



УНИВЕРИТЕТСКА КЛИНИКА ЗА НЕВРОЛОГИЈА

Универзитет Св. Кирил и Методиј | Медицински Факултет

Водњанска 17, 1000 Скопје, Република Македонија

тел. +389 (02) 3111904 | факс +389 (02) 3211091

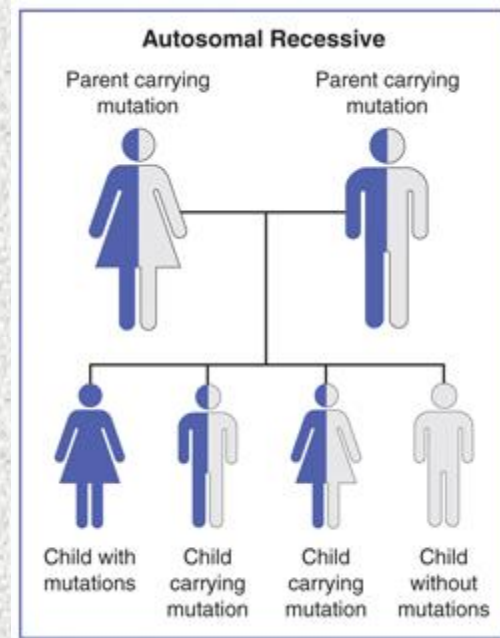
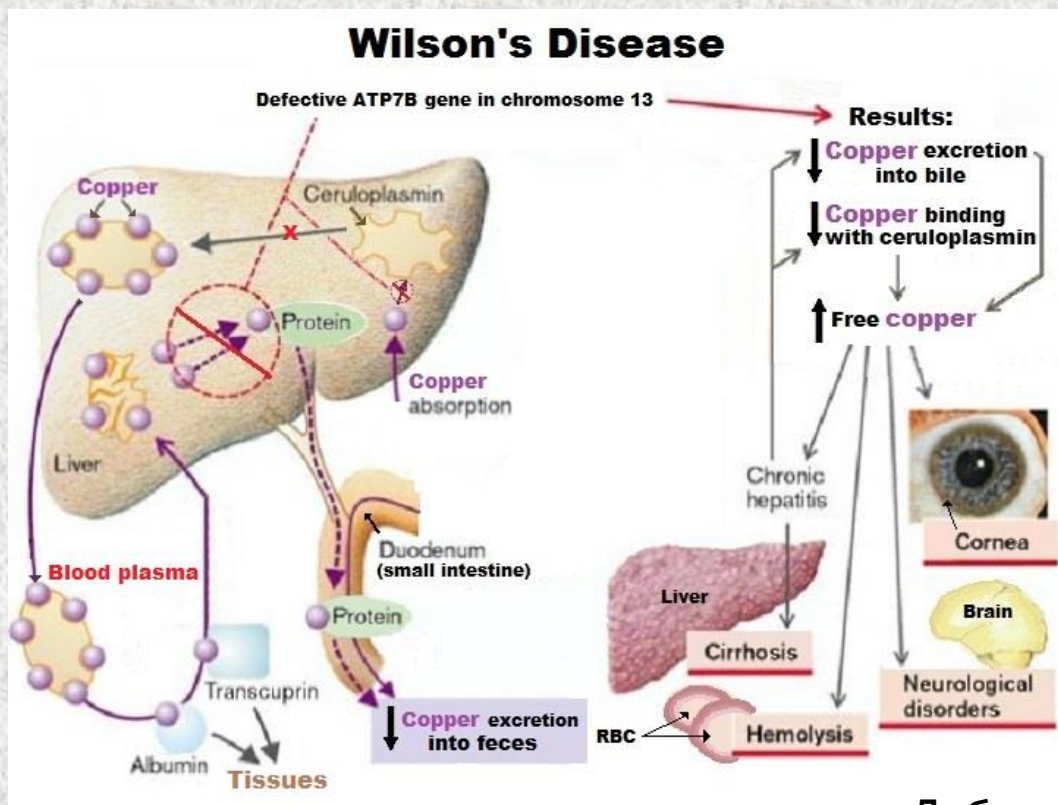
nevrogija@nevrogija.com.mk

Morbus Wilson

Невролошки манифестации

Асист. Др. Николина Тановска

Мутација на ГЕН / транспортер на бакар P-type ATPase (ATP7B), кој овозможува врзување на Cu со ceruloplasmin и екскреција на бакарот во жолчните патишта



