

Руденская Г.Е., Захарова Е.Ю., Букина Т.М., Волкова Э.Ю., Козлов А.С. **Болезнь Нимана—Пика, тип С (ювенильный дистонический липидоз)** // Журн. неврол. психиатр. им. С.С. Корсакова. — 2008. — № 5. — С. 76—79.

Болезнь Нимана—Пика, тип С (ювенильный дистонический липидоз)

Г. Е. Руденская Е. Ю. Захарова Т. М. Букина Э. Ю. Волкова А. С. Козлов

Болезнь Нимана—Пика (НП) — аутосомно-рецессивное заболевание из группы сфинголипидозов, имеющее несколько клинико-генетических типов. Ранее основными считались типы А (нейродегенеративное заболевание с ранним началом и быстрой гибелью больных) и В (висцеральное заболевание без поражения ЦНС), генетически связанные с геном сфингомиелиназы. В настоящее время наибольшее внимание привлекает тип С. Эта генетически самостоятельная болезнь вышла на первый план с развитием молекулярно-генетических методов. Оказалось, что она встречается гораздо чаще, чем считалось ранее. ДНК-анализ позволяет своевременно верифицировать диагноз у больных и проводить дородовую диагностику в отягощенных семьях. Биохимическая диагностика болезни НП типа С (НП-С) достаточно сложна и требует исследования культуры кожных фибробластов с проведением нагрузочных тестов.

В настоящей публикации представлены 2 собственных наблюдения и анализ соответствующей литературы с целью демонстрации особенностей клинической картины болезни НП-С и современных возможностей лабораторной диагностики.

Наблюдение 1.

Больной П. — житель Курской области обследован нами в 1995—1996 гг. в возрасте 8—9 лет. Родители русские, в кровном родстве не состоят; сестра больного здорова.

До 5 лет мальчик развивался без отклонений, был активен, подвижен. В 5 лет заметили иногда возникавшее изменение походки («шарканье»), которое сам мог исправить. В 6 лет присоединились гиперкинезы в виде сложных стереотипий — хватал себя за пятку, своеобразно вычурно поводил головой. Тогда же появились нечеткость речи и некоторая неустойчивость походки, снизился интеллект. Эти расстройства постепенно прогрессировали. В 8 лет пошел в школу, но через 2 мес начались эпилептические припадки; учиться не смог.

На момент обследования: ходит с опорой, неуверенно, плохо удерживает предметы; заторможен, спонтанной речи нет, понимание речи окружающих крайне ограничено, не контролирует тазовые функции; продолжаются ежедневные эпилептические припадки. Фенотип обычный. Осмотр затруднен (мальчик двигателью беспокойен, не выполняет инструкций).

В неврологическом статусе: умеренная гиперрефлексия; атаксия; экстрапирамидный синдром — гиперсаливация, анартрия, полиморфные торсионно-дистонические и хореоформные гиперкинезы в сочетании с гиперкинезами вида генерализованных тиков, деменция. Из-за невыполнения инструкций не удалось оценить глазодвигательные функции, но спонтанные вертикальные движения глаз при нескольких осмотрах не регистрировались.

При рентгеновской компьютерной томографии (КТ) глазное дно без изменений. КТ головного мозга: небольшое расширение субарахноидальных пространств в лобной области. Ультразвуковое исследование брюшной полости показало легкое увеличение печени и селезенки (физикально эти изменения не выявлялись).

Диагностически первоначально предполагали наличие лейкоэнцефалита; гормональная терапия не дала эффекта. При обследовании в Лаборатории наследственных болезней обмена веществ Медико-генетическом научном центре были исключены ганглиозидозы GM1 и 2, лейкодистрофии

метахроматическая и Краббе. Сниженная активность сфингомиелиназы ($44,0$ нмоль ГД \circ мг в час при норме $154,3\pm 67,9$) предположительно указывала на болезнь НП-С. Этот диагноз был подтвержден после исследования культуры кожных фибробластов в Метаболическом центре г. Лиона (Франция). ДНК-диагностика болезни НП-С в то время не проводилась.

В дальнейшем у ребенка отмечались периоды урежения припадков и уменьшения гиперкинезов, но в целом болезнь прогрессировала, и в возрасте 12 лет он умер в состоянии глубокой инвалидизации. Патоморфологическими данными авторы не располагают.

Наблюдение 2.

Больная Е., 9 лет — жительница Саратовской обл.; родители русские, уроженцы соседних сел; сестра 7 лет здорова. Пре- и перинатальный периоды, развитие на 1-м году жизни — без патологии. Всегда была немного «неуклюжей»; до 3 лет отмечались дислалия и ночные страхи с амнезией, расценивавшиеся как невротические.

