

УДК 616-008.9-056.7

DOI 10.20538/1682-0363-2017-3-210-217

Для цитирования: Федосеева И.Ф., Попонникова Т.В., Галиева Г.Ю., Илясова О.В. Клинические наблюдения поздней младенческой и юношеской форм болезни Ниманна – Пика, тип С. *Бюллетень сибирской медицины*. 2017; 16 (3): 210–217

Клинические наблюдения поздней младенческой и юношеской форм болезни Ниманна – Пика, тип С

Федосеева И.Ф.¹, Попонникова Т.В.¹, Галиева Г.Ю.², Илясова О.В.²¹ Кемеровский государственный медицинский университет (КемГМУ)
Россия, 650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а² Кемеровская областная клиническая больница
Россия, 650000, г. Кемерово, Октябрьский пр., 22

РЕЗЮМЕ

Приводится клиническое описание и анализ случаев болезни Ниманна – Пика, тип С, у двух детей. Сложность диагностики обусловлена полиморфизмом клинических проявлений, вариабельностью возраста манифестации, редкостью заболевания в популяции, а также отсутствием простого диагностического теста для массового скрининга. При юношеской и поздней младенческой форме болезни Ниманна – Пика, тип С, выявляется изолированная гепатоспленомегалия. Неврологическая симптоматика проявляется постепенным снижением когнитивных функций; геластической катаплексией, эпилептическими приступами, экстрапирамидными нарушениями. Уточнение диагноза в представленных случаях происходило в течение 4–7 лет и стало возможным лишь при применении ДНК-диагностики мутаций генов *NPC1* и *NPC2*.

Ключевые слова: болезнь Ниманна – Пика, тип С, дети, эпилептические приступы, гепатоспленомегалия, офтальмопарез.

ВВЕДЕНИЕ

Развитие медицинской генетики в последние годы привело к расширению возможностей диагностики и повышению интереса к изучению орфанных заболеваний. Болезнь Ниманна – Пика является редким наследственным заболеванием обмена веществ и относится к группе лизосомных болезней накопления, включающей 45 нозологических форм [1]. По данным современных исследований, болезнь Ниманна – Пика представляет собой гетерогенную группу прогрессирующих нейровисцеральных лизосомных липидных болезней накопления. Заболевание возникает вследствие мутации генов *NPC1* (95%) и *NPC2* (4%). Известно около 300 возможных мутаций *NPC1* и

более 20 *NPC2*. Дефицит белка *NPC2* – внутрилизосомного транспортера холестерина – приводит к нарушению внутриклеточного транспорта и вторичному нарушению процессов расщепления гликофинголипидов и их накоплению внутри лизосом [2]. Заболевание характеризуется отложением сфингомиелина и других липидов преимущественно в клетках ретикулоэндотелиальной и нервной ткани.

Вариабельность клинических проявлений, возраста начала заболевания, интенсивности накопления липидов в тканях, степени тяжести и течения заболевания определила выделение четырех типов в составе болезни Ниманна – Пика [3]. Тип А характеризуется ранним тяжелым поражением центральной нервной системы (ЦНС) и массивным повреждением тканей в результате патологического клеточного накопления. При

✉ Федосеева Ирина Фаисовна, e-mail: irenf1@yandex.ru.

типе В поражаются преимущественно паренхиматозные органы. Для типов С и D характерны умеренная выраженность висцеральных проявлений, подострое течение, поражение нервной системы и относительно медленное прогрессирование [4]. Болезнь Ниманна – Пика, тип С – наиболее распространенный тип заболевания, наследуется по аутосомно-рецессивному типу и встречается с частотой 1 : 120 000–150 000 случаев новорожденных [5]. Возраст дебюта заболевания, темп прогрессирования, а также продолжительность жизни значительно различаются [2]. Летальный исход зависит от формы заболевания и наступает в первом – третьем десятилетии жизни [5]. Низкая специфичность и изолированность начальных симптомов заболевания, а также недостаточная возможность применения генетической диагностики приводят к удлинению сроков диагностики. Уточнение диагноза происходит в среднем в течение 5–6 лет [6]. В Российской Федерации диагностика болезни Ниманна – Пика типа С проводится с 2008 г. К 2013 г. выявлено 11 больных (из них 10 детей) [7].

