KLİNİKİ HADİSƏ - КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ - CLINICAL CASE

КЛИНИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ ПОРАЖЕНИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНОГО ТИРЕОТОКСИКОЗОМ

*Гасанов Р.Л. д.м.н.

*Азербайджанский Государственный Институт Усовершенствования Врачей им. А.Алиева,
Баку*

Ключевые слова: тиреотоксикоз, гиперкинез, щитовидная железа.

Тиреотоксикоз с диффузным зобом является аутоиммунным заболеванием и характеризуется повышенным синтезом тиреоидных гормонов. Заболеваемость составляет 5-7 на 100 000 населения в год [5]. Чаще встречается у женщин (соотношение женщин и мужчин колеблется от 7:1 до 10:1) в возрасте от 30 до 50 лет. Поражение нервной системы при тиреотоксикозе встречается почти облигатно [3]. В патологический процесс вовлекаются структуры центральной и периферической нервной системы, мышцы. Клинически это проявляется эмоциональными, вегетативными, офтальмическими, мышечными и другими расстройствами. Несмотря на достаточно долгую историю изучения «нейротиреоза» до сих пор встречаются достаточно сложные для диагностики клинические случаи поражения нервной системы при тиреоидной дисфункции.

Клинический случай. Больной 29 лет, бизнесмен, отец 2-х детей, жаловался на повторяющиеся приступы острой потери мышечной силы в конечностях. В течение последнего месяца было зафиксировано 4 подобных пароксизмов. Все приступы проявлялись утром, в момент пробуждения. Первый приступ продолжался около 4 – 5 часов, во время которого больной не мог самостоятельно двигаться. Постепенно, без лечения у больного появились движения, начиная с дистальных отделов конечностей и, в течение одного часа мышечная сила полностью восстановилась. Второй приступ возник через неделю. Вызванный на дом врач-невролог оценил состояние, как

«периодический паралич», назначил Панангин 20,0 внутривенно и Диакарб 250 мг 1 раз в день, внутрь. Второй приступ продолжался дольше, около 8 часов. Неврологический статус больного во время третьего приступа, который возник через 5 дней (по данным амбулаторной карты): сознание ясное, черепно-мозговые нервы без особенностей. Мышечная сила во всех конечностях 0 баллов, тонус мышц резко снижен, периостальные и сухожильные рефлексы несколько снижены, патологических рефлексов нет. Чувствительность не нарушена. Менингеальных знаков нет.

История заболевания: считает себя больным около 5 лет (с возраста 24 года), после перенесенной автокатастрофы, хотя не получил физической травмы. Со слов больного, через 3 месяца после этого события появилась тревожность, сердцебиение, перебои в ритме сердца. Периодически это переходило до состояния пароксизма, который был констатирован неврологом, как «генерализованные тревожные расстройства с паническими атаками». Были назначены седативные и противотревожные препараты (валериана и клоназепам 0,5 мг один раз в сутки), которые оказали положительный терапевтический эффект. Больной периодически короткими курсами пользовался этими препаратами. Через год от начала первых жалоб, появились непроизвольные тикообразные движения в различных группах мышц лица, подергивания в плечах, а еще через несколько месяцев вокализация в виде «пыхтение, кашля». Проведенное лечение «тиков» не оказали достаточного эффекта, постепенно прогрессировали, в связи с

чем он решил консультироваться в Германии (март 2005 года). Результаты обследований, проведенных в Германии получены частично. Медь в крови 90мкг/дл (норма 75-130мкг/дл), церулоплазмин 22,9мг/дл (20-60мг/дл), медь/церулоплазмин 8,1 (6,3-7,4), натрий в крови 141ммоль/л (135-148ммоль/л), калий 3,6ммоль/л (3,5-5,1ммоль/л), кальций 2,5ммоль/л (2,1-2,6ммоль/л).

ЭЭГ: нормальная ЭЭГ. Никаких указаний на повышенную мозговую возбудимость и эпилептическую активность нет.

