выявляется в 31% случаев заболевания [7].

Патологический процесс при ГЛД носит мультисистемный характер, основными органами-мишенями являются головной мозг, печень и почки [2, 8, 9].

Неврологические проявления ГЛД включают: дистонию, тремор, паркинсонизм, мозжечковую атаксию, дизартрию, гиперсаливацию и др. [1, 10]. На МРТ головного мозга при этом выявляется двустороннее симметричное повышение интенсивности сигнала в области скорлупы, бледного шара, заднем крае внутренней капсулы, таламусе. За счет комбинации пониженного сигнала в проекции красных ядер и повышенного сигнала в окружающей области среднего мозга на T2-взвешенных изображениях формируется картина, внешне напоминающая «голову панды» – белоголовый медведь с черными овалами вокруг глаз и черными ушами [11, 12]. Такая картина помогает правильной диагностике заболевания, особенно в атипичных случаях.

Поражение печени при ГЛД проявляется в виде острого или хронического гепатита или цирроза, или в виде фульминантной печеночной недостаточности. Цирроз печени при ГЛД может длительно протекать бессимптомно или малосимптомно, однако он выявляется у всех больных с невро-

логической симптоматикой [2, 3, 7]. Манифестация «вилсонаовского» цирроза печени и его осложнений, результаты биохимических тестов не отличаются от симптомов при другой этиологии циррозов [3, 7]. К клиническим проявлениям печеночной недостаточности относят: синдром «плохого питания», снижение тургора тканей, сухость кожи, иктеричность кожи и склер, зуд кожи, сосудистые «звездочки», пальмарную эритему, «белые» ногти, лихорадку, геморрагический диатез, гинекомастию, увеличение или уменьшение размеров печени, диспепсические расстройства, боли в правом подреберье, особенно после приема жирной пищи, спленомегалию, отеки, асцит, запоры [3, 13, 14].

Представляем **клинический случай** ГЛД без явной патологии печени, диагностика которого потребовала проведения специальных методов исследования.

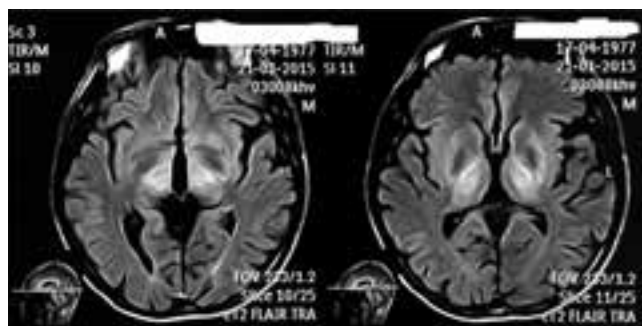
**Больной Ч.**, 27 лет, предъявляет жалобы на дрожание рук, больше правой, усиливающееся при движении, волнении, пошатывание, повышенное отделение вязкой слюны, снижение памяти на текущие и прошлые события.

**Анамнез заболевания.** Со школьного возраста наблюдался с диагнозом «аутизм» (был замкнутым, малообщительным, стеснительным). Окончил среднюю школу, затем вуз заочно из-за трудностей с общением. В возрасте 25 лет появилось дрожание мизинца справа, в течение полугода распространившееся на всю руку, постепенно присоединились гиперсаливация, нарушения памяти. При обследовании спустя год на МРТ головного мозга обнаружены (по данным выписки) «изменения базальных ганглиев, таламуса и ствола мозга, умеренно выраженная смешанная гидроцефалия»; при ультразвуковом исследовании увеличения печени и селезенки не выявлено. Диагностирован ювенильный паркинсонизм. На фоне приема прамипексола и клоназепама в течение нескольких месяцев отмечалось усиление тремора правой руки, присоединился тремор левой руки, появилось пошатывание, усиление скованности и саливации, пациент стал более заторможенным.

**При осмотре в клинике:** состояние удовлетворительное, астенического телосложения. Кожные покровы бледной окраски, чистые. Артериальное давление – 120/80 мм рт. ст., пульс – 84 удара в мин. Диспепсические расстройства, боли и тяжесть в правом подреберье отрицает, запоров нет. Живот мягкий, безболезненный при пальпации во всех отделах, печень и селезенка не увеличены.

