

Болезнь Ниманна—Пика типа А у детей

А.Н. Семячкина, Т.М. Букина, М.Б. Курбатов, Е.Ю. Воскобоева, В.Ю. Воинова,
М.И. Яблонская, Г.В. Байдакова, П.В. Новиков

Niemann—Pick A disease in children

A.N. Semyachkina, T.M. Bukina, M.B. Kurbatov, E.Yu. Voskoboyeva, V.Yu. Voinova,
M.I. Yablonskaya, G.V. Baidakova, P.V. Novikov

Московский НИИ педиатрии и детской хирургии; Медико-генетический научный центр РАМН, Москва

Представлены данные литературы и собственное клиническое наблюдение ребенка с болезнью Ниманна—Пика типа А. Приведена тактика диагностики этого редкого наследственного заболевания из группы лизосомных болезней накопления. Показана сложность дифференциального диагноза болезни Ниманна—Пика с другими фенотипически сходными заболеваниями. Обоснована важность грамотного медико-генетического консультирования и дан пример эффективной пренатальной диагностики.

Ключевые слова: дети, лизосомные болезни накопления, болезнь Ниманна—Пика, клиника, постнатальная и пренатальная диагностика, лечение.

The authors present the data available in the literature and their clinical observation of a child with Niemann—Pick A disease, describe the diagnostic tactics of this rare inherited disease from a group of lysosomal accumulation diseases, show it difficult to make a differential diagnosis of Niemann—Pick disease with other phenotypically related diseases, provide evidence for the importance of competent genetic counseling, and give an example of effective prenatal diagnosis.

Key words: children, lysosomal accumulation diseases, Niemann—Pick disease, clinical picture, postnatal and prenatal diagnosis, treatment.

Среди наследственных заболеваний обмена веществ лизосомные болезни накопления составляют значительный удельный вес. Эти заболевания развиваются в результате нарушения структуры, функции или транспорта лизосомных ферментов, дефекта активаторных протеинов, участвующих в деградации некоторых гликофинголипидов [1, 2]. В настоящее время известно более 40 лизосомных болезней накопления, характеризующихся, как правило, ранней манифестацией, прогрессивностью течения, тяжелым поражением жизненно важных органов и систем организма, что приводит к ранней инвалидизации и смертельному исходу, нередко уже в неонатальном периоде.

Среди лизосомных заболеваний педиатрам больше знакомы мукополисахаридозы. Сфинголипидозы и, в частности болезнь Ниманна—Пика типа А, известна в меньшей степени.

Болезнь Ниманна—Пика впервые была описана немецким педиатром А. Niemann в 1914 г. [3, 4]. В 1961 г. А. Crocker выделил 4 типа заболевания: классическую инфантильную, или неврологическую

форму (тип А); висцеральную, без неврологических признаков форму (тип В); подострую, или ювенильную форму (тип С) и новошотландский вариант (тип D) [5]. В 1966 г. R. Brady и соавт. показали, что в образцах тканей пациентов с болезнью Ниманна—Пика типов А и В наблюдается снижение активности кислой сфингомиелиназы [6].

В настоящее время в группу под общим названием «болезнь Ниманна—Пика» объединяют типы А, В, С1 и С2, которые имеют клиническое сходство, но с биохимической и молекулярно-генетической точек зрения представляют собой три разных заболевания. Ранее выделенный тип D рассматривается как вариант фенотипа С1 [7].

Развитие типов А и В болезни Ниманна—Пика связано с мутациями в гене сфингомиелинфосфодиэстеразы 1 (SMPD1), который кодирует фермент кислую сфингомиелиназу. Результатом мутаций в гене SMPD1 является снижение активности фермента. При этом нарушается расщепление сфингомиелина на фосфохолин и церамид и происходит его накопление в клетках всех органов и тканей, включая головной мозг. Ген SMPD1 картирован на хромосоме 11 в локусе 11p15.4—p15.1. У пациентов с типом А болезни Ниманна—Пика активность сфингомиелиназы составляет 5% и ме-

нее от нормы, а у пациентов с типом В остаточная активность фермента более высокая.

Развитие типа С1 болезни Ниманна–Пика связано с мутациями в гене NPC1 (локус 18q11–q12 хромосомы 18), ведущими к нарушению структуры трансмембранного белка, участвующего в переносе экзогенного холестерина. Тип С2 болезни Ниманна–Пика обусловлен мутациями в гене NPC2 (локус 14q24 хромосомы 14), приводящими к нарушению структуры холестеринсвязывающего белка. Таким образом, мутации в генах NPC1 или NPC2 ведут к накоплению неэтерифицированного холестерина в клетках [7].