При болезни Ниманна – Пика типа С органами мишенями являются головной мозг, легкие, печень, селезенка. Висцеральные проявления предшествуют неврологическим симптомам. Возраст начала манифестации висцеральных симптомов не связан с возрастом начала неврологических проявлений [8]. В зависимости от сроков манифестации выделяют несколько форм болезни Ниманна – Пика типа С: неонатальная (тяжелая младенческая), ранняя младенческая (возраст 3 мес – 2 года), поздняя младенческая (2–6 лет), юношеская (6–15 лет), взрослая (старше 15 лет). Неврологическая симптоматика заболевания включает вертикальный надъядерный паралич взора, церебеллярную атаксию и геластическую катаплексию. Другие неврологические нарушения – дизартрия, дистония, дисфагия, эпилептические припадки и нейросенсорная тугоухость – имеют более низкую специфичность и в дебюте заболевания встречаются реже [5, 8]. Основным методом диагностики является молекулярно-генетический анализ – прямая ДНК-диагностика мутаций генов *NPC1* и *NPC2*. В большинстве случаев требуется полное секвенирование гена *NPC1*, при отсутствии в нем мутаций проводится секвенирование гена *NPC2*. Большое диагностическое значение имеет филипиновый тест – окрашивание культуры фибробластов филипином – вызывает флуоресцентное свечение перинуклеарных скоплений неэстерифицированного холестерина.

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Больная М., 15 лет, поступила в отделение для детей с поражением ЦНС, нарушением психики и опорно-двигательного аппарата Кемеровской областной клинической больницы с жалобами на нарушение глотания, речи, снижение памяти, неустойчивость внимания, тремор рук, пароксизмальные состояния в виде снижения мышечного тонуса с пропульсией, катаплексии. Из анамнеза жизни известно, что ребенок от первой беременности, протекавшей с хронической фетоплацентарной недостаточностью, хронической гипоксией плода, протеинурией, изосенсибилизацией по системе АВ0. Роды состоялись в 39 нед, самостоятельные. Вес при рождении 2 900 г, длина тела 51 см. Оценка по шкале Апгар 6–7 баллов. Наблюдалась неонатальная желтуха в течение 1 нед после рождения. Темпы психомоторного развития соответствовали возрастным нормам. На первом году жизни наблюдалась у невролога по поводу нарушений сна.

Анамнез заболевания. В возрасте семи лет родители начали отмечать снижение памяти у ребенка. С девяти лет появились пароксизмальные состояния в виде пропульсивных движений головы, впоследствии присоединились приступы мышечной атонии, позже – приступы падения. Пациентка наблюдалась у невролога с диагнозом «эпилепсия», получала антиэпилептическую терапию вальпроатами. Положительной динамики на фоне проводимой терапии не отмечено. Проведен видео-электроэнцефалографический (ЭЭГ) мониторинг сна, эпилептической активности не выявлено. Диагноз «эпилепсия» был снят, и в дальнейшем ребенок наблюдался с диагнозом «обсессивно-компульсивное расстройство». В возрасте 10–11 лет появилась и прогрессировала неловкость при ходьбе. В 11 лет при ультразвуковом исследовании (УЗИ) выявлено умеренное увеличение селезенки. Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга в 2011 г. (в возрасте 12 лет) выявила асимметрию боковых желудочков. В связи с прогрессированием заболевания в круг дифференциальной диагностики включены наследственные болезни обмена. Исследование спектра аминокислот крови и скрининг-тестов мочи патологии не выявило. Хромосомная патология исключена методом кариотипирования (кариотип 46,XX). В возрасте 13 лет (2012 г.) обследована в НИИ медицинской генетики (г. Томск). Нарушений обмена жирных, органических кислот, аминокислотопатий методом tandemной масс-спектрометрии не выявлено.