**Неврологический статус.** Фон настроения снижен, на вопросы отвечает односложно. Со стороны черепных нервов без патологии. Гипомимия, гипофония: речь тихая, замедленная. Объем движений и сила в конечностях полные. Тонус аксиальных мышц, мышц конечностей повышен по пластическому типу, грубее справа. Грубый постуральный, кинетический и интенционный тремор в правой руке (по типу тремора Холмса), менее выраженный дрожательный гиперкинез такого же типа в левой руке; тремор усиливается при волнении. Из-за дрожания не может писать, самостоятельно принимать пищу, нуждается в постоянной посторонней помощи. Сухожильные и надкостничные рефлексы живые, равномерные, патологических рефлексов нет. Пошатывание в пробе Ромберга и при ходьбе. Ахейрокинез справа.

В верхнем сегменте роговицы обоих глаз adoculus видно кольцо Кайзера–Флейшера, подтвержденное при офтальмологическом осмотре.



**Рис. 1. МРТ головного мозга больного Ч. (FLAIR)**  
Двустороннее симметричное повышение интенсивности сигнала в проекции головки хвостатого ядра, скорлупы, таламуса

**Fig. 1. An MR image of the brain of patient Ch. (FLAIR mode)**  
A bilateral symmetrical increase in signal intensity in the view of the head of the caudate nucleus, the putamen, and the thalamus



**Рис. 2. МРТ головного мозга больного Ч. (T2-взвешенное изображение).** «Лицо панды» (стрелка)

**Fig. 2. A T2-weighted MR image of the brain of patient Ch. (image).** Face of a giant panda sign (shown with arrow)

#### Данные обследования

**Общий анализ крови:** тромбоцитопения ( $135 \times 10^9/\text{л}$ ).

**Общий анализ мочи:** протеинурия (0,46 г/л), лейкоциты 2–4 в поле зрения, эритроциты измененные 2–3 в поле зрения.

**Биохимический анализ крови:** общий белок – 72 г/л, мочевины – 5,04 ммоль/л, креатинин – 134 мкмоль/л (норма 71–115 мкмоль/л), билирубин – 27,1 ммоль/л, АЛТ – 18 ед/л (норма 5–40 ед/л), АСТ – 25 ед/л (норма 5–38 ед/л), щелочная фосфатаза – 196 ед/л (норма 70–270 ед/л).

**ЭКГ** – частота сердечных сокращений 64 удара в мин, ритм синусовый, электрическая ось сердца нормальная.

**УЗИ внутренних органов:** печень не увеличена, толщина правой доли 140 мм, левой доли – 65 мм. Паренхима средней эхогенности, структура умеренно неоднородна, сосудистый рисунок не деформирован, сохранен. Звукоточность сохранена. Внутривенные желчные протоки в обеих долях не расширены. V. portae – 11 мм, v. lienalis – 7 мм, холедох – 3 мм. Желчный пузырь не увеличен, перегиб в области тела, объем 21 см<sup>3</sup>, стенки ровные, однородные, толщиной 2 мм, в просвете дополнительных образований нет. Поджелудочная железа, селезенка – без патологии, признаки нефроптоза слева I степени.

**МРТ головного мозга:** в проекции головок хвостатых ядер, скорлупы, таламусов симметрично с двух сторон определяется повышенная интенсивность сигнала в режиме FLAIR (рис. 1). При прицельном исследовании среднего мозга и верхней части моста – повышение интенсивности

сигнала на Т2-взвешенных изображениях вокруг красных ядер и черной субстанции в виде «лица панды» (рис. 2), повышение сигнала от задних отделов моста. Боковые желудочки асимметричные, правый больше левого, умеренно расширены на уровне центральных отделов (справа – 1,9 см, слева – 1,5 см), индекс боковых желудочков 25,7 (норма 18,0–22,1); поперечный размер передних рогов справа 0,8 см, слева – 0,8 см, индекс поперечных рогов 26,4 (норма 24,0–26,3) III желудочек расширен до 0,9 см., IV желудочек не расширен.

*Акустические стволовые вызванные потенциалы:* выражено увеличение латентности III пика и межпикового интервала I–III, а также снижение амплитуды V пика с обеих сторон, что свидетельствует о нарушении проведения слуховой афферентации на понтомезенцефальном уровне с обеих сторон.

Таким образом, в представленном случае у больного 27 лет с типичной неврологической картиной ГЛД (сочетание паркинсонического синдрома, атаксии, грубого постурального и кинетического тремора в руках, гиперсаливации, дисфонии, психических изменений) и характерными для данного заболевания изменениями на МРТ головного мозга (умеренно выраженная атрофия полушарий мозга, симметричные очаговые изменения базальных ядер, среднего мозга и моста, «лицо панды») отсутствовали какие-либо клинические либо рутинные лабораторно-инструментальные признаки поражения печени. В связи с этим было решено провести эластографию печени: эластичность составила 6,5 кПа, что соответствовало минимальной степени фиброза F1 по критериям METAVIR.