В возрасте 4 лет стала слегка подволакивать правую ногу, чему не придали значения, так как двигательная активность не снизилась. В целом девочку считали здоровой. В 6 лет пошла в школу, но уже в первом классе выявились трудности в учебе и общении со сверстниками; была неусидчива, появилась неупорядоченность поведения. Учиться на дому по вспомогательной программе тоже не смогла, не научилась читать. Психоневрологические расстройства быстро нарастали: речь стала замедленной, растянутой, «смазанной», а в последний месяц утратилась; появились неустойчивость походки, гиперкинезы рук (атетоидная установка кистей, тремор), дисфагия, с 9 лет — генерализованные судорожные припадки (в среднем дважды в неделю); резко сузился круг интересов, снизились память, восприятие; периодически агрессивна. В последнее время утратила навыки опрятности и самообслуживания. Ходит самостоятельно, но неустойчиво. Зрение и слух не нарушены. Соматических жалоб нет.

При осмотре установлено, что внешность и телосложение обычные. В неврологическом статусе: вертикальная офтальмоплегия (со слов матери, давняя); бульбарный синдром (дисфагия, анартрия); пирамидно-мозжечковый синдром; экстрапирамидных симптомов на момент осмотра нет. Выраженная деменция, но больная способна ограниченно понимать речь и выполнять простые инструкции; поведение упорядочено.

При магнитно-резонансной томографии была выявлена генерализованная атрофия коры больших полушарий и мозжечка, признаки поражения белого вещества. Глазное дно не изменено. Ультразвуковое исследование брюшной полости показало умеренную гепатоспленомегалию (физикально она не выявлялась).

Наличие гепатоспленомегалии и особенно вертикальной офтальмоплегии дало основание предположить наличие болезни НП-С.

В плазме крови была обнаружена повышенная активность хитотриозидазы, маркерного фермента лизосомных болезней накопления: 575,0 нМ \circ мл \circ ч (норма 4,5—198,0 нМ \circ мл \circ ч). Следующим этапом явилась ДНК-диагностика: поиск мутаций в гене NPC1, ответственном за подавляющее большинство случаев болезни НП-С. Вначале методом полимеразно-цепной реакции была исключена относительно частая мутация Ile106Thr; затем провели прямое секвенирование кодирующих последовательностей гена и выявили мутацию Pro1007Ala в гетерозиготном состоянии (поиск второго мутантного аллеля не проводился: при редком заболевании, каким является болезнь НП-С), идентификация даже одной из двух мутаций является достаточной для подтверждения диагноза, а также для проведения в последующем пренатальной диагностики.

Представленные наблюдения — первые прижизненно верифицированные случаи болезни НП-С в России. В мире болезнь встречается повсеместно, но имеет очаги локального накопления в Канаде (франкоязычный изолят Акадия в провинции Новая Шотландия) и в США (латиноамериканский изолят в штате Колорадо). Акадскую форму раньше выделяли как самостоятельный тип D, но сейчас от этого отказались: в обоих изолятах болезнь не имела каких-либо особенностей.

Болезнь НП-С встречается чаще, чем типы А и В, вместе взятые. Данные об ее распространенности — примерно 1: 150 тыс. — несомненно занижены из-за трудностей выявления 19.

Для болезни НП-С типична манифестация в детстве, хотя возраст пациентов к началу заболевания широко варьирует — от срока внутриутробного развития до 6-го десятилетия жизни. Основную долю (50—60%) составляет ювенильная форма, для которой типично начало в 5—10 лет. В младенчестве и раннем детстве развитие больных не нарушено, затем появляются нарушения поведения (порой их замечают в детском саду), негрубая и медленно прогрессирующая атаксия (ребенка долго считают «неуклюжим»), дизартрия, затруднение письма, снижается успеваемость, но выраженная деменция обычно развивается лишь спустя годы 12, 19, 25. Оба наши наблюдения отличаются довольно ранним началом и быстрым (особенно у больного П.) течением, но по характеру симптомов соответствуют не детской, начинающейся в возрасте 2—4 лет ювенильной форме.

Основные клинические признаки болезни НП-С суммированы в таблице.

