

УДК 616-056.7

***КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ЮНОШЕСКОЙ ФОРМЫ БОЛЕЗНИ
НИМАННА-ПИКА ТИПА С***

Малкова А.А.

к.м.н., доцент кафедры,

ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия»,

Ижевск, Россия

Молчанова Е.Г.

врач-невролог,

БУЗ УР «РДКБ МЗ УР»,

Ижевск, Россия

Трегубова А.А.

студентка,

ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия»,

Ижевск, Россия

Хасанова Г.Р.

студентка,

ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия»,

Ижевск, Россия

Аннотация. Приводится клиническое описание и анализ случая болезни Ниманна – Пика типа С, юношеской формы у пациентки Д., 14 лет. Диагностика болезни Ниманна-Пика типа С может быть затруднена в связи с разнообразием клинических проявлений, различным возрастом дебюта

симптомов, редкостью заболевания и отсутствием универсального диагностического теста для скрининга. В совокупности это может привести к поздней постановке диагноза и началу лечения. Основным методом лабораторной диагностики является частичный или полный молекулярно-генетический анализ генов NPC1 и NPC2. Данный генетический подход является ключевым для точной диагностики этого заболевания. Понимание особенностей болезни и использование современных методов лабораторной диагностики, таких как молекулярно-генетический анализ, играют важную роль в своевременной постановке диагноза и назначении соответствующего лечения пациентам с болезнью Ниманна-Пика типа С.

Ключевые слова: болезнь Ниманна-Пика типа С, болезнь накопления, лизосомальные болезни, клинический случай, поздняя манифестация.

A CLINICAL CASE OF THE JUVENILE FORM OF NIEMANN-PICK DISEASE TYPE C

Malkova A.A.

Candidate of Medical Sciences,

Associate Professor of the Department,

Izhevsk State Medical Academy,

Izhevsk, Russia

Molchanova E.G.

neurologist,

Republican Children's Clinical Hospital

Izhevsk, Russia

Tregubova A.A.

student,

Izhevsk State Medical Academy,

Izhevsk, Russia

Khasanova G.R.

student,

Izhevsk State Medical Academy,

Izhevsk, Russia

Abstract. A clinical description and analysis of the case of Niemann– Pick disease type C, juvenile form in patient D., 14 years old, is given. Diagnosis of Niemann-Pick type C disease can be difficult due to the variety of clinical manifestations, the different age of onset of symptoms, the rarity of the disease and the lack of a universal diagnostic test for screening. Together, this can lead to a late diagnosis and the start of treatment. The main method of laboratory diagnostics is partial or complete molecular genetic analysis of NPC1 and NPC2 genes. This genetic approach is key to the accurate diagnosis of this disease. Understanding the characteristics of the disease and the use of modern laboratory diagnostic methods, such as molecular genetic analysis, play an important role in timely diagnosis and appropriate treatment for patients with Niemann-Pick type C disease.

Keywords: Niemann-Pick type C disease, accumulation disease, lysosomal diseases, clinical case, late manifestation.

наследования, входящее в группу лизосомных болезней накопления [1, 6; 2, 237].

Заболевание распространяется вне зависимости от этноса, то есть является панэтническим. Уровень частоты заболевания составляет в среднем от 0,66 до 0,83 случаев на 100 000 живорожденных, что свидетельствует о его низкой распространенности в общей популяции [1, 7].

Причиной заболевания являются мутации в генах NPC1 (18q11-q12) или NPC2 (14q24.3), что ведет к нарушению внутриклеточного транспорта липидов и накоплению холестерина и гликофинголипидов в головном мозге и других тканях [1, 6; 3, 66]. В норме белки, кодируемые генами NPC1 и NPC2, регулируют интрацеллюлярное перераспределение холестерина и гликофинголипидов через метаболизм оксистеролов. Результатом мутаций в любом из данных генов является развитие сходных типовых клеточных патологических процессов, включающих блокирование эстерификации холестерина, нарушение внутриклеточного транспорта липидов, развитие апоптотического каскада, что и приводит к постепенной гибели клеток органов-мишеней [3, 66-67].