Болезнь Ниманна–Пика имеет аутосомно-рецессивный тип наследования. Приблизительная частота типов А и В — около 1:100 000 новорожденных (1:30 000 среди евреев-ашкенази), типов С1 и С2 — 1:150 000 [8]. Удельный вес типа А составляет 75–85% всех случаев болезни Ниманна–Пика.

В клиническом фенотипе болезни Ниманна–Пика типа А выделяют острую, подострую и хроническую формы. Манифестация заболевания приходится в основном на ранний возраст ребенка — от 4 до 6 мес. Обращают на себя внимание симптомокомплекс вялого ребенка, беспокойство, трудности вскармливания, иногда тошнота, рвота, диарея, беспричинные подъемы температуры, респираторные нарушения. Характерны увеличение печени и селезенки, желтуха, генерализованная лимфаденопатия. Возможны судорожные пароксизмы, чаще в виде миоклоний, нистагм и снижение остроты зрения. Постепенно происходит регресс приобретенных навыков, снижение интереса к окружающему миру. Дети перестают удерживать голову, сидеть и самостоятельно переворачиваться. На втором году жизни ребенка становится очевидной кахексия и задержка роста. В терминальных стадиях болезни формируются спастичность, опистотонус, бульбарные нарушения, отсутствуют сухожильные рефлексы. Летальный исход наступает, как правило, между 2-м и 3-м годом жизни, в среднем в возрасте 21 мес [9].

На глазном дне примерно в половине случаев обнаруживается симптом «вишневой косточки». Описаны также помутнение роговицы и коричневатый оттенок передней капсулы хрусталика [10]. На компьютерной томограмме определяется характерное снижение общей массы мозга, атрофия белого вещества больших полушарий, умеренное расширение желудочков, явления демиелинизации в затылочных долях. При рентгенологическом исследовании легких в терминальных стадиях болезни часто диагностируются множественные очаги инфильтрации.

На аутопсии макроскопически отмечают увеличение размеров и плотности печени, селезенки,

лимфатических узлов. Поверхность среза селезенки выглядит желтовато-розовой, а лимфатических узлов и печени — желтой. Световая микроскопия выявляет во многих органах и тканях клетки с липидными включениями. Особенно много включений в клетках печени и селезенки. Цитоплазма клеток выглядит пенистой за счет наличия множества вакуолей. Световая микроскопия структур центральной нервной системы констатирует уменьшение числа нейронов, их деформацию за счет липидных включений внутри лизосом.

Электронная микроскопия обнаруживает в цитоплазме макрофагов («клетки Ниманна–Пика») полиморфные по своему строению мембранозные структуры, состоящие из гранулярных телец. Гистобиохимические исследования пораженных органов и тканей выявляют накопление сфингомиелина и неэтерифицированного холестерина.

Анализ крови больных детей характеризуется умеренной анемией и тромбоцитопенией. При биохимическом исследовании отмечается повышение активности печеночных ферментов и иногда гиперлипидемия. При проведении специфического биохимического анализа в гомогенате лейкоцитов или культуре кожных фибробластов выявляют резкое снижение активности кислой сфингомиелиназы.

На основании клинических проявлений диагностировать болезнь Ниманна–Пика трудно по ряду причин: из-за редкости патологии, ее фенотипического сходства с рядом других лизосомных болезней накопления, из-за тяжести течения заболевания и раннего летального исхода. ДНК-анализ позволяет выявлять мутации в гене SMPD1.

Эффективное лечение заболевания не разработано, и терапия носит симптоматический характер. Некоторое улучшение в виде небольшого уменьшения размеров висцеральных органов отмечалось при пересадке костного мозга, однако положительной динамики неврологической симптоматики не было зарегистрировано.

Попытки проведения генной терапии с положительным эффектом пока осуществляются только в экспериментах на животных. У экспериментальных мышей под влиянием генной терапии повышалась активность фермента кислой сфингомиелиназы во всех органах и, что особенно важно, в мозге [11]. Не меньшего внимания заслуживают также результаты лечения экспериментальных мышей, получавших прямое введение в паренхиму мозга очищенной рекомбинантной сфингомиелиназы человека. Примерно через неделю в участках мозга вокруг инъекций у животных определяемый уровень сфингомиелиназы, а повторное накопление сфингомиелина наблюдалось только спустя 2 нед после последней инъек-

ции. Введение фермента не вызывало каких-либо заметных признаков клеточной инфильтрации, астроглиоза или активации микроглии. По заключению исследователей, внутримозговые инъекции фермента сопряжены с минимальной токсичностью и могут приводить к местному уменьшению накопления сфингомиелина у мышей с моделью болезни Ниманна—Пика типа А [12].