Таблица 1. Клинические признаки ювенильной болезни Нимана—Пика, тип С

Признак	Больной П., 8 лет	Больная Е., 9 лет	По данным литературы
Возраст начала болезни, годы	5—6	4—6	5—10
Вертикальный офтальмопарез	+	+	+
Гиперкинезы	++	+	+
Атаксия	+	+/-	+
Расстройства речи	++	+	+
Деменция	++	+	+
Эпилепсия	+	+	+/-
Катаплексия	-	-	+
Изменения КТ/МРТ	+/-	+	+/-
Гепатоспленомегалия	+/-	+	+/-

Типичным симптомом является торсионная дистония, в связи с чем НП-С называют также «ювенильным дистоническим липидозом». Дистония часто начинается с насильственного поворота головы (что поначалу могут расценить как тики), вынужденного положения рук или стоп при ходьбе, но постепенно приобретает генерализованный характер. Гиперкинезы были резко выраженными, полиморфными у больного П. и локальными, у больной Е. негрубыми.

Специфичный симптом заболевания — вертикальный надъядерный офтальмопарез, связанный с поражением стволовых нейронов. Именно этот признак, обычно не звучащий в жалобах и требующий прицельного выявления, позволил предположить наличие болезни НП-С у больной Е.; этот признак у больного П. был оценен только как вероятный.

Вертикальный офтальмопарез особенно типичен для ювенильной формы, но не является ни облигатным 4, ни патогномичным признаком: он возможен также при ганглиозидозе GM2, митохондриальных болезнях, некоторых органических ацидуриях, гепатолентикулярной дегенерации, хорее Гентингтона, акантоцитозе и поражениях ствола негенетической природы 23. Еще один специфичный симптом (отсутствующий у наших больных) — катаплексия, как правило, провоцируемая смехом (геластическая); степень ее различна — от легких «клевков» головой до атонических падений, осложняющихся травмами; этот признак также связан с поражением ствола и более характерен для поздних стадий болезни. Возможна эпилепсия с припадками разного характера, как в обоих наших наблюдениях. Редкий симптом — демиелинизирующая полинейропатия 28. Гепатоспленомегалия при болезни НП-С выражена по-разному; нередко она имеет легкую или умеренную степень (как у наших больных), может уменьшаться со временем, а у 10% больных вообще отсутствует.

В подростковом возрасте наступает психическая и двигательная инвалидизация, развиваются дисфагия, расстройства дыхания, больные умирают в конце второго — на третьем десятилетии жизни (иногда раньше, как в первом нашем наблюдении), обычно от легочных осложнений.

Наряду с «классической» ювенильной существуют атипичные формы, к которым относят как очень ранние, так и поздние (с началом после 18 лет). Последние не столь редки: например, из 52 больных НП-С, лечившихся в клинике Мэйо (США) в 1976—2000 гг., у 5 было начало во взрослом возрасте 13. При поздней развившейся болезни НП-С на первый план выходят психические и когнитивные расстройства. Они часто являются начальными признаками болезни и могут долго доминировать в клинической картине, маскируя другие симптомы 1, 13, 22, что иногда дает основание предположить шизофрению 22, 24. Психические расстройства могут быть ведущими и при подростковых формах. Так, была описана 2 16-летняя девушка, тяжелый психоз у которой маскировал слабо выраженные когнитивные и неврологические расстройства, а данные магнитно-резонансной томографии соответствовали норме. Что касается неврологических симптомов поздней болезни НП-С, то наиболее часты атаксия (статическая и динамическая), дизартрия; вертикальная офтальмоплегия и дистония наблюдаются реже, чем при ювенильной форме (и не в начале болезни), еще менее

типичны пирамидные и бульбарные расстройства, эпилепсия; спленомегалия имеется у 50% больных, гепатомегалия — всего у 10—15% 9, 11, 16, 19, 21, 22. Описан поздний вариант болезни НП-С с картиной рассеянного склероза 4. Есть отдельные наблюдения многолетней изолированной спленомегалии: порой только гистологическое исследование селезенки после спленэктомии заставляет допустить возможность развития болезни НП-С 5, 10, однако, как правило, даже если в начале болезни неврологические и психические расстройства отсутствуют, со временем они появляются 12.

В семейных случаях болезни НП-С преобладает внутрисемейное сходство по характеру расстройств, хотя их тяжесть может варьировать 15, 16, 27.

Изменения картины головного мозга при рентгеновской и магнитно-резонансной томографии в случаях болезни НП-С неспецифичны: атрофические изменения мозга, особенно мозжечка, реже изменения перивентрикулярного белого вещества (то и другое имелось у больной Е.), в части случаев они выражены минимально (как у больного П.) или вообще отсутствуют. Картина ЭЭГ также неспецифична: диффузное замедление биоэлектрической активности или эпилептическая активность (вне зависимости от наличия припадков). Что касается данных патогистологических признаков, во многих тканях обнаруживаются пенистые клетки и лазурные гистиоциты, но и они не являются специфичными. Биопсия костного мозга на ранних стадиях болезни неинформативна; биопсия печени имеет диагностическое значение только при ранних детских формах. Специфичный гистохимический признак болезни НП-С — накопление неэтерифицированного холестерина в лизосомах. Именно на его обнаружении основана биохимическая диагностика заболевания.