Извор: www.thinglink.com

Лабораториски маркери:

Серумски церулоплазмин редуциран
 Вкупен серумски бакар редуциран
 Неврзан серумски бакар зголемен
 Бакар во урина зголемен

Клинички манифестации на Вилсон-ова болест:

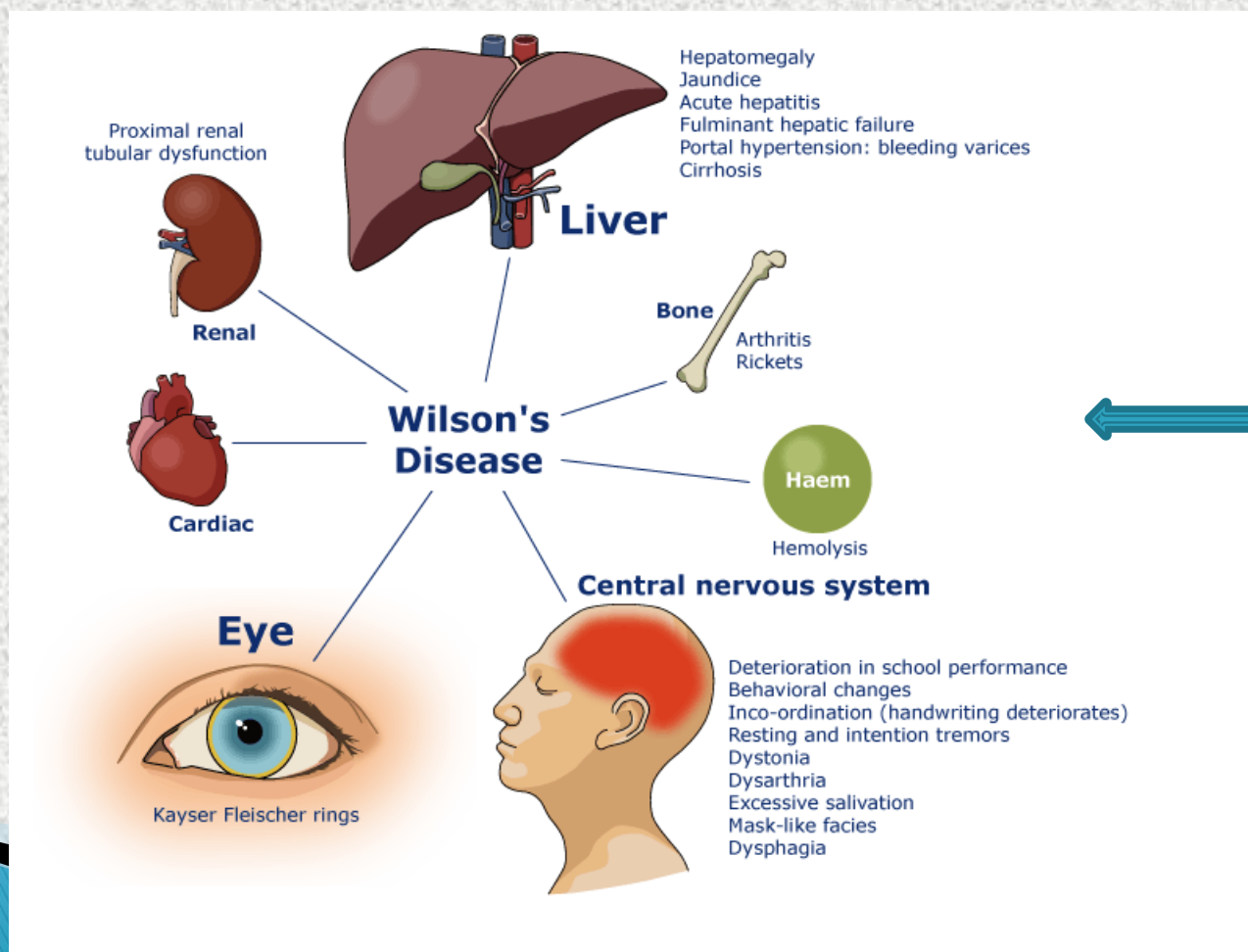
Хепатална дисфункција

Невролошка дисфункција

Психијатриски манифестации

Офталмолошки манифестации

Хематолошки нарушувања



Невролошки манифестации

кај 40-60%

иницијална манифестација кај 20-30% болни

20 год. возраст (6-72 год.)