Пренатальный диагноз болезни Ниманна—Пика типов А и В базируется на определении активности фермента сфингомиелиназы в биоптатах хориона, культуре амниоцитов и лейкоцитах пуповинной крови плода. Возможно также пренатальное молекулярно-генетическое выявление мутаций гена SMPD1.

В связи с редкостью болезни Ниманна—Пика типа А и ее фенотипического сходства с другими лизомными болезнями накопления приводим клиническое описание и тактику установления диагноза у ребенка, обследованного в отделении врожденных и наследственных заболеваний у детей с нарушением психики Московского НИИ педиатрии и детской хирургии.

Александр М., 1 года 10 мес поступил в клинику с жалобами родителей на регресс в психомоторном развитии, частые вздрагивания, тугоподвижность в крупных суставах, наличие пупочной и паховой грыж.

При анализе родословной установлено, что родители здоровы, в кровном родстве не состоят. Случаев подобной патологии у родственников не зарегистрировано. Ребенок в семье был единственным.

Пробанд от первой благоприятно протекавшей беременности, физиологических родов в срок. Мальчик родился с массой тела 3550 г, длиной 53 см. Оценка по шкале Апгар 7/8 баллов. При рождении

была зафиксирована кефалогематома. Ранний неонатальный период протекал благоприятно.

Первые признаки заболевания родители заметили в возрасте 6,5—7 мес. Они проявлялись огрублением черт лица и незначительной тугоподвижностью крупных суставов. В возрасте 1 год 1 мес после перенесенной кишечной инфекции стала очевидной потеря приобретенных навыков: ребенок перестал сидеть, исчезли игровая активность и лепет, появились вздрагивания. Тогда же впервые зарегистрировано увеличение размеров печени и селезенки.

Диагноз заболевания для врачей оставался неясным, было высказано предположение о наличии болезни накопления. Для идентификации нозологической формы мальчик был направлен в клинику института.

При поступлении в стационар состояние ребенка было тяжелым; грубо отставал в психомоторном развитии: самостоятельно не сидел, с трудом удерживал в руках предметы. Речь полностью отсутствовала, эмоциональный контакт с матерью был крайне скуден.

При обследовании в клинике у мальчика были выявлены низкие гармоничные показатели физического развития: длина тела 80 см, масса тела 10 600 г (оба показателя соответствовали 10-му перцентилю). Наряду с этим обращал на себя внимание «Гурлер-подобный» фенотип ребенка: грубые черты лица, запавшее переносье, экзофтальм, мегалоцефалия, короткие шея и туловище, относительно длинные конечности с формирующимися контрактурами локтевых, межфаланговых и голеностопных суставов, пупочная и паховая грыжи (рис. 1). Физикальный осмотр констатировал увеличение размеров печени и селезенки 8 и 10 см соответственно.



Рис. 1. «Гурлер-подобный» фенотип пробанда.

а — низкие показатели физического развития; короткие шея и туловище, длинные конечности, контрактуры локтевых, межфаланговых, коленных и голеностопных суставов, мегалоцефалия, макроглоссия.

б — особенности строения лицевого скелета больного: грубые черты лица, гипертелоризм глаз, экзофтальм, запавшее переносье, высокий лоб.

Ультразвуковое сканирование органов брюшной полости и почек обнаружило нефромегалию и подтвердило выраженную гепатоспленомегалию. Были также зарегистрированы диффузные изменения паренхимы селезенки, расширение воротной и селезеночной вен, реактивные изменения поджелудочной железы и сосудов печени.

В психоневрологическом статусе пробанда были обнаружены грубая задержка психомоторного развития (с признаками регресса по данным анамнеза) и выраженная мышечная дистония, характеризующаяся диффузной гипотонией со спастическими проявлениями в дистальных отделах нижних конечностей. Электроэнцефалограмма зафиксировала дезорганизацию корковой ритмики без признаков судорожной активности.

Обследование органов грудной клетки с помощью эхо-локации и оценки электрокардиограммы выявило брадиаритмию и синдром ранней реполяризации желудочков.