После проведенного подробного биохимического, иммуноферментного, нейровизуализационного обследования поставлен диагноз: «Синдром Туретта». Был назначен топирамат (Топамакс) 200мг/сутки, тиапридал (Тиаприд) 200мг/сутки. На фоне проведенного лечения гиперкинезы относительно уменьшились, непроизвольные звуки исчезли. Больной в течение 2 лет постоянно принимал назначенную схему. Через 2 года от начала лечения домашние стали замечать незначительное опущение век, а сам больной – слабость в мышцах рук и ног. В течение 4-5 месяцев состояние постепенно ухудшилось, и больной стал чувствовать достаточные затруднения при длительной ходьбе. В связи с новыми обстоятельствами, больной был консультирован в Москве (2007 год). Неврологический статус: ориентирован в месте и времени, адекватно отвечает на вопросы. Глазные щели равные, полуптоз век, объем движения глазных яблок полный, преходящий горизонтальный нистагм. Тремор век. Умеренное повышение мышечного тонуса по пластическому типу. Негрубые гипотрофии мышц плечевого пояса. В пробе Ромберга неустойчив. Тикообразные непостоянные неритмичные гиперкинезы лица (закрывание глаз, движения губами), мышц шеи (запрокидывание головы), преимущественно правой руки. Периодические звуковые феномены (покашливание, «фыркание», сопение). Речевых нарушений нет. Негрубые когнитивные нарушения. Эмоционально лабилен.

Общий анализ крови и мочи без особенностей.

Анализ крови на лактат/пируват: до нагрузки лактат 1,05ммоль/л, соотношение лактат/пируват – 8/1, после нагрузки лактат 2,08ммоль/л, соотношение лактат/пируват 13/1. Сахарная кривая: глюкоза утром натощак – 5,1ммоль/л, 12:00 часов – 5,4 ммоль/л.

Анализ крови на гормоны щитовидной железы: свободный Т3 – 8,25пмоль/л (2,2-7,1), Т4 – 45,0пмоль/л (10,3-24,7), ТТГ – 0,85мМЕ/л (0,31-4,2). Гормоны: ЛГ – 5,38мМЕ/мл (1,7-8,6), ФСГ – 3,57мМЕ/мл (1,5-12,4), пролактин – 112мМЕ/мл (98-456), тестостерон – 29,07нмоль/л (9,9-27,8), АКТГ – 63,7пг/мл (<46).

ЭКГ: синусовая тахикардия 114 в мин. Горизонтальное положение ЭОС.

ЭЭГ: легкие диффузные изменения биоэлектрической активности мозга. Дисфункция срединно-стволовых структур. Билатерально синхронные нерезкие пароксизмальные знаки, преобладающие в лобных отделах при гипервентиляции.

Дуплексное сканирование магистральных артерий мозга: плавная извитость обеих ОСА, показатели ЛСК по ним повышены (до 150 см/с), по ВСА кровотоков в пределах возрастной нормы без значимой асимметрии сторон и локальных изменений гемодинамики.

МРТ головного мозга: гиперплазирована лимфоидная ткань глоточного кольца. Очаговой патологии не выявлено. КТ брюшной полости и забрюшинного пространства: гепатомегалия. Кальцинат правой доли печени. КТ признаки мезаденита.

Зрительные ВП: данные характерны для демиелинизирующего процесса в зрительных нервах. Слуховые ВП: нерезкое нарушение функции слуховых структур на медулло-понтинном уровне, больше справа. Когнитивные ВП – Р300: счет значимых стимулов правильный. Когнитивная составляющая ВП четко не выделяется. Изменения, возможно обусловлены нарушением опознания дифференцировки стимулов, снижением объема оперативной памяти.

ЭНМГ: полученные данные могут свидетельствовать о мышечном характере

поражения.

УЗИ щитовидной железы: УЗИ картина может соответствовать смешанному зобу щитовидной железы.

Консультация психоневролога: астено-невротическое состояние на фоне органического поражения ЦНС. Консультация психиатра: ипохондрический синдром.

Консультация терапевта: тахикардия неясного генеза. Хронический гепатит.

Консультация нейроофтальмолога: миопия слабой степени. Консультация эндокринолога: узел правой доли щитовидной железы, подозрение на гиперфункцию щитовидной железы.

Проведена мышечная биопсия m. trapezius: обнаружено большое количество RRF. Степень выраженности этого феномена варьирует (от 20% до 50%) в разных участках препаратов. Обнаружены морфологические и гистохимические признаки митохондриальной миопатии.

ДНК анализ: в клетках крови данных точковых мутаций и крупных делеций мтДНК не выявлено.