В связи с прогрессирующим снижением когнитивных функций проведена позитронно-эмиссионная томография головного мозга в Санкт-Петербургском научно-исследовательском психоневрологическом институте им. В.М. Бехтерева, отмечены множественные очаги гипометаболизма. В возрасте 15 лет (2014 г.) диагностирована деменция вследствие прогрессирующих дегенеративно-дистрофических процессов в лобно-височной области с поражением левого зрительного бугра, мозжечка и ствола мозга (высока вероятность синдрома Ниманна – Пика, тип С). В апреле 2014 г. ЭЭГ-мониторинг в течение 2 ч показал мультифокальную эпилептическую активность. При МРТ головного мозга выявлена заместительная гидроцефалия. Методом позитронно-эмиссионной томографии головного мозга с дезоксиглюкозой определен гипометаболизм глюкозы в медиальной коре лобных долей, конвекситальной коре лобной и височной долей левого полушария, левом зрительном бугре, в стволе и мозжечке. УЗИ органов брюшной полости выявило наличие добавочной доли селезенки. Содержание меди в сыворотке крови соответствовало норме. Наблюдались сонливость, ухудшение речи и чтения. В мае 2014 г. появились генерализованные тонико-клонические судороги во время дневного и ночного сна с частотой два раза в сутки. В июне 2014 г. появились аутомоторные пароксизмы в бодрствовании и во сне ежедневно, в связи с этим девочка была госпитализирована в отделение для детей с поражением ЦНС, нарушением психики и опорно-двигательного аппарата.

Неврологический статус. Глазные щели и зрачки симметричны. Выявлен вертикальный парез зрения, слабость конвергенции. Реакции зрачков на свет и конвергенцию живые. Отмечены асимметрия носогубных складок $D < S$, девиация языка влево, дизартрия, дисфагия. Фокация не нарушена. Глоточный рефлекс живой. Тонус мышц равномерно снижен, силовых нарушений нет. Сухожильные и надкостничные рефлексы с верхних конечностей выражены умеренно, симметричны. Сухожильные рефлексы в ногах снижены, симметричны, патологические стопные рефлексы выявлены с двух сторон. Наблюдались неловкость моторики, легкая интенция при проведении пальценосовой пробы справа, адиадохокинез. Коленно-пяточная проба отрицательная. Девочка медлительна, лицо гипомимично, интеллект снижен. Катаплексия.

Стимуляционная электромиография (ЭМГ) мышц конечностей патологических измене-

ний не выявила. Ультразвуковое исследование брюшной полости показало увеличение размеров селезенки. Липидограмма: общий холестерин 3,7 ммоль/л; триглицериды 0,9 ммоль/л; липопротеиды высокой плотности 1,1 ммоль/л; липопротеиды низкой плотности 2,2 ммоль/л; коэффициент атерогенности 2,2. Биохимический анализ крови (билирубин, сахар, ионограмма и др.) патологических изменений не выявил. Сурдолог патологии слуха не отметил. Электроэнцефалографическое исследование выявило преобладание медленно-волновой активности в лобно-теменно-височных отделах. Эпилептиформная активность зарегистрирована в виде разрядов билатерально-синхронных комплексов «острая – медленная волна». Отмечены выраженные изменения биоэлектрической активности головного мозга. Проводилась противоэпилептическая терапия (вальпроаты с постепенным увеличением дозировки), метаболическая, ноотропная, гормональная терапия (метилпреднизолон). За время пребывания в отделении дневных эпилептических приступов не наблюдалось, ночные приступы стали более редкими (уменьшение на 50%).

Молекулярно-генетический анализ. Проведен полный анализ гена *NPC1*. Методом прямого секвенирования проанализированы следующие экзоны гена: 1–17, 18–22, 23, 24, 25. Выявлен полиморфный вариант в гомозиготном $c.387T > C$, $c.1757 + 60G > A$, $c.1926C > G$, $c.2572A > G$, $c.2793C > T$, $c.2911 + 28T > C$ и гетерозиготном $c.644A > G$ состоянии. Выявлены две мутации: в экзоне 20 ($p.Pro1007Ala$, $c.3019C > G$) в гетерозиготном состоянии и экзоне 3 ($p.Cys74Tyr$, $c.221G > A$) в гетерозиготном состоянии. Молекулярная диагностика родителей и брата пробанда выявила у брата и матери мутацию в экзоне 20 в гетерозиготном состоянии, у отца – в экзоне 3 в гетерозиготном состоянии. Все являются гетерозиготными носителями. Болезнь Ниманна – Пика, тип С, подтверждена молекулярно-генетическими методами.