Окулистом был диагностирован симптом «вишневой косточки» на глазном дне.

Клинический анализ крови свидетельствовал об умеренной гипохромной анемии: количество эритроцитов составляло $3,4 \cdot 10^{12}/л$, гемоглобин 88 г/л. Отмечены анизоцитоз и пойкилоцитоз, ускорение СОЭ до 20 мм/ч; тромбоцитопения (до $80 \cdot 10^9/л$). Лейкоцитарная формула без изменений. Клинические анализы мочи, биохимические показатели, отражающие состояние основных видов обмена веществ, соответствовали нормальным значениям.

Для окончательного утверждения определенной нозологической формы патологии требова-

лось проведение дифференциального диагноза с использованием разработанного алгоритма, который включал заболевания, характеризующиеся наличием гепатоспленомегалии, анемии, тромбоцитопении, задержкой психомоторного развития с регрессом приобретенных навыков, а также «Гурлер-подобным» фенотипом (рис. 2).

Имеющиеся у ребенка гепатоспленомегалия, анемия и тромбоцитопения послужили основанием для исключения таких заболеваний, как хронический миеломоноцитарный лейкоз, аутоиммунная либо лекарственная тромбоцитопения и лимфогранулематоз. Однако отсутствие у мальчика геморрагических проявлений и не свойственные болезням крови показатели ее клинического анализа позволили отвергнуть эту группу болезней.

Следующим этапом дифференциального диагноза, согласно алгоритму, был диагностический поиск среди болезней накопления. Наличие у пробанда «Гурлер-подобного» фенотипа позволило сразу отвергнуть большое число нозологических форм лизосомных болезней, не имеющих специфических «Гурлер-подобных» черт.

«Гурлер-подобный» фенотип — патогномоничный признак для большинства типов (I, I—V, II, VI и VII) мукополисахаридозов, за исключением синдромов Моркио А и В (IVA и IVB типы). Всем им свойственно прогрессирующее течение, но без стремительного регресса психомоторного развития, который наблюдался у пробанда. Наряду с этим против мукополисахаридозов свидетельствовало отсутствие у мальчика помутнения роговицы и наличие симптома «вишневой косточки» на глазном