Исследование *медно-белкового гомеостаза* выявило снижение уровня меди в крови – 4,36 мкмоль/л (норма 12,56–24,34 мкмоль/л), повышение суточной экскреции меди –

123,69 мкг/л (норма 2–80 мкг/л), снижение уровня церулоплазмينا сыворотки крови – 0,06 г/л (норма 0,15–0,6 г/л).

При *молекулярно-генетическом исследовании* выявлена типичная мажорная мутация His1069 Gln (3207C>A) гена *ATP7B* в гомозиготном состоянии.

*Диагноз:* ГЛД, ригидно-дрожательная форма.

С февраля 2015 г. начата медьэлиминирующая терапия D-пеницилламином и препаратом цинка (цинктерал).

Спустя 9 мес от начала терапии состояние больного значительно улучшилось: отмечалось выраженное уменьшение тремора правой руки, исчезновение тремора левой руки. Пациент стал писать, самостоятельно принимать пищу, выполнять все движения правой рукой, которые были невозможны до лечения, в т.ч. необходимую работу по дому. Исчезли атаксия, ахейрокинез, саливация. Улучшился фон настроения, стал более общителен. Сохраняются элементы ригидности в правой руке, легкая гипомимия. Проведение эластографии печени в динамике на фоне лечения прогрессирования фиброза не выявило (эластичность 6,9 кПа, степень фиброза F1 по METAVIR).

Представленное наблюдение показывает, что при наличии экстрапирамидной симптоматики у лиц молодого и среднего возраста необходимо проводить дифференциальный диагноз с ГЛД даже при отсутствии признаков патологии печени. При этом необходимо использовать все доступные современные методы диагностики, в т.ч. эластографию печени, при необходимости – пункционную биопсию печени с исследованием содержания меди, а также молекулярно-генетический анализ.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
The authors declare there is no conflicts of interest.*

## Список литературы

1. Вялова Н.В., Проскокова Т.Н., Хелимский А.М. Гепатолентикулярная дегенерация: клиника, диагностика, лечение. Дальневосточный медицинский журнал 2012; 4: 130–134.
2. Коновалов Н.В. Гепатоцеребральная дистрофия. М.: Медицина, 1960. 555 с.
3. Лекарь П.Т., Макарова В.А. Гепатоцеребральная дистрофия. Л.: Медицина, 1984. 206 с.
4. Магжанова Ю.Р. Гено-фенотипические корреляции при болезни Вильсона в республике Башкортостан: дис. ... канд. мед. наук. Уфа. 2007: 176с.
5. Чуркина И.Г., Дамулин И.В., Артемьев Д.В. Гепатоцеребральная дегенерация. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии 2006; 4: 3–8.
6. Gupta A., Aikath D., Neogi R. Molecular pathogenesis of Wilson disease: haplotype analysis, detection of prevalent mutations and genotype-phenotype correlation in Indian patients. Hum. Genet 2005; 118: 49–57.
7. Асанов А.Ю., Соколов А.А., Волгина С.Я. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Вильсона-Коновалова (гепатолентикулярная дегенерация). М., 2013. 71с.
8. Kitzberger R., Madi C., Ferenci P. Wilson's disease. Metab. Brain Dis. 2005; 20: 295–302. DOI:10.1007/s11011-005-7910-8. PMID: 16382340.
9. Walshe J.M., Yealland M. Wilson's disease: the problem of delayed diagnosis. J. Neurol. Neurosurg. Psych. 1992; 55: 692. PMID: 1527540.
10. Вялова Н.В., Проскокова Т.Н., Хелимский А.М. Психические нарушения при гепатолентикулярной дегенерации. Дальневосточный медицинский журнал. 2013; 4: 88–91.
11. Iwata M. MRI diagnosis of neurodegenerative disorders. RinshoShinkeigaru. 2005; 45: 947–951. PMID: 16447770.
12. Mochizuki H., Kamakura K., Masaki T. Atypical MRI features of Wilson's disease: high signal in globuspallidus on T1-weighted images. J. Neurol. 1997; 39: 171–174. PMID: 9106287.