В настоящее время в зависимости от сроков манифестации выделяют несколько форм болезни Ниманна – Пика типа С: неонатальная (тяжелая младенческая), ранняя младенческая (возраст от 3 месяцев до 2 лет), поздняя младенческая (от 2 до 6 лет), юношеская (от 6 до 15 лет), взрослая (старше 15 лет) [4, 211].

На юношескую форму Ниманна-Пика типа С приходится более 2/3 всех манифестаций заболевания, она характеризуется «классическими» клиническими проявлениями. Типичными симптомами при дебюте данной формы являются неуклюжесть, сложности с выполнением нормативов на уроках физкультуры в школе. В дальнейшем двигательные расстройства

нарастают, развиваются атаксия, фокальные и генерализованные проявления дистонии, возможны хореоатетоидные гиперкинезы, миоклонии, тремор, присоединение брадикинетического синдрома, моторной апраксии. Наиболее характерным ранним признаком Ниманна-Пика типа С является супрануклеарный офтальмопарез с нарушением вертикального взора, более выраженным при попытке слежения вниз. Его сочетание с атаксией и дистонией у пациентов молодого возраста считается одним из наиболее патогномоничных проявлений Ниманна-Пика типа С. По мере развития заболевания присоединяются бульбарные и псевдобульбарные расстройства, прогрессирует когнитивный дефицит вплоть до развития грубой деменции. Характерными психоневрологическими проявлениями заболевания является: у детей – задержка психомоторного и речевого развития, у подростков и взрослых – аффективные расстройства, проявления обсессивно-компульсивного синдрома, шизофреноподобные психозы с бредом и галлюцинациями, агрессией [3, 67].

Представляем собственное клиническое наблюдение случая Ниманна-Пика типа С у пациентки юношеского возраста.

Пациентка Д., 14 лет. Жалобы на заторможенность, замирания на несколько секунд, выраженная утомляемость, нарушение координации и движений, тремор рук. Инструкции слышит, выполняет избирательно. Учится по адаптированной программе, не справляется. В поведении периодически агрессивна – может прикрикнуть, ударить. Головной боли нет. С 12 (04.2022) приступы с утратой сознания, заведением глазных яблок вверх, прикус языка, тоническое напряжение мышц лица, конечностей, длительностью до 1-2 минут, далее приступ от 07.2022, последний приступ в 13 лет (09.2023).

Со слов матери рождена от второй беременности, первый ребенок – 17 лет, здоров. Беременность осложнялась вагинитом, кандидозом и угрозой

прерывания беременности. Роды без осложнений, оценка по шкале Апгар 7-8, состояние ребенка при выписке удовлетворительное.

С 8 лет проблемы с образовательным процессом, появились головные боли, утомляемость, с 10 лет – стали замечать нарушение координации, нечеткость походки, движений. Первые эпилептические приступы с 9 лет, проведено ЭЭГ, во время записи ЭЭГ – эпизод тонического напряжения в руках с последующим клоническим подергиванием, на ЭЭГ – медленно волновая активность виде регулярных тета-волн. Рекомендован препарат наком, при неэффективности рекомендован переход на вальпроевую кислоту, на фоне вальпроевой кислоты приступов нет, через 2 месяца мама отменила самостоятельно, решив, что девочка вылечилась, далее приступов никаких не было. С 12 лет (02.2022) начали замечать эпизоды замирания. Появились жалобы со стороны педагогов школы на рассеянность, невнимательность, плохую память. С 12 лет (01.2022) – вновь вернули антиэпилептические препараты – клоназепам ¼ таблетки от 2 мг, с апреля 2022 года в терапию возвращена вальпроевая кислота, мама подавала препарат только на ночь. Стационарное лечение в РКПБ: легкая умственная отсталость.