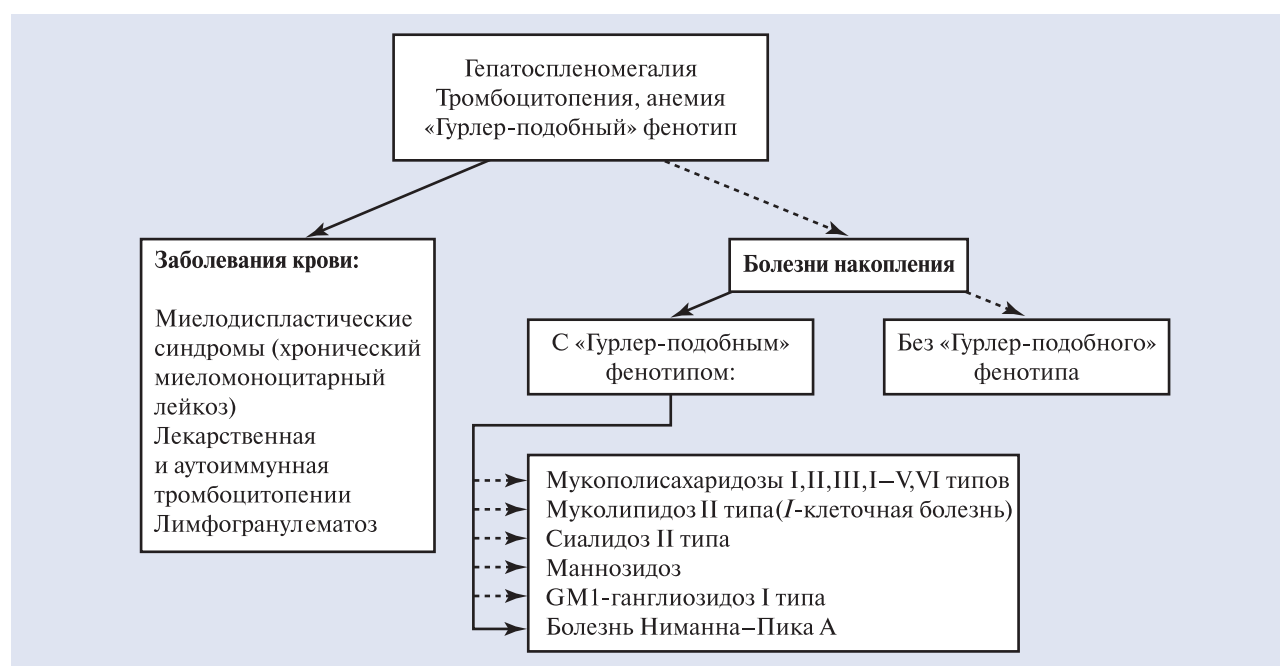


Рис. 2. Алгоритм дифференциальной диагностики болезни Ниманна–Пика, типа А.

дне, нехарактерного для мукополисахаридозов. Наконец, нормальный показатель почечной экскреции гликозаминогликанов (крайне высокий при мукополисахаридозах) окончательно исключил эту патологию у пробанда.

«Гурлер-подобный» фенотип с ранней манифестацией заболевания и грубой задержкой психомоторного развития, а также с нормальным количеством экскретируемых с мочой гликозаминогликанов характерны для *I*-клеточной болезни (II тип муколипидоза). Однако эта патология протекает без выраженной гепатоспленомегалии, но с гиперплазией десен и гипертрофической кардиомиопатией. Отсутствие этих симптомов и нормальные значения активности (повышенной при *I*-клеточной болезни) ферментов арилсульфатазы А, α -N-ацетилглюкозаминидазы, α -маннозидазы и β -глюкуронидазы в плазме позволило исключить данный диагноз.

Сиалидоз II типа был отвергнут на основании отсутствия у пациента кардинального лабораторного признака этой болезни — высоких показателей почечной экскреции сиаловых кислот.

Маннозидоз был исключен на основании отсутствия у больного высоких показателей физического развития, более тяжелого и злокачественного течения болезни, нормального содержания в моче маннозосодержащих олигосахаридов и нормальной активности лизосомных ферментов α -маннозидазы и β -маннозидазы в лейкоцитах.

«Гурлер-подобный» фенотип, ранняя манифестация заболевания, симптом «вишневой косточки» на глазном дне характерны для Gm1 ганглиозидоза I типа (болезнь Норманна—Ландинга). Однако отсутствие у мальчика клювовидных деформаций позвонков и нормальная активность фер-

мента β -галактозидазы в лейкоцитах исключили и этот диагноз.

Исследования активности лизосомных гидролаз в лимфоцитах периферической крови пробанда, выполненные в лаборатории наследственных болезней обмена Медико-генетического научного центра (МГНЦ) РАМН, выявили резкое снижение (практически до нулевых значений) активности сфингомиелиназы, что позволило идентифицировать заболевание как болезнь Ниманна—Пика типа А (рис. 3).

Для болезни Ниманна—Пика типа В характерны более поздние сроки манифестации (в возрасте 2—6 лет), отсутствие неврологической симптоматики, меньшее увеличение размера печени и селезенки и хроническое течение. Подобная симптоматика у ребенка отсутствовала.

Таким образом, диагноз болезни Ниманна—Пика, типа А был установлен ребенку на основании следующих данных:

- манифестация основных симптомов заболевания на первом году жизни;
- быстро прогрессирующее течение;
- регресс психомоторного развития;
- грубые черты лица;
- тугоподвижность суставов;
- гепатоспленомегалия;
- анемия и тромбоцитопения;
- симптом «вишневой косточки» на глазном дне;
- снижение активности лизосомного фермента сфингомиелиназы в лейкоцитах периферической крови.

Анализ родословной пробанда не противоречил аутосомно-рецессивному типу наследования болезни.

В результате молекулярно-генетического анализа гена SMPD1 (МГНЦ РАМН) была выявлена делеция тимидина в положении 1198 к-ДНК (с.1198delT), приводящая к сдвигу рамки считывания и образованию стоп-кодона в положении 408 полипептидной цепи (р.С400VfsX408). Мутация обнаружена в гетерозиготном состоянии. Работа по поиску второй мутации продолжается.

Пробанду была назначена комплексная терапия с использованием ноотропных препаратов, антиоксидантов, витаминов А, С, группы В, антибиотиков широкого спектра действия, гепатопротекторов.

Аутосомно-рецессивный тип наследования болезни Ниманна—Пика свидетельствовал о высоком риске (25%) повторного рождения у этой супружеской пары ребенка с тем же заболеванием. В связи с этим семье было проведено медико-генетическое консультирование, и родителям сообщено о возможности пренатального установления диагноза.