Нарушувања на движењето заради дисфункција на базалните ганглии

тремор

дистонија

хореа

атетоза

паркинсонизам

миоклонус

церебеларна дисфункција

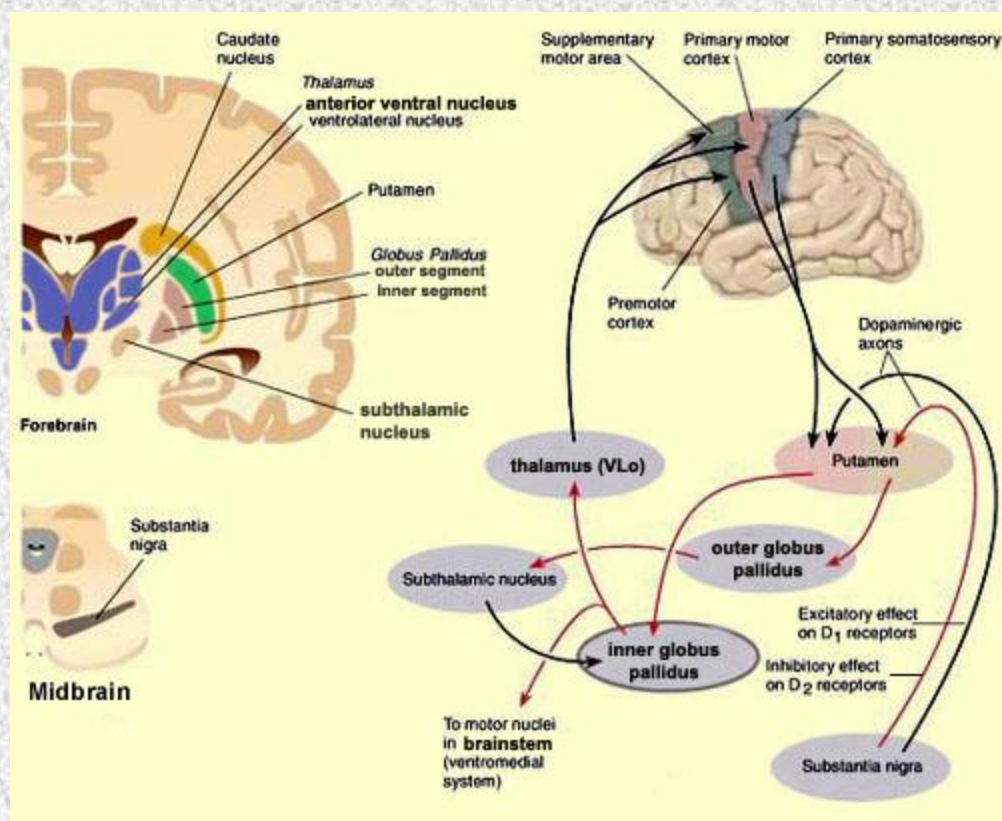
дизартрија, дисфагија

автономна дисфункција

епилептични напади

периферна невропатија

главоболка



Дентаторуброталамичен,
понтocereбеларен, кортикоспинален тракт

Класификации

- Hall, 1921

(1) класична форма - прогресивна ригидност и тремор (во втората и трета деценија), лоша прогноза;

(2) Доминантен тремор (Strumpell-Westphal), слична на мултипна склероза, кај повозрасни болни, со релативно полесен тек (псевдосклеротична форма);

(3) клинички симптоми опишани како торзиони спазми (Hall, 1921), која според денешниот опис е дистонична форма.

- Denny-Brown, 1962

(1) јувенилна, со појава на невролошки симптоми во втората деценија, со хиперкинетички/дистонични симптоми, и невропатолошки промени лоцирани главно во путамен);

(2) псевдосклеротичен тип, со интенционен и постурален тремор со невропатолошки лезии лоцирани главно во церебралниот кортекс, таламус, субталмички региони и нуклеус дентатус.

- Marsden, 1987

хиперкинетска-дистонична форма (со дистонични држења и хореоатетоза),
атаксичната форма (со постурална нестабилност, интенционен тремор и атаксија)
паркинсонска форма (ригиор, тремор, хипокинезија).

- Oder et al., in 1993

дискинетичка форма (дистонија и хореоатетоза),
псевдосклеротична(со атаксија и постурален тремор)
псевдопаркинсонска форма (со ригор, тремор во мир и когнитивни нарушувања).