На основании выявленной неврологической симптоматики в виде эпилептического синдрома, когнитивных нарушений, синдрома пирамидно-мозжечковой недостаточности, соматической патологии (спленомегалия), прогрессирующего течения заболевания, а также органического многоочагового поражения головного мозга, подтвержденного методами нейровизуализации, с учетом результатов молекулярно-генетического анализа, выставлен диагноз: дегенеративное заболевание нервной системы. Болезнь Ниманна – Пика, тип С, юношеская форма, экстрапирамид-

но-мозжечковый синдром. Симптоматическая эпилепсия, катаплексия, синдром когнитивных нарушений.

Пациент Е., девять лет, госпитализирован в отделение для детей с поражением ЦНС, нарушением психики и опорно-двигательного аппарата Кемеровской областной клинической больницы с жалобами на ежедневные миоклонии в левых конечностях, языке, губах, практически постоянные в течение 1 мес; приступы «замирания» с заведением глазных яблок вверх, периодически – с пропульсией, длительностью от секунд до нескольких минут, преимущественно во время еды; эпизоды эмоционального возбуждения; приступы при пробуждении в виде утраты сознания, миоклонии в мимических мышцах, тонико-клонических судорог длительностью 1–2 мин частотой 1–2 раза в неделю; нарушение глотания, жевания, отсутствие речи; отмечена выраженная задержка психомоторного развития (не сидит, не переворачивается), функции тазовых органов не контролирует.

Анамнез жизни. Ребенок от четвертой беременности, вторых родов, которым предшествовали два медицинских аборта. Беременность протекала на фоне хронического двустороннего аднексита. Отмечалась хроническая фетоплацентарная недостаточность, хроническая гипоксия плода, гестоз, многоводие. Роды кесаревым сечением в период 40–41 нед. Вес при рождении 3 700 г, длина тела 55 см. Оценка по шкале Апгар составляла 7 баллов. Темпы психомоторного развития на первом году жизни соответствовали норме. Голову держит с 1-го мес, сидит с 5-го

мес, ходит с 12-го мес. Простые слова говорит с первого года. Перенесенные заболевания: ветряная оспа, редкие острые респираторные вирусные инфекции, аденомотомия. Наследственность не отягощена.

Анамнез заболевания. С 2–3 лет отмечалась задержка речевого развития. В пять лет речь состояла из отдельных слов, простых фраз. В быту был организован, выполнял инструкции, тазовые функции контролировал. У невролога не наблюдался, лечение не получал. С трех лет появилась патологическая прибавка в весе, диагностировано ожирение 2-й степени. В возрасте четырех лет (январь 2011 г.) впервые возникли пароксизмы в виде внезапного смеха с утратой равновесия. В возрасте пяти лет выявлен реактивный гепатит (гепатомегалия), по поводу которого ребенок получал регулярные курсы гепатотропной терапии. По результатам видео-ЭЭГ-мониторинга в пять лет (ноябрь 2011 г.) выявлены умеренные изменения биоэлектрической активности головного мозга за счет диффузного продолженного замедления, медленных волн. Острые волны зарегистрированы в затылочных отделах. По данным ЭЭГ в 2011 и 2013 гг. выявлена эпилептическая активность в виде единичных комплексов «острая – медленная волна» в лобных отделах (рис. 1). При проведении мультиспиральной компьютерной томографии головного мозга в 2011 г. выявлена гидроцефалия открытого типа. В шесть лет (апрель 2012 г.) по результатам МРТ головного мозга отмечалась смешанная, преимущественно внутренняя, гидроцефалия (рис. 2).