Проведенные исследования позволили прийти к мнению о наличии у больного: «Митохондриальная энцефаломиопатия Кернса-Сейра с когнитивными и психоэмоциональными нарушениями».

Поэтому, к назначенному лечению по поводу синдрома Туретта были добавлены препараты метаболического действия: L-карнитин, коэнзим Q10, витаминные комплексы, цитохром. Больной был информирован о сущности заболевания.

Однако, проведенное непрерывное лечение не оказало достаточного эффекта. Миопатический синдром медленно прогрессировал. Наконец, как было показано выше, через 5 лет после появления первых жалоб у больного возникли приступы «обездвиженности» – периодические параличи.

Неврологический статус вне пароксизма (2009 год): сознание ясное, ориентирован во времени и месте. Глазные щели одинаковые, веки опущены – полуптоз. Умеренный

двусторонний экзофтальм. Зрачки округлой формы, диаметр 3-4 мм, фотореакция сохранена. Движения глазных яблок в полном объеме. Нистагма нет. Чувствительные расстройства в лице отсутствуют. Лицо симметричное. Отмечаются неритмичные тикозные гиперкинезы в различных группах мимических мышц и плечевого пояса, временами сопровождающиеся вокализацией («покашливание, пыхтение»). Глотание не нарушено. Речь несколько дизартрична, из-за гиперкинезов оромандибулярной локализации. Мышечная сила сохранена в конечностях, хотя больной отмечает быструю утомляемость. Тонус мышц несколько снижен. Периостальные и сухожильные рефлексы сохранены. Патологических рефлексов нет. Походка не нарушена. Чувствительность в пределах нормы. В позе Ромберга устойчив. Пальце-носовую пробу выполняет удовлетворительно. Эмоционально не устойчив, несколько тревожен.

Общий анализ крови и мочи в норме. Биохимический анализ крови (ноябрь 2008): ТТГ – 0,1 мIU/ml (0,32-5,2), свободный Т3 9,2 pg/ml (1,5-4,1), свободный Т4 3,3 ng/dl (0,8-1,9), Anti TG Ab – 345 IU/ml (< 40), Anti TPO Ab – 304 IU/ml, АСТН – 63,6 pg/ml (< 46,0), кальций 2,11 ммоль/л, калий 4,31 ммоль/л, хлор – 114 ммоль/л.

Проведенный биохимический анализ крови во время 4-го приступа: глюкоза – 6,0 ммоль/л, натрий – 146 ммоль/л, хлор – 148 ммоль/л, калий – 2,29 ммоль/л, кальций – 2,1 ммоль/л, магний – 1,1 мq/dl.

Консультация эндокринолога: диффузный токсический зоб.

Учитывая клиническую картину, показатели параклинических методов и мнение консультантов, поставлен диагноз: «Диффузный токсический зоб со вторичными эмоциональными, гиперкинетическими, миопатическими, миоплегическими расстройствами». Назначено антитиреоидное лечение (мерказолил, кальций Д3 и т.д.), а также хлорид калия 4 гр/сутки. На фоне проведенного лечения приступы обездвиженности полностью прекратились,

в течение 3-х месяцев полуптоз постепенно уменьшился и мышечная сила восстановилась до нормы – прошла утомляемость. Полностью исчезли тиковые подергивания, отмечались в основном, симптомы тревожного круга, по поводу которых больной ежедневно принимал клоназепам 0.5 мг 2 раза в сутки. Было решено постепенно, в течение 2 месяцев отменить все лечение, назначенное по поводу синдрома Туретта и митохондриальной энцефаломиопатии, что было выполнено без особых последствий.

Больной постоянно находился под наблюдением эндокринолога и невролога. Принимал антигипертиреозное лечение (мерказолил, калий-нормин 1г). На фоне проведенного лечения, в течение последних 3 месяцев отмечается появление экзофтальма справа, хотя никаких субъективных жалоб нет. Обсуждается возможность терапии радиоактивным йодом (I131).

Обсуждение. Как видно из представленного клинического случая, у больного в течение 5 лет после перенесенного психогенного фактора (автоавария) последовательно возникли практически все возможные неврологические проявления тиреоидной дисфункции. Динамику развития заболевания от первых проявлений до постановки окончательного диагноза можно условно разделить на 3 этапа.