- Litwin et al., 2012

се базираат на доминација на главните невролошки манифестации:
дистонија, тремор, ригор-тремор.

На почетокот на симптоматскиот период на болеста најчесто една од невролошките манифестации : тремор, дизартрија, дистонија, поретко паркинсонизам.

Како болеста напредува, сложени комбинации на невролошки симптоми и знаци коегзистираат кај еден пациент.

Тремор

иницијална манифестација кај 22 до 55% од пациенти со невролошка манифестација

- во мирување,
- при движење-кинетски,
- во положба-постурален;

- проксимален,
- дистален

- унилатерален
- билатерален

Кинетичкиот тремор најчесто е дистален на горните екстремитети, со мала амплитуда, средна до висока фреквенција, сличен на есенцијален.

Груб wing-beating тремор, наликува на движење на крила, поретко се забележува, со мала фреквенција и висока амплитуда, проксимален на горните екстремитети, при одредена положба на телото (при латерална позиција на екстремитетите или со испружени кон напред со флексија во лактите, а дланките свртени надолу);

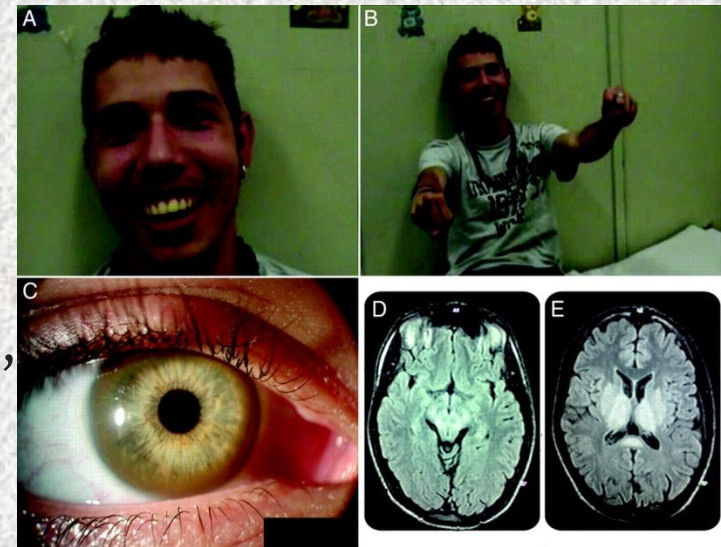
лезии на денаторуброталамичниот пат.

Дистонија

постојани, одржувани или повторувани мускулни контракции, кои доведуваат до неприродни, невообичаени, бизарни положби

кај 11 до 65% од пациентите

- фокална (дел од телото: дланка на пр.)
- сегментална (рака),
- мултифокална (повеќе сегменти: рака и лице),
- генерализирана.



risus sardonicus - дистоничен израз на лицето (дистонија на мимична мускулатура-присилна, претерана насмевка).

Дистонија на гласните жици, на мускулите за артикулација, и голтање често резултира со дисфонија, дизартрија и дисфагија

Блага манифестација до онеспособувачки дистонички положби на екстремитетите или трупот.