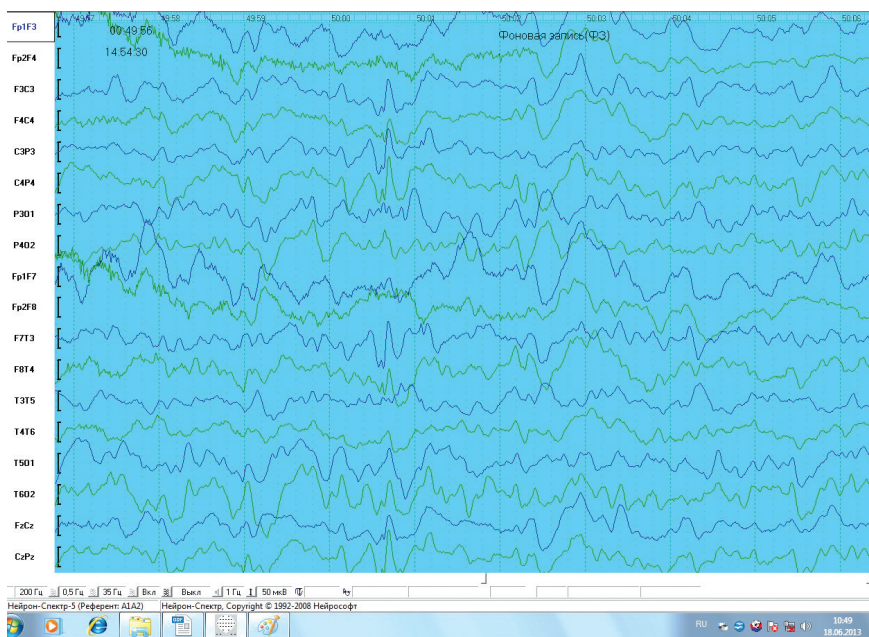


Рис. 1. Электроэнцефалограмма больного Е., семь лет (дата рождения 02.2006): изменения биоэлектрической активности головного мозга в виде диффузного замедления, асимметрии. Эпилептическая активность в виде единичных комплексов «острая – медленная волна» зарегистрирована в лобных отделах, больше слева

Fig. 1. Patient E., 7 years (date of birth 02.2006): changes in the bioelectrical activity of the brain in the form of diffuse deceleration, asymmetry. Epileptic activity in the form of single complexes, an acute slow wave is recorded in the frontal regions, greater on the left (electroencephalogram)

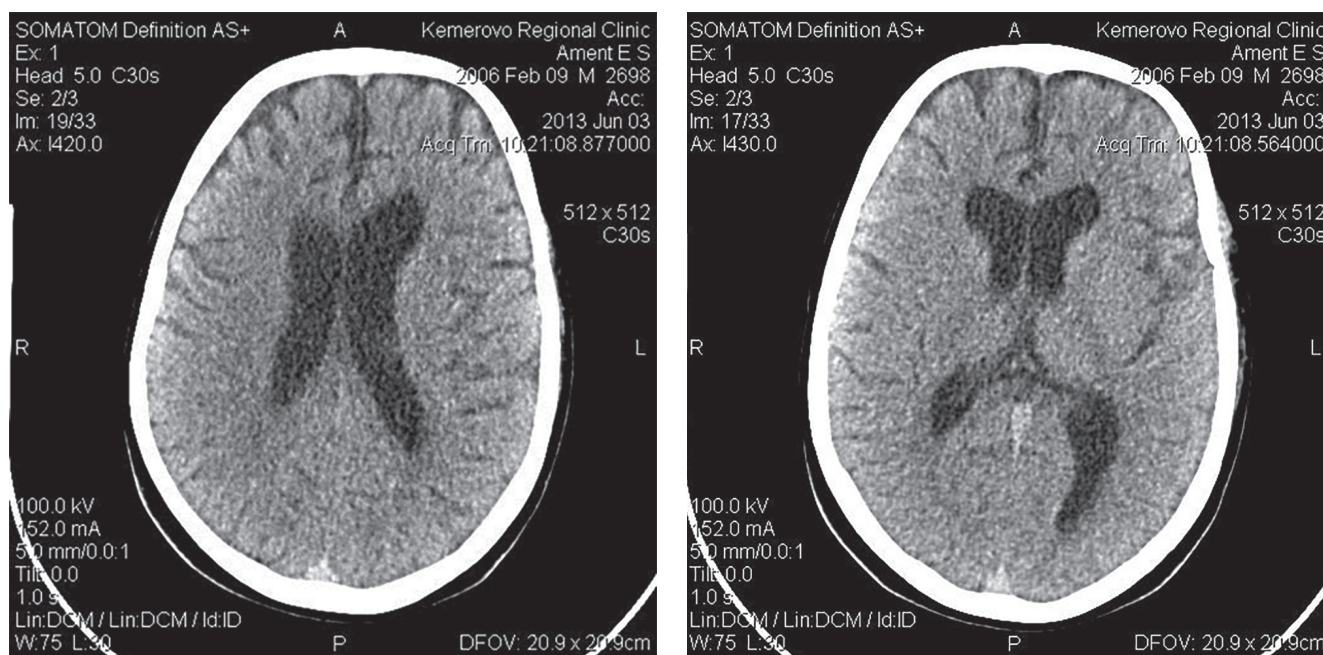


Рис. 2. МРТ головного мозга больного Е., семь лет: смешанная, преимущественно внутренняя открытая гидроцефалия (расширение боковых желудочков головного мозга (индекс их тел около 33%), третьего желудочка – до 8 мм)