В конце 1990-х годов появилась ДНК-диагностика болезни НП-С. Болезнь оказалась генетически гетерогенной: 95% случаев составляет болезнь НП-С 1-го типа (NPC1; MIM 607623), связанная с геном NPC1 в локусе 18q11-q12. В настоящее время известно более 180 мутаций этого гена, преобладают миссенс-мутации 8. Относительно частой является одна из них — Ile106Thr. W. Park и соавт. 18, анализировавшие 143 неродственных больных НП-С, обнаружили 114 мутаций NPC1, причем мутация Ile106Thr встретилась в 18% аллелей. Мутация Pro1007Ala, найденная у больной Е.,

уже была описана в 1999 г. 8, но большинство мутаций зарегистрированы однократно, т.е. являются «индивидуальными» для каждой семьи 1, 6, 18, 19.

Около 5% случаев приходится на болезнь НП-С 2-го типа (NPC2; MIM 607625), связанную с геном NPC2 (HE1) в локусе 14q24. К настоящему времени известно лишь менее 30 верифицированных случаев 8, 26. Территориального или этнического накопления этой формы не отмечено. В целом по клинической картине НП-С 2-го типа не отличается от НП-С 1-го типа, но при ней выше доля ранних тяжелых случаев. Известны и поздние варианты НП-С 2-го типа. Так, Н. Klunemann и соавт. 14 описали двух сестер франко-канадского происхождения, гомозигот по мутации Val39Met, у которых болезнь проявилась в конце третьего десятилетия жизни психическими нарушениями и деменцией с последующим присоединением экстрапирамидных расстройств и вертикальной офтальмоплегии. Описано около 20 мутаций NPC2, одна из которых, Glu20Stop, зарегистрирована неоднократно 8, 26.

При обеих генетических формах, особенно при болезни НП-С 2-го типа, выявлены генотипические корреляции: связь клинической картины и биохимических параметров с видом мутации 6, 12, 14, 17, 18, 26. «Неблагоприятной», в частности, является мутация Glu20Stop, что объясняет более высокую долю тяжелых случаев.

Многочисленные попытки медикаментозного и диетического воздействия на липидный обмен, а также трансплантации костного мозга и/или печени при болезни НП-С не привели к успеху 12, 19. Однако в последнее время появились данные о положительном эффекте препарата миглюстат как у отдельных больных 3, так и в контролируемых испытаниях 19. Этот некоммерческий пока препарат, первоначально созданный для лечения болезни Гоше, ингибирует гликозилцерамидсинтазу — фермент, который катализирует первую стадию синтеза гликофинголипидов и тем самым может препятствовать их накоплению. Важным достоинством миглюстата является способность проникать через гематоэнцефалический барьер.

Терапевтические перспективы повышают важность своевременной диагностики болезни НП-С, в основе которой должна лежать клиническая настороженность неврологов, педиатров, психиатров,

терапевтов, генетиков и других специалистов, в чье поле зрения могут попадать больные с рассматриваемым заболеванием.