Фокална дистонија на дланката¹



Фокална дистонија на дланката, risus sardonicus¹



Мултифокална дистонија кај болен со Вилсон-ова болест

Генерализирана дистонија кај болен со Вилсон-ова болест¹

1. Czlonkowska A, Litwin T, Dusek P, et al. Wilson disease. Nature Reviews. Disease Primers. ID: (2018) 4:21.

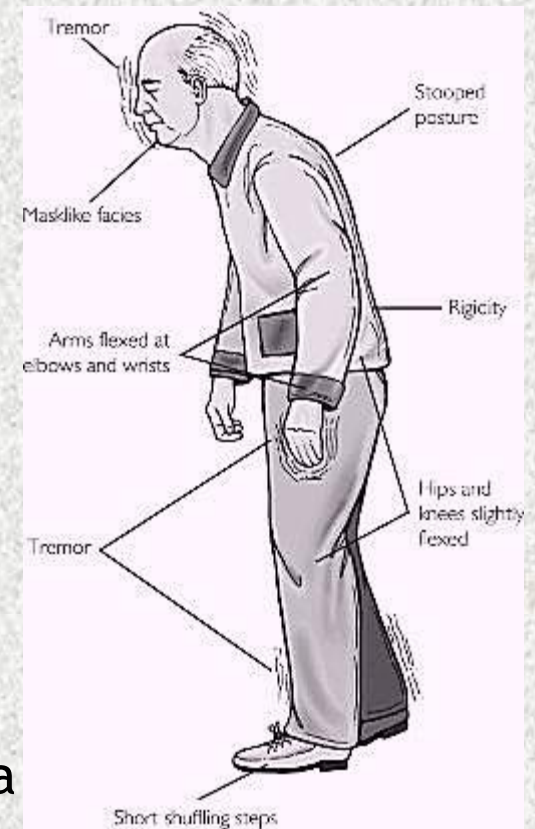
Паркинсонизам

кај 19-62% од болните со Вилсон-ова болест

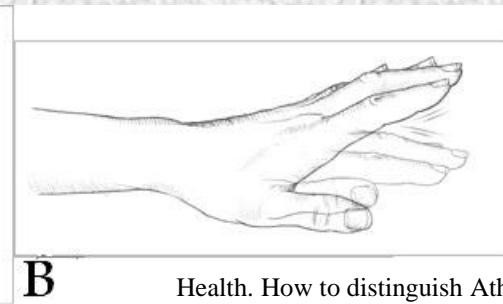
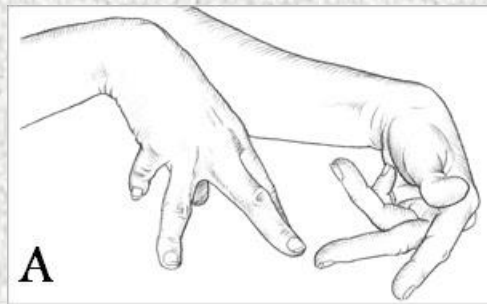
различни комбинации на

- хипомимија (експресија на лицето како маска),
- тремор во мир,
- брадикинезија,
- ригор,
- постурална нестабилност, нерамнотежа со флексија на телото/трупот,
- завлекување во одењето (завлекување на нозете по подлогата) со феномен на замрзнување (freezing) и несигурност/ како двоумење.

ретко како изолирана невролошка манифестација



Хореа



Health. How to distinguish Athetosis from Chorea ?

кај 6-16% од пациенти кои имаат невролошки симптоми;

почеста кај помлади пациенти (16 години и помлади) кај 20%;

кај возрасните пациенти со Вилсонова болест кај 3% .

Нагли, неконтролирани, делумно намерни (почнуваат како намерни), неправилни, ирегуларни движења на лицето, трупот, главата и екстремитетите кои ја нарушуваат, прекинуваат нормалната моторна активност.

Често е комбинирана со атетоза-бавни, некоординирани, несмасни движења, заедно предизвикуваат хореоатетоза, или хореодистонија (ако се комбинираат со дистонични положби).



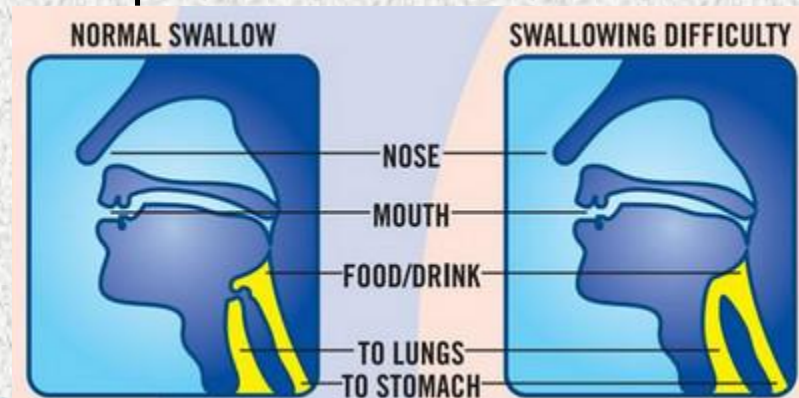
Дисфагија

кај 50% од болните со Вилсон-ова болест

го намалува квалитетот на живот на пациентот:

- нарушена координација заради дисфункција на структурите инволвирани во контролата на голтањето: базалните ганглии, церебелум или булбарните структури.
- нарушување на сите фази на голтањето, нарушување на нормална исхрана,
- дистонија на мускулите на лицето или вратот го нарушува актот на голтање со ризик од аспирација,
- псеудобулбарна парализа на усни, јазик, грло е ризик за аспирација, задушување и инфекции на респираторниот тракт.