Первый этап можно охарактеризовать, как условно – психогенные расстройства. Роль перенесенной автоаварии в манифестации заболевания остается дискуссионной, учитывая, что первые проявления заболевания возникли только через 3 месяца после события. Возникновение перманентного тревожного состояния с периодическим переходом до паники с бурным вегетативным сопровождением (подъем АД до 150/80, ЧСС 95 – 100, аритмиями, гипервентилиацией и др.) и анамнестические данные позволили оценить заболевание, как «невроз тревоги». В пользу диагноза указывал, также выявленный тревожный тип личности у отца и брата больного, а также положительный эффект от лечения седативными и противотревожными

препаратами.

Манифестация отдельных двигательных гиперкинезов, в первое время оценивалось с позиции невроза, однако нарастание их выраженности и распространенности (лицо и плечевой пояс), включение звуковых феноменов позволили усомниться в первоначальном диагнозе, что закончилось с постановкой уже достаточно серьезного диагноза – синдром Туретта и назначением длительной терапии нейролептическими и противосудорожными препаратами. Проведенные исследования в этом этапе заболевания обнаружили увеличение уровня тиреоидных гормонов, однако оно не получило своей интерпретации. Расстройства тревожного круга являются почти облигатными при гипертиреозных состояниях. Причиной тому является избыточная симпатическая активность, имеющаяся место при этой болезни. Проведенные исследования показали, что повышение уровня гормонов щитовидной железы нередко сопровождается наличием панических атак, генерализованных тревожных расстройств, аффективных расстройств [4, 5]. Однако, выход на передний план гиперкинетических расстройств не позволили правильно диагностировать заболевание. За исключением тремора пальцев рук, остальные гиперкинетические двигательные феномены при тиреотоксикозе относительно редкие. Относительно редко гипертиреозные состояния сочетаются с произвольными двигательными феноменами – тиками, хореей, хореатетозом, дистонией [10]. Принято считать, функциональная гиперчувствительность стриарных допаминергических рецепторов могут быть причиной подобных дискинезий. Поэтому, несмотря на биохимический «тиреоидный фон» состояние было диагностировано как синдром Туретта.

Через 3 года («второй этап») заболевание приобрело более «органические» очертания и на первый план вышел миопатический синдром. Двусторонний полуптоз и постоянный легкий вялый тетрапарез стал ведущим инвалидизирующим фактором.

Несмотря на 150 летнюю историю определения тиреоидной офтальмопатии, патогенез, патофизиология и лечение этой болезни остается сложной [9]. Ретракция век, полуптоз, периорбитальный отек, ограничение движений глазных яблок может вызвать косметический и функциональный дефект, а иногда кератопатию и компрессию зрительного нерва [17]. По данным авторов, офтальмические проявления тиреотоксикоза в 40% случаев манифестируется миопатией экстраокулярных мышц [17]. В литературе также описана т.н. тиреоидная нейромиопатия амиотрофическим, пирамидным, полинейропатическим синдромами [11]. Однако, некоторое увеличение размера печени, обнаружение «рваных мышечных волокон» при биопсии (?) и прогрессирующий миопатический синдром стал причиной постановки диагноза митохондриального заболевания, в то же время игнорировался рост уровня гормонов щитовидной железы и присутствовавший вес период заболевания эмоциональные и гиперкинетические явления.

Третий, «синаптический» этап заболевания проявился пароксизмами периодических параличей, когда впервые было уделено внимание на возможную роль тиреотоксикоза в реализации всего континуума полиморфных, временами взаимоисключающих синдромов. Тиреотоксический периодический паралич заболевание проявляющиеся тиреотоксикозом, гипокалиемией и, в

основном, проксимальными параличами конечностей. Несмотря на то, что гипертиреоидное состояние превалирует у женщин, ТПП 20 раз больше встречается у мужчин [15], от 0,1-0,2% до 1-2% среди гипертиреоидной популяции, наиболее часто среди восточных народов [9]. Манифестация заболевания происходит, в основном, в третьей декаде жизни [7]. В 84% случаев пароксизмы возникают между 01-06 часами утра и продолжаются 1-96 часов [9]. Большая встречаемость среди азиатских народов и ассоциация с HLA-DRw8 наводит на мысль о генетической детерминированности заболевания, хотя до сих пор патогенетические аспекты остаются не выясненными [8]. Было показано, что у больных количество и активность натрий-калий АТФ-ных каналов больше, чем у здоровых и гипертиреоидных больных без параличей [8]. Диагноз базируется на клинических особенностях и биохимических показателях (гипертиреозидизм, гипокалемия) при отсутствии семейного анамнеза.