Fig. 2. Patient E., 7 years old: mixed, predominantly internal open hydrocephalus, widening of the lateral ventricles of the brain (their body index – about 33%), the third ventricle – up to 8 mm (MRT)

С целью исключения генной патологии проведено исследование спектра аминокислот крови и скрининг-тестов мочи, патологии не выявлено. Хромосомная патология исключена методом кариотипирования (кариотип 46,XY). Молекулярно-генетический анализ на болезнь Ниманна – Пика А/В (июль 2013 г.) патологии не выявил. Психиатр диагностировал умеренную умственную отсталость (F71.9). В возрасте семи лет у ребенка появились приступы в виде утраты мышечного тонуса с внезапным падением, иногда связанные со смехом, с тоническими судорогами в руках и последующим криком. С января 2013 г. отмечено присоединение вторично-генерализованных приступов с развитием тождовского правостороннего гемипареза; приступы длительные, со склонностью к статусному течению. Противосудорожная терапия (финлепсин, макситопир) была малоэффективна. С февраля 2013 г. получал леветирацетам в течение 10 дней, на этом фоне участились бессудорожные атонические приступы, перестал контролировать тазовые функции. С апреля 2013 г. отмечались прогрессирующая утрата навыков, речи, ожирение; участились вторично-генерализованные тонико-клонические приступы с последующей атонией или гемипарезом справа; внезапные падения без утраты сознания, прово-

цируемые вертикализацией, эмоциями, до 20–30 раз в день.

Неврологический статус. Черепно-мозговая иннервация не нарушена. Мышечный тонус повышен по пластическому типу, сухожильные рефлексы высокие, в руках – без убедительной разницы, коленные рефлексы выше справа, клонус стопы справа. Пирамидные кистевые и стопные знаки выявлены с двух сторон. Сидит уверенно, ходит самостоятельно. Походка переваливающаяся, с легкой рекурвацией правой ноги. Словарный запас 5–6 слов, обращенную речь понимает плохо, инструкции не выполняет. Узнает маму. Не ориентирован в схеме тела, возрасте, не узнает животных. Тазовые функции не контролирует. Утрачены навыки самообслуживания: самостоятельно не ест, не одевается. Игровая деятельность примитивна: перебирает игрушки, грызет и бросает их. При осмотре выявлены оромандибулярные и кистевые стереотипии. Наблюдаются черты аутоагрессии. Биохимический анализ крови: билирубин общий 9,5 мкмоль/л; билирубин прямой 2,1 мкмоль/л; билирубин не прямой 7,4 мкмоль/л; аспартатаминотрансфераза 75 Е/л (норма 15–60 Ед/л); аланинаминотрансфераза 28 Е/л; АДГ 395 Е/л (норма 170–378 Е/л). Исследование ионограммы, содержания глюкозы в крови патологических изменений не выявило. При УЗИ брюшной поло-

сти (диффузные изменения паренхимы печени, гепатоспленомегалия), стимуляционной ЭМГ (признаки переднервового, мышечного поражения), офтальмоскопии патологии не выявлено.

Молекулярно-генетический анализ. Проведен полный анализ гена *NPC1*. Методом прямого секвенирования проанализированы следующие экзоны гена: 1–17, 18–22, 23, 24, 25. Выявлены полиморфные варианты в гомозиготном состоянии с.387T > C, с.644A > G, с.1757 + 60G > A, с.1926: C > G, с.2572A > G. Выявлены две мутации в компаунд-гетерозиготном состоянии, описанные в базе данных NGMD: мутация с. 3019C > G (p.Pro1007Ala) и мутация с.2728G > A (p.Gly910Ser).

Энзимодиагностика: бета-D-галактозидаза 197,9 нм/мг/ч (норма 98,3–323,9 нм/мг/ч), сфингомиелиназа 1,5 нм/мг/ч (норма 0,56–3,24 нм/мг/ч). Болезнь Ниманна – Пика, тип A/B, исключена.