Извор: hormelhealthlabsblog.com



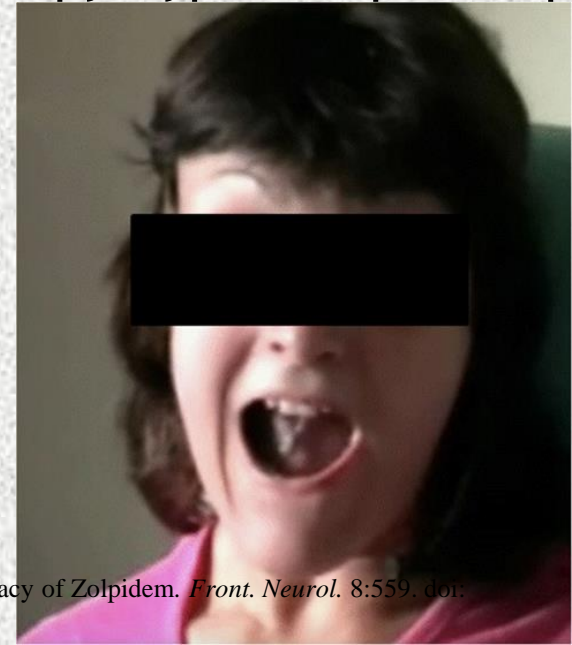
Дизартрија

43% од сите пациенти со Вилсон-ова болест

Поради опсегот на оштетувањата кај Вилсон-овата болест и засегањето на мноштво мозочни структури (базални ганглии, церебелум, булбарните структури, кортикоспиналниот и кортикобулбарниот пат), неколку форми на дизартрија:

- мешана форма;
- атаксична (со инволвирање на церебеларни структури и церебеларни симптоми);
- дистонична (хиперкинетска);
- хипокинетска (паркинсонска);
- спастична (псеудобулбарна).

Оромандибуларна и јазична дистонија со дистонија на отворање на вилицата и феномен на претекување кога пациентот се обидува да зборува.¹



Церебеларна дисфункција

Кај 30% од болните со Вилсон-ова болест

- атаксија, инкоординација
- дизартрија (атаксична)



Неконтролирано истекување на плунка (лигавење)

кај 68% од болните со Вилсон-ова болест

При нарушено голтање или орофацијална дистонија ("отворена уста и насмевка").

Когнитивно оштетување

две главни, но не и меѓусебно исклучиви категории:

Фронтален синдром:

- импулсивност,
- промискуитетност,
- нарушување на социјална проценка,
- апатија,
- намалено внимание,
- извршна/егзекутивна дисфункција со лошо планирање и донесување одлуки,
- емотивна инконтинентност.

Субкортикалната деменција:

- забавеност на мисловниот процес/размислување,
- оштетување на меморијата,
- егзекутивна дисфункција, без/во одсуство на кортикални знаци на афазија, апраксија, или агнозија.

Епилептични напади

кај 6-8% од пациентите, ретко се иницијална манифестација

најчесто се генерализирани, поретко парцијални;
статус епилептикус кај 1%.

се случуваат во секоја фаза на болеста, но најчесто, и се обично поврзани со започнување со терапија со хелатни соединенија.

Етиологија:

- а) кортикалната атрофија со невронален губиток и глиоза (особено кортикална), може да дејствуваат како епилептогени фокуси;
- б) акумулацијата на бакарот во мозочните структури.

При изборот на антиепилептични лекови кај болните со Вилсонова болест (општи принципи на лекување на епилепсија), треба да се познава метаболизирањето на антиепилептикот (хепатална биотрансформација), потенцијална хепатотоксичност, тип на напади.

A Novel Global Assessment Scale for Wilson's Disease (GAS for WD)

Aggarwal A, Aggarwal N, Nagral A et al. (2009). A novel global assessment scale for Wilson's Diseases (GAS for WD). *Mov Disord* 24: 509–518

Unified Wilson's Disease Rating Scale (UWDRS)

Członkowska A, Tarnacka B, Moller JC et al. (2007). Unified Wilson's Diseases rating scale - proposal for the neurological scoring of Wilson's Diseases patients. *Neurol Neurochir Pol* 41: 1–12.