## References

1. Vyalova N.V., Proskokova T.N., Khelimskiy A.M. [Hepatolenticular degeneration: clinic, diagnostics, and treatment]. Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal. 2012; 4: 130-134. (in Russ.).
2. Konovalev N.V. Hepatocerebral'naya distrofiya. [Hepatocerebral dystrophy]. Moscow: Meditsina. 1960. 555p. (in Russ.).
3. Lekar' P.G., Makarova V.A. Hepatocerebral'naya distrofiya. [Hepatocerebral dystrophy]. Moscow. Meditsina; 1984. 206 p. (in Russ.).
4. Magzhanova Yu.R. Geno-fenotipicheskie korrelyatsii pri bolezni Vil'sona v respublike Bashkortostan. Diss. kand. med. nauk [Geno-phenotype correlation in Wilson's disease in the republic of Bashkortostan. PhD diss. (Med.)]. Ufa. 2007: 176p. (in Russ.).
5. Churkina I.G., Damulin I.V., Artem'ev D.V. [Hepatocerebral degeneration]. Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, gepatologii 2006; 4: 3–8. (in Russ.).
6. Gupta A., Aikath D., Neogi R. Molecular pathogenesis of Wilson disease: haplotype analysis, detection of prevalent mutations and genotype-phenotype correlation in Indian patients. Hum. Genet. 2005; 118: 49–57.
7. Asanov A.Yu., Sokolov A.A., Volgina S.Ya. et al. [State Clinical Recommendations on Diagnostics and Treatment of Wilson-Konovalev Disease (Hepatolenticular Degeneration)]. Moscow. 2013. 71p. (in Russ.).
8. Kitzberger R., Madi C., Ferenci P. Wilson's disease. Metab. Brain Dis. 2005; 20: 295–302. DOI:10.1007/s11011-005-7910-8. PMID: 16382340.
9. Walshe J.M., Yealland M. Wilson's disease: the problem of delayed diagnosis. J. Neurol. Neurosurg. Psych. 1992; 55: 692. PMID: 1527540.
10. Vyalova N.V., Proskokova T.N., Khelimskiy A.M. [Mental disorders under hepatolenticular degeneration]. Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal. 2013; 4: 88–91. (in Russ.).
11. Iwata M. MRI diagnosis of neurodegenerative disorders. RinshoShinkeigaru. 2005; 45: 947–951. PMID: 16447770.
12. Mochizuki H., Kamakura K., Masaki T. Atypical MRI features of Wilson's disease: high signal in globuspallidus on T1-weighted images. J. Neurol. 1997; 39: 171–174. PMID: 9106287.

13. Mdicci V., Mirante V.G., Fassati L.R. Liver transplantation for Wilson's disease: The burden of neurological and psychiatric disorders. *Liver Transpl.* 2005; 11: 1056–1063.

14. Tao T.Y., Gitlin J.D. Hepatic copper metabolism: insights from genetic disease. *Hepatology* 2003; 37: 1241–1247. DOI:10.1053/ihcp.2003.50281. PMID: 12773998.

13. Mdicci V., Mirante V.G., Fassati L.R. Liver transplantation for Wilson's disease: The burden of neurological and psychiatric disorders. *Liver Transpl.* 2005; 11: 1056–1063.

14. Tao T.Y., Gitlin J.D. Hepatic copper metabolism: insights from genetic disease. *Hepatology* 2003; 37: 1241–1247. DOI:10.1053/ihcp.2003.50281. PMID: 12773998.

**Информация об авторах:** Вялова Н.В. — асс. каф. неврологии и нейрохирургии с курсом ФПК и ППС ДВГМУ, Хабаровск, Россия;

Долока Д.С. — врач-невролог каф. неврологии и нейрохирургии с курсом ФПК и ППС ДВГМУ, Хабаровск, Россия;

Проскокова Татьяна Николаевна — д.м.н., проф. каф. неврологии и нейрохирургии с курсом ФПК и ППС ДВГМУ. 680000, г. Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, д. 35. E-mail: proskokova2011@yandex.ru;

Хелимский А.М. — д.м.н., проф., зав. каф. неврологии и нейрохирургии с курсом ФПК и ППС ДВГМУ, Хабаровск, Россия.

**Information about the authors:** Nadezhda V. Vyalova, Assistant Professor, Division of Neurology and Neurosurgery, Department of Continuing Medical Education and Professional Development, Far-Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russia;

Denis S. Doloka, Neurologist, Division of Neurology and Neurosurgery, Department of Continuing Medical Education and Professional Development, Far-Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russia;

Tatyana N. Proskokova, D. Sci. (Med.), Prof., Division of Neurology and Neurosurgery, Department of Continuing Medical Education and Professional Development, Far-Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russia. 680035 Russia, Khabarovsk, str. Muraveva-Amurskogo, d 35; e-mail: proskokova2011@yandex.ru;

Aleksandr M. Khelimskiy — D. Sci. (Med.), Prof., Head of the Division of Neurology and Neurosurgery, Department of Continuing Medical Education and Professional Development, Far-Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russia.