При объективном статусе кожные покровы чистые, в зеве без катаральных проявлений. Дыхание в легких везикулярное, хрипов нет, Тоны сердца ясные, ритмичные, частота дыхательных движений 18 в минуту, частота сердечных сокращений 79 в минуту. Живот мягкий безболезненный. Стул регулярный, диурез достаточный. При исследовании неврологического статуса сознание ясное, на осмотр реакция адекватная. Инструкции выполняет не сразу, после повторений. На вопросы отвечает замедленно, неправильно. Речь фразовая, дизартрия. Брадилалия. Менингеальные симптомы отсутствуют. Голова правильной формы. Глазные щели OS=OD. Зрачки средней величины, равные. Фотореакция прямая живая и содружественная живая. Движения глазных яблок в полном объеме, ослаблена конвергенция обоих глаз.

Малоамплитудный нистагм. Носогубные складки симметричные. Язык высовывает по средней линии. Глубокие рефлексы с рук живые, D=S, с ног оживлены, D=S. Брюшные рефлексы живые, D=S. Положительный симптом Бабинского с двух сторон, мышечный тонус экстрапирамидный. Сила в конечностях – 4,5-5 баллов. Чувствительность не нарушена. Координаторные пробы выполняет с мимопопаданием, интенцией. В позе Ромберга неустойчива. Походка атактическая. Положительные рефлексы орального автоматизма.

Лабораторная и инструментальная диагностика: проведено массовое параллельное панельное секвенирование от 22.02.2023: в 21 экзоне гена NPC1 выявлена нуклеотидная замена C.3140 C>T. Биохимия крови от 08.12.2023: АЛТ, АСТ, билирубин общий, билирубин непрямой, кальций, калий, натрий, сахар – в норме, фосфатаза повышена. ЭКГ от 25.02.2022 г: Ритм синусовый, нерегулярный с ЧСС 95-73 уд/мин. Нормограмма. Нормальное положение электрической оси сердца. ЭКГ от 08.12.2023 г: Ритм синусовый, нерегулярный с ЧСС 90-80 уд/мин. Правограмма. Вертикальное положение электрической оси сердца. Диффузные обменно-дистрофические нарушения в миокарде. ЭЭГ в течение 1 часа – мультирегиональная активность регистрируется в бодрствовании и во сне низким индексом в лобно-вертексных отведениях справа и слева независимо и билатерально виде пробежек волн дельта диапазона 300-450 мкВ с пикоподобным компонентом в структуре с длительностью 3-10 секунд, остро-медленно волновых комплексов амплитудой 100-250 мкВ, в том числе наслаивающихся на физиологически феномены сна и лобных, центральных, височных отведениях, больше справа. ЭЭГ в течение 1 часа от 08.12.2023: Мультирегиональная эпилептиформная активность регистрируется в бодрствовании умеренным, и во сне умеренным, ближе к высокому индексу и лобно-вертексных отведениях, больше справа с характеристиками продолженной в виде спайк-медленно-волновых комплексов амплитудой 150-250-450 мкВ, часто сгруппированных, билатеральных,

диффузных остро-медленно-волновых разрядов амплитудой до 700 мкВ (Рис. 1-3).