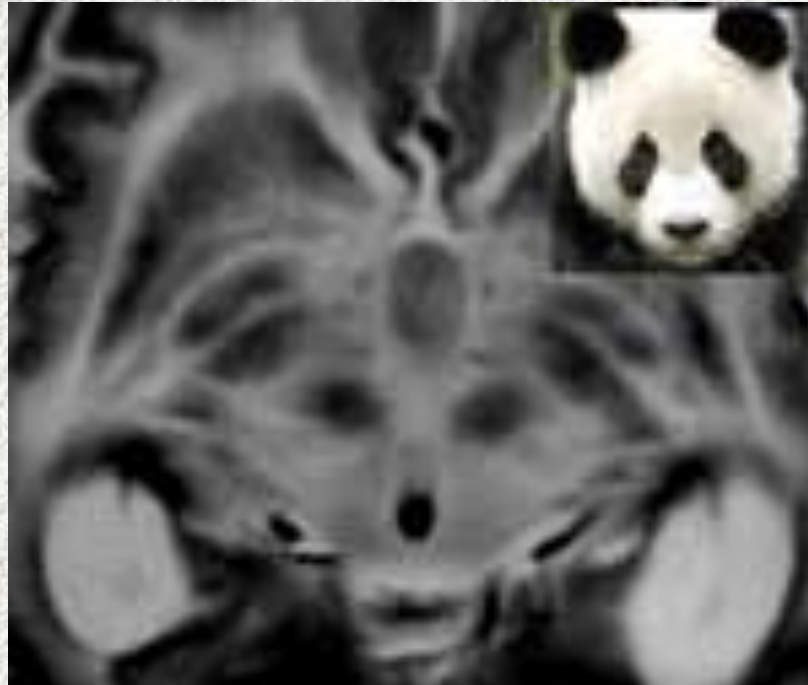
Диференцијална дијагноза

- есенцијален тремор,
- Паркинсонова болест (Morbus Parkinson) со ран почеток,
- генерализирана дистонија.
- Ретки јувенилни (со почеток во раната возраст) генетски екстрапирамидни нарушувања:
 - Хантингтонова болест (Morbus Huntington),
 - Халерворден-Спац-ова болест (Hallervorden-Spatz),
 - идиопатска торзиона дистонија,
 - хореа-акантоцитоза (chorea-acanthocytosis),
 - бенигна фамилијарна хореа.