Литература

1. *Battisti C., Tarugi P., Dotti M. et al.* Adult onset Niemann—Pick type C disease: A clinical and molecular genetic study. *Mov. Disord* 2003; 18: 1405—1409.
2. *Campo J., Stowe R., Slomka G. et al.* Psychosis as a presentation of physical disease in adolescence; a case of Niemann—Pick disease, type C. *Devel Med Child Neurol* 1998; 40: 126—129.
3. *Chien Y., Lee N., Tsai L. et al.* Treatment of Niemann — Pick disease type C in two children with miglustat: initial responses and maintenance of effects over 1 year. *J Inherit Metab Dis Online* 2007.
4. *Federico A., Palmeri S., Van Diggelen O. et al.* Juvenile dystonia without vertical gaze paralysis: Niemann—Pick type C disease. *J Inherit Metab Dis* 1986; 9: Suppl 2: 314—316.
5. *Fensom A., Grant A., Steinberg S. et al.* Case report: an adult with a non-neuronopathic form of Niemann—Pick C disease. *J Inherit Metab Dis* 1999; 22: 84—86.
6. *Fernandez-Valero E., Ballart A., Itturiaga C. et al.* Identification of 25 new mutations in 40 unrelated Spanish Niemann—Pick type C patients: genotype-phenotype correlations. *Clin Genet* 2005; 68: 245—254.
7. *Grau A., Brandt T., Weisbrod M. et al.* Adult Niemann — Pick type C disease mimicking features of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 1997; 63: 552—553.
8. <http://www.hgmd.cf.ac.uk> HGMD (Human Gene Mutation Database, Cardiff)
9. *Hulette C., Earl N., Anthony D., Crain B.* Adult-onset Niemann—Pick disease type C presenting with dementia and absent visceromegaly. *Clin Neuropathol* 1992; 11: 293—297.
10. *Imrie J., Wraith J.* Isolated splenomegaly as a presenting feature of Niemann—Pick disease type C. *Arch Dis Child* 2001; 84: 427—429.
11. *Imrie J., Vijayaraghaven S., Whitehouse C. et al.* Niemann — Pick disease type C in adults. *J Inherit Metab Dis* 2002; 25: 491—500.
12. *Imrie J., Dasgupta S., Besley G. et al.* The natural history of Niemann — Pick disease type C in the UK. *J Inherit Metab Dis* 2007; 30: 51—59.

13. *Josephs K., Van Gerpen M., Van Gerpen J.* Adult-onset Niemann—Pick disease type C presenting with psychosis. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 2003; 74: 528—529.
14. *Klunemann H., Elleder M., Kaminski W. et al.* Frontal lobe atrophy due to a mutation in the cholesterol binding protein HE1/NPC2. *Ann Neurol* 2002; 52: 743—749.
15. *Lengyel D., Weissert M., Schmidt L., Gottlob I.* Eye movement abnormalities as a sign for the diagnosis in Niemann—Pick disease type C. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1999; 214: 50—52.
16. *Lossos A., Schlesinger I., Okon E. et al.* Adult-onset Niemann—Pick type C disease. Clinical, biochemical, and genetic study. *Arch Neurol* 1997; 54: 1536—1541.
17. *Millat G., Chikh K., Naureckiene S. et al.* Niemann—Pick disease type C: spectrum of HE1 mutations and genotype/phenotype correlations in the NPC2 group. *Am J Hum Genet* 2001; 69: 1013—1021.
18. *Park W., O'Brien J., Lundquist P. et al.* Identification of 58 novel mutations in Niemann—Pick disease type C: correlation with biochemical phenotype and importance of PTC1-domain in NPC1. *Hum Mutat* 2003; 22: 313—325.
19. *Patterson M., Vanier M., Suzuki K. et al.* Niemann—Pick disease type C: a lipid trafficking disorder. The metabolic and molecular bases of inherited disease. Ch. Scriver et al. (ed.). N-Y etc: McGraw-Hill, 8th Ed. 2001; 3: 3611—3633.
20. *Patterson M., Vecchio D., Prady H. et al.* Miglustat for treatment of Niemann—Pick C disease: a randomized controlled study. *Lancet Neurol* 2007; 6: 765—772.
21. *Schneider A., Stichling F., Hoffmann M. et al.* Hepatosplenomegaly and progressive neurological symptoms — late manifestations of Niemann—Pick disease type C, a case report. *Z Gastroenterol* 2001; 39: 971—974.
22. *Shulman L., David N., Weiner W.* Psychosis as initial manifestation of adult-onset Niemann — Pick disease type C. *Neurology* 1995; 45: 1739—1743.
23. *Stell R., Bronstein A.* Eye movement abnormalities in extrapyramidal disorders. Movement disorders 3. Marsden C., Fahn S. (eds.). Oxford: Butterworth-Heinemann 1994: 88—116.
24. *Turpin J., Baumann N.* Presenting psychiatric and cognitive disorders in adult neurolipidoses. *Rev Neurol* 2003; 159: 637—647.
25. *Vanier M., Millat G.* Niemann—Pick disease type C. *Clin Genet* 2003; 64: 269—281.

26. Verot L., Chikh K., Freydiere E. et al. Niemann—Pick C disease: functional characterization of three NPC2 mutations and clinical and molecular update on patients with NPC2. Clin Genet 2007; 71: 320—330.
27. Yatziv S., Leibovitz-Ben Gershon Z., Ornoy A., Bach G. Clinical heterogeneity in a sibship with Niemann—Pick disease type C. Clin Genet 1983; 23: 125—131.
28. Zafeiriou D., Triantafyllou P., Gombakis N. et al. Niemann—Pick type C disease associated with peripheral neuropathy. Pediat Neurol 2003; 29: 242—244.