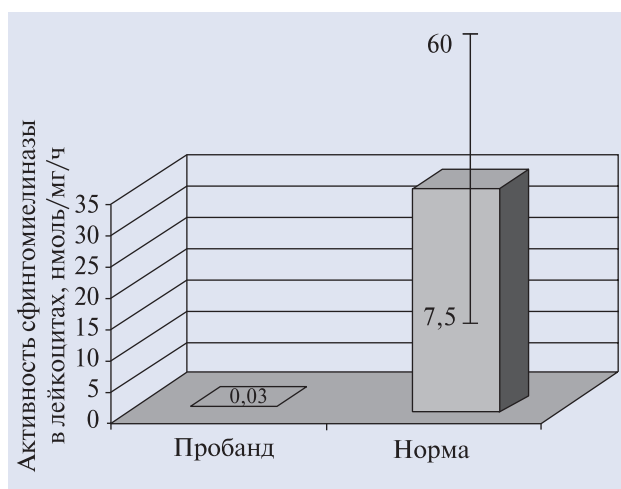


Рис. 3. Показатели активности лизосомного фермента сфингомиелиназы в норме и в лейкоцитах периферической крови пробанда.

При наступлении следующей беременности на сроке 9 нед гестации женщине была проведена пренатальная диагностика в лаборатории МГНЦ РАМН (биопсия ворсин хориона, выполнялась в Центре пренатальной диагностики на базе родильного дома №27 Москвы). В норме активность сфингомиелиназы в ворсинах хориона составляет от 19 до 40 нмоль/мг/17 ч. В исследуемом биоптате ее значения соответствовали 19 нмоль/мг/17 ч. Молекулярно-генетическое исследование не обнаружило у плода носительство мутации с.1198delT. Такие показатели свидетельствовали об отсутствии болезни Ниманна–Пика типа А у будущего ребенка. Беременность была сохранена, и женщина родила здорового мальчика, который в настоящее время нормально развивается. Так, точная и ранняя идентификация этой тяжелой патологии и своевременное медико-генетическое консультирование способствовали предотвращению новой трагедии в семье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Краснопольская К.Д. Наследственные лизосомные болезни. Информационное письмо. М 2001; 16.
2. Sandhoff K., Kolter T. Topology of glycosphingolipid degradation. Trends Cell Biol 1996; 6: 98–103.
3. Niemann A. Ein unbekanntes Krankheitsbild. Jahrb Kinderheilkd 1914; 79: 1–10.
4. Pick L. Über die lipoidzellige Splenohepatomegalie Typus Niemann–Pick als Stoffwechselerkrankung. Med Klin 1927; 23: 1483.
5. Crocker A.C. The cerebral defect in Tay-Sachs disease and Niemann–Pick disease. J Neurochem 1961; 17: 69–80.
6. Brady R.O., Kanfer J.N., Mock M.B., Fredrickson D.S. The metabolism of sphingomyelin. II. Evidence of an enzymatic deficiency in Niemann–Pick disease. Proc Natl Acad Sci USA 1966; 55: 366–369.
7. Greer W.L., Riddell D.C., Gillan T.L. et al. The Nova Scotia (type D) form of Niemann–Pick disease is caused by a 3097G–T transversion in NPDC1. Am J Hum Genet 1998; 63: 52–54.
8. Schuchman E.H. The pathogenesis and treatment of acid sphingomyelinase-deficient Niemann–Pick disease. J Inher Metab Dis 2007; 30: 654–663.
9. McGovern M.M., Aron A., Brodie S.E. et al. Natural history of type A Niemann–Pick disease: possible endpoints for therapeutic trials. Neurology 2006; 66: 228–232.
10. Walton D.S., Robb R.M., Crocker A.C. Ocular manifestations of group A Niemann–Pick disease. Am J Ophthalmol 1978; 85: 174–180.
11. Yang W.W., Dodge J.C., Passini M.A. et al. Intraparenchymal injections of acid sphingomyelinase results in regional correction of lysosomal storage pathology in the Niemann–Pick A mouse. Exp Neurol 2007; 207: 258–266.
12. Passini M.A., Bu J., Fidler J.A. et al. Combination brain and systemic injections of AAV provide maximal functional and survival benefits in the Niemann–Pick mouse. PNAS 2007; 104: 9505–9510.

Поступила 08.02.08