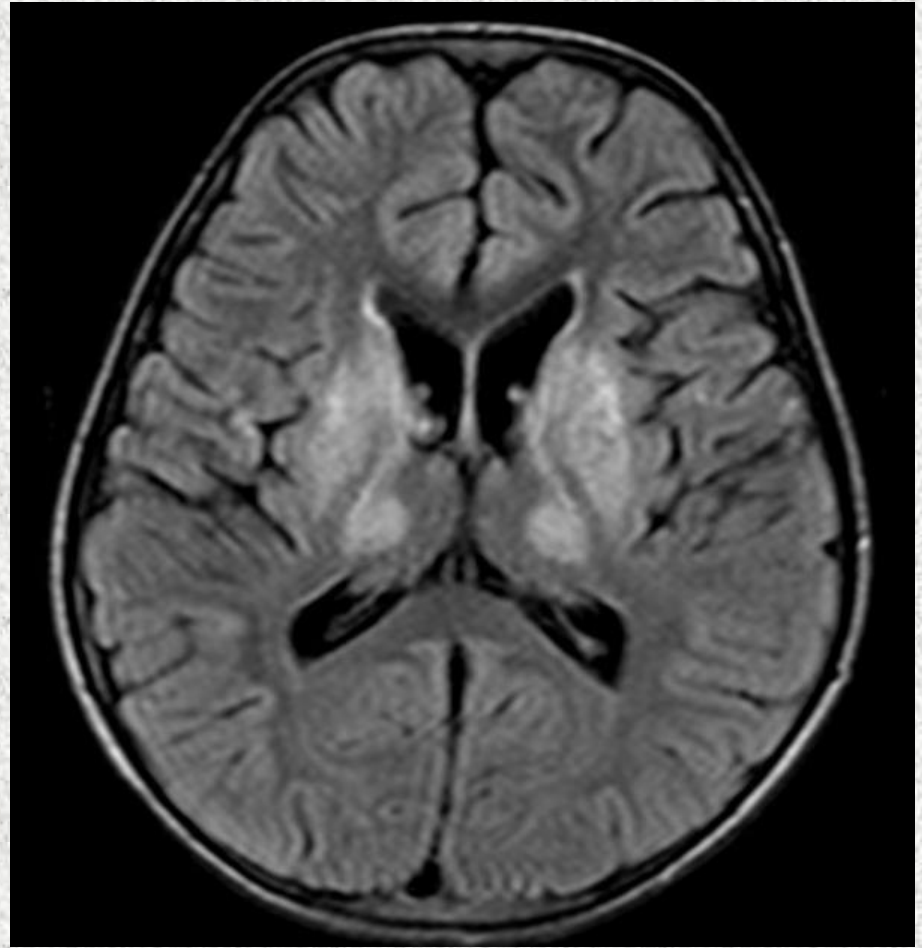
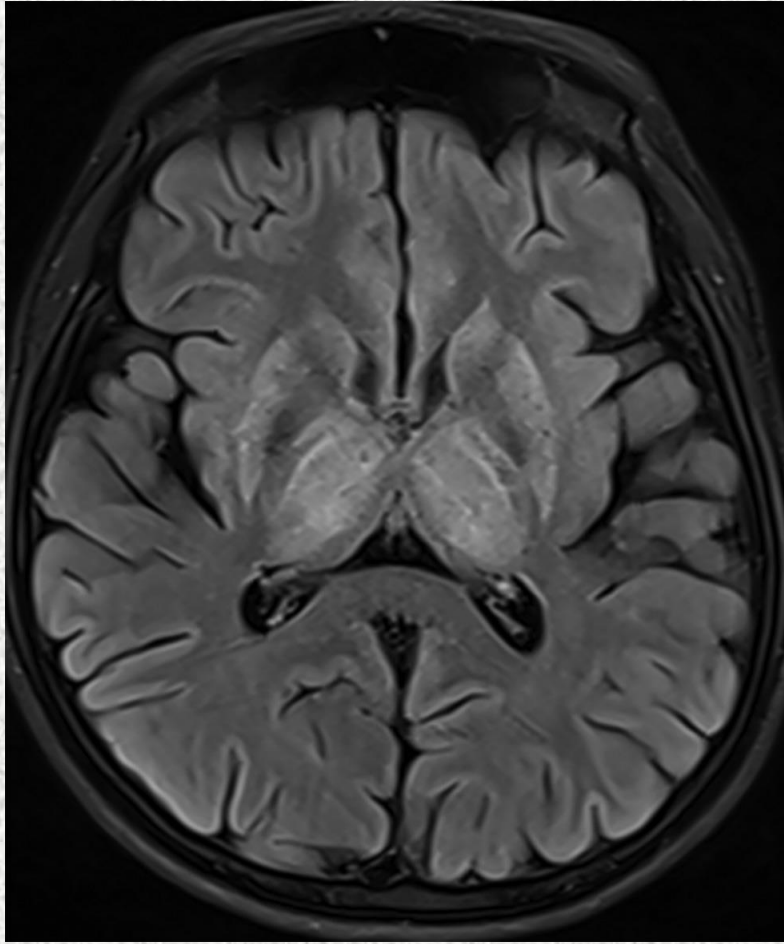
Психијатриските абнормалности може да се заменат со психолошки нарушувања, афективно нарушување, рана шизофренија или злоупотреба на дроги.



КТ на мозокот: хиподензитети билатерално во базалните ганглии



Panda Sign-мезенцефалон



Извор: Radiopaedia

МРИ наод карактеристичен за Висон-ова болест: билатерални и симетрични хиперинтензитети на ФЛЕР секвенцата во путамен, нуклеус каудатус и таламус.

Фармаколошки третман на Вилсон-ова болест:

- хелаторите (d-пенициламин и триентин) ја зголемуваат уринарната екскреција на бакар,
- соли на цинк кои ја намалуваат апсорпцијата на бакар од дигестивниот тракт

Проценка на ефикасност : симптоматска / етиолошка терапија.

Симптоматска терапија зависи од невролошките манифестации, од симптомите кои доминираат (дистонија, паркинсонизам или тремор): антихолинергици, или допаминергици.

Фокална дистонија, истекување на плунка - апликација на Ботулинум токсин.

Дисфагија: назогастрична сонда, ПЕГ –перкутана гастростома.

Антипсихотици-клозапин, оланзапин, кветиапин, ССРИ, антиепилептици, тетрабенезин, бензодиазепини (клоназепам).

Благодарам за вниманието!