Таким образом, у больного 29 лет на фоне тиреотоксикоза последовательно возникли самые разнообразные неврологические проявления этого заболевания. Причиной сложной и запоздалой диагностики «нейротиреоза» в данной ситуации, по нашему мнению, явилась «клиническая мимикрия» тиреотоксикоза и невнимательность врачей по отношению тиреоидной дисфункций.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ветшев П.С., Мельниченко Г.А., Кузнецов Н.С. и др. Заболевания щитовидной железы. М. 1996
2. Калинин А.П., Майстренко Н.А., Ветшев П.С. Хирургическая эндокринология. М. 2004.
<3. Bahn RS and Heufelder AE. Mechanisms of disease: pathogenesis of Grave's ophthalmopathy. New England Journal of Medicine 1993; 329: 1468 - 14754. Barker DJ, Phillips DI. Current incidence of thyrotoxicosis and past prevalence of goitre in 12 British towns. Lancet 1984;2:567-70.
5. Barrie WE. Graves' ophthalmopathy. West J Med 1993;158:591-5.
6. Bartley GB, Fatourehchi V, Kadrmas EF, et al. Clinical features of Graves' ophthalmopathy in an incidence cohort. Am J Ophthalmol 1996;121:284-90.
7. Bunevicius R, Prange AJ Jr. Psychiatric manifestations of Graves' hyperthyroidism: pathophysiology and treatment options. CNS Drugs. 2006;20(11):897-909
8. Bunevicius R, Velickiene D, Prange AJ Jr. Mood and anxiety disorders in women with treated hyperthyroidism and ophthalmopathy caused by Graves' disease. Gen Hosp Psychiatry. 2005 Mar-Apr;

27(2):133-9.

9. Kelley DE, Gharib H, Kennedy FP, Duda RJ, McManis PG. Thyrotoxic periodic paralysis. Report of 10 cases and review of electromyographic findings. *Arch Intern Med* 1989; 149: 2597 – 2600

10. Kodali VR, Jeffcote B, Clague RB. Thyrotoxic periodic paralysis: a case report and review of the literature. *J Emerg Med* 1999; 17: 43 – 45

11. Magsino CH Jr, Ryan AJ Jr. Thyrotoxic periodic paralysis. *South Med J* 2000; 93: 996 – 1003

12. Manoukian MA, Foote JA, Crapo LM. Clinical and metabolic features of thyrotoxic periodic paralysis in 24 episodes. *Arch Intern Med* 1999;159: 601-6.

13. Puri V, Chaudhry N. Paroxysmal kinesigenic dys-

kinesia manifestation of hyperthyroidism. *Neurol India* 2004;52:102-3

14. Sidibe EH, Diagne PM, Ly AB, Ndiaye IP, Sow AM. Thyrotoxic neuromyopathies. *Rev Neurol (Paris)* 1998 May; 154 (4): 330 – 333

15. Stedwell RE, Allen KM, Binder LS. Hypokalemic paralyses: a review of the etiologies, pathophysiology, presentation, and therapy. *Am J Emerg Med* 1992;10:143-8.

16. Weiner W, Klawans H. Hyperthyroid chorea. In: Vinken P, Bruyn G, editors. *Handbook of Clinical Neurology*. North Holland, New York: 1976. Vol 27. pp. 279

17. Yeatts RP. Graves' ophthalmopathy. *Med Clin North Am* 1995;79:195–209.

Açar sözlər: tireotaksikoz, hiperkinez, qalxanabənzər vəzi.

Key words: thyrotoxicoses, hyperkineses, thyroid gland.

TİREOTOKSİKOZLU XƏSTƏDƏ SİNİR SİSTEMİNİN ZƏDƏLƏNMƏSİNİN KLİNİKİ POLİMORFİZMİ

Həsənov R.L., t.e.d.

Ə.Əliyev adına Azərbaycan Dövlət həkimləri təkmilləşdirmə institutu, Bakı

CLINICAL POLYMORPHISM OF LESION OF NERVOUS SYSTEM AT PATIENT WITH THYROTOXICOSIS

Hasanov R.L., d.m.s.

Azerbaijan State Advanced Training Institute for Doctors named after A.Aliyev, Baku