Лечение включало: депакин хроносфера 1 000 мг/сут, топамакс 50 мг/сут, преднизолон 1 мг/кг/сут. На фоне лечения продолжалось прогрессирование когнитивных и экстрапирамидных нарушений.

На основании неврологической симптоматики в виде эпилептического синдрома, когнитивных нарушений, спастического тетрапареза, синдрома экстрапирамидной недостаточности, соматической патологии (гепатоспленомегалия), прогрессирующего течения заболевания, а также органического поражения головного мозга, подтвержденного методами нейровизуализации, с учетом результатов молекулярно-генетического анализа, поставлен диагноз: дегенеративное заболевание ЦНС. Болезнь Ниманна – Пика, тип C, поздняя младенческая форма, эпилептический синдром в виде частых пропульсивных и вторично-генерализованных судорожных приступов, фармакорезистентный; синдром экстрапирамидных нарушений; спастический тетрапарез тяжелой степени с формированием контрактур голеностопных и лучезапястных суставов; тотальная апраксия, дисфагия; синдром когнитивных нарушений.

После подтверждения диагноза «болезнь Ниманна – Пика, тип C» обоим больным была начата субстрат-редуцирующая терапия препаратом завеска (миглустат), ингибирующим глюкозилцерамидсинтазу и способствующим снижению накопления ганглиозидов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диагностика болезни Ниманна – Пика, тип C, особенно на стадии начальных проявлений существенно затруднена. Сложность диагностики

обусловлена полиморфизмом клинических проявлений, вариабельностью возраста манифестации, редкостью заболевания в популяции, а также отсутствием простого диагностического теста для массового скрининга. При юношеской и поздней младенческой форме болезни Ниманна – Пика, тип C, выявляется изолированная гепатоспленомегалия. Неврологическая симптоматика проявляется постепенным снижением когнитивных функций, геластической катаплексией, эпилептическими приступами, экстрапирамидными нарушениями. Позже развивается офтальмопарез. Уточнение диагноза в представленных случаях происходило в течение 4–7 лет и стало возможным лишь при применении ДНК-диагностики мутаций генов *NPC1* и *NPC2*. Продолжительная диагностика болезни Ниманна – Пика, тип C, замедляет последующий процесс коррекции состояния больных.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии источников финансирования при проведении исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Barranger J.A., Cabrera-Salazar M.A. Lysosomal Storage Disorders. New York: Springer, 2007: 562.
2. Yanjanin N. et al. Linear clinical progression, independent of age of onset, in Niemann–Pick disease, type C // *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*. 2010; 153 (1): 132–140.
3. Vanier M.T. Niemann–Pick disease type C // *Orphanet J. Rare Dis*. 2010; 5: 16. Orphanet Report Series – Prevalence of rare diseases: Bibliographic data – November 2011. Number 1 // www.orpha.net.]
4. Mengel E. et al. Niemann–Pick disease type C symptomatology: an expert-based clinical description // *Orphanet J. Rare Dis*. 2013; 8: 166.
5. Михайлова С.В., Захарова Е.Ю. Болезнь Ниманна – Пика, тип C // М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014: 48.
6. Ключников С.А. Алгоритмы диагностики болезни Ниманна – Пика, тип C // *Нервные болезни*. 2012; 3: 8–12.
7. Новиков П.В. Болезнь Ниманна – Пика типа C: диагностика, динамическое наблюдение и лечение больных в России // *Эффективная фармакотерапия. Педиатрия*. 2013; 4 (42): 64–71.
8. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Ниманна – Пика, тип C // М., 2013: 35.

Поступила в редакцию 16.11.2016

Утверждена к печати 30.06.2017

Федосеева Ирина Фаисовна, канд. мед. наук, доцент, кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, КемГМУ, г. Кемерово.

Попонникова Татьяна Владимировна, д-р мед. наук, профессор, кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, КемГМУ, г. Кемерово.

Галиева Галина Юрьевна, канд. мед. наук, зав. отделением для детей с поражением ЦНС, нарушением психики и опорно-двигательного аппарата, Кемеровская областная клиническая больница, г. Кемерово.

Илясова Ольга Викторовна, врач-невролог, Кемеровская областная клиническая больница, г. Кемерово.

(✉) Федосеева Ирина Фаисовна, e-mail: irenfl@yandex.ru

УДК 616-008.9-056.7

DOI 10.20538/1682-0363-2017-3-210-217

For citation: Fedoseeva I.F., Poponnikova T.V., Galieva G.Yu., Ilyasova O.V. Clinical observations of late infantile and juvenile forms of Niemann – Pick disease type C. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2017; 16 (3): 210–217

Clinical observations of late infantile and juvenile forms of Niemann – Pick disease type C

Fedoseeva I.F.¹, Poponnikova T.V.¹, Galieva G.Yu.², Ilyasova O.V.²

¹ Kemerovo State Medical University
22a, Voroshilov Str., Kemerovo, 650029, Russian Federation

² Kemerovo Regional Clinical Hospital
22a, Oktyabrskiy Av., Kemerovo, 650000, Russian Federation

ABSTRACT

A clinical description and analysis of cases of Niemann – Pick disease type C in two children are presented. The difficulty of the diagnosis is due to the polymorphism of clinical manifestations, variability in the age of manifestation, rarity of the disease in the population, and the lack of a simple diagnostic test for mass screening. Isolated hepatosplenomegaly was revealed in the juvenile and late infantile form of Niemann-Pick disease type C. Neurological symptoms are manifested by a gradual decrease in cognitive function, gelastic cataplexy, epileptic seizures, and extrapyramidal disorders. The possibility of clarifying the diagnosis in the presented cases occurs from ages 4 – 7 due to the DNA diagnosis of NPC1 and NPC2 gene mutations.

Key words: Niemann – Pick disease, type C, children, epileptic seizures, hepatosplenomegaly.

REFERENCES

1. Barranger J.A., Cabrera-Salazar M.A. Lysosomal Storage Disorders. New York: Springer, 2007: 562.
2. Yanjanin N. et al. Linear clinical progression, independent of age of onset, in Niemann – Pick disease, type C // *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuro-psychiatric Genetics*. 2010; 153 (1): 132–140.
3. Vanier M.T. Niemann – Pick disease type C // *Orphanet J. Rare Dis.* 2010; 5: 16. Orphanet Report Series – Prevalence of rare diseases: Bibliographic data – November 2011. Number 1 // www.orpha.net.]
4. Mengel E. et al. Niemann – Pick disease type C symptomatology: an expert-based clinical description // *Orphanet J. Rare Dis.* 2013; 8: 166.
5. Mikhailova S.V., Zakharova E.Yu. Bolezn Nimanna – Pika, tip C [Niemann – Pick disease type C]. М.: GEOTAR-Media Publ., 2014: 48 (in Russian).
6. Klyushnikov S.A. Algoritmi diagnostiki bolezni Nimanna – Pika, tip C [Algorithms for diagnosis of Niemann – Pick disease type C] // *Nervnie bolezni – The Nervous Disease*. 2012; 3: 8–12 (in Russian).
7. Novikov P.V. Bolezn Nimanna – Pika, tip C: diagnostika, dinamicheskoe nabludenie i lechenie bolnich v Rossii

[Niemann – Pick disease type C: diagnostics, dynamic observation and treatment of patients in Russia] // *Effektivnaya farmakoterapiya. Pediatria – Effective Pharmacotherapy. Pediatrics*. 2013; 4 (42): 64–71 (in Russian).

8. Federalnie klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniyu bolezni Nimanna – Pika tip C [Federal clinical guidelines for diagnosis and treatment of Niemann – Pick disease type C]. Moscow, 2013: 35 (in Russian).

Received November 16.2016

Accepted June 30.2017

Fedoseeva Irina F., PhD, Associate Professor, Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation.

Poponnikova Tatyana V., DM, Professor, Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation.

Galieva Galina Yu., PhD, Head of the Department for Children with CNS Disease, Mental and Musculoskeletal System, Kemerovo Regional Clinical Hospital, Kemerovo, Russian Federation.

Ilyasova Olga V., Doctor Neurologist, Kemerovo Regional Clinical Hospital, Kemerovo, Russian Federation.

(✉) **Fedoseeva Irina F.**, e-mail: irenfl@yandex.ru