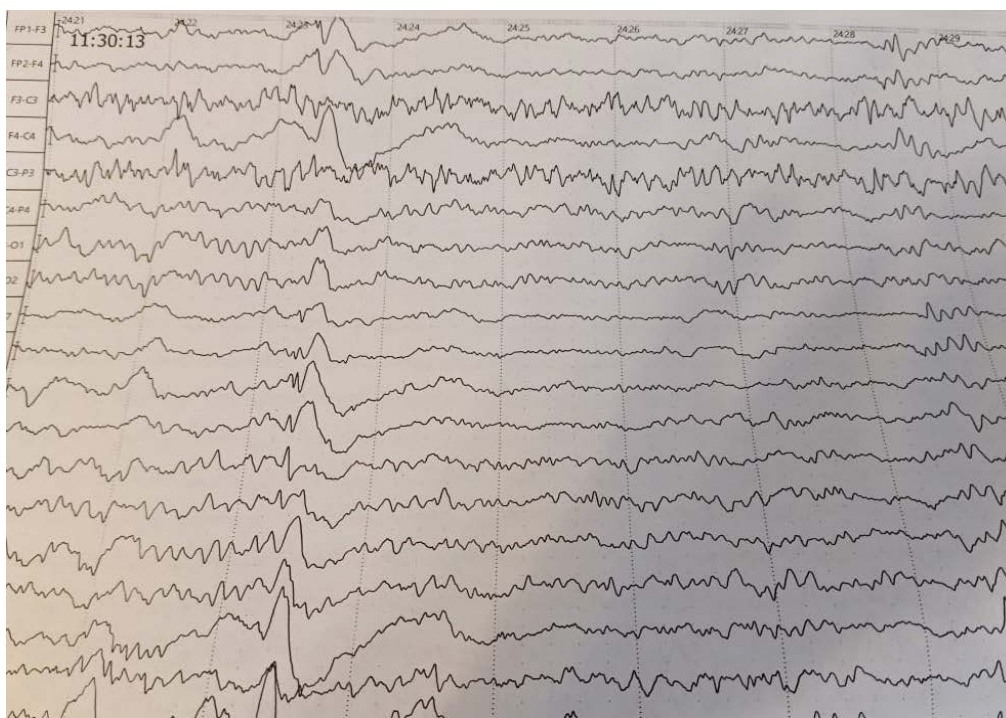


Рис. 1 – ЭЭГ в течение 1 часа от 08.12.2023

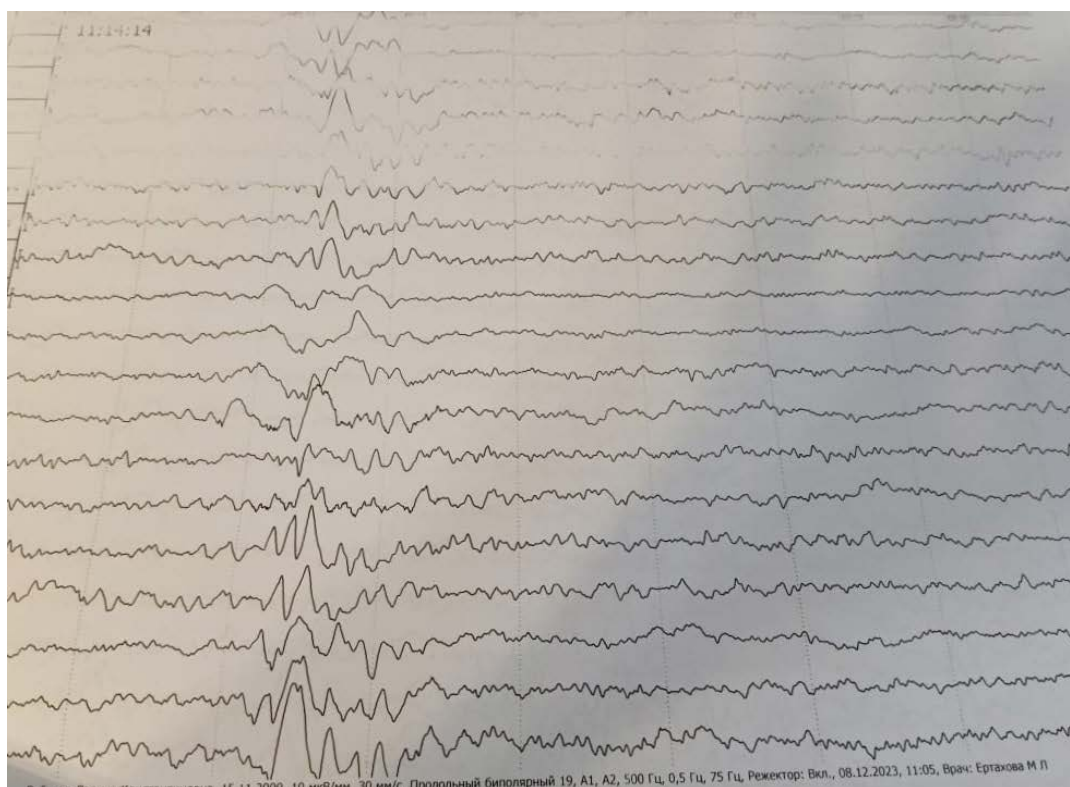


Рис. 2 – ЭЭГ в течение 1 часа от 08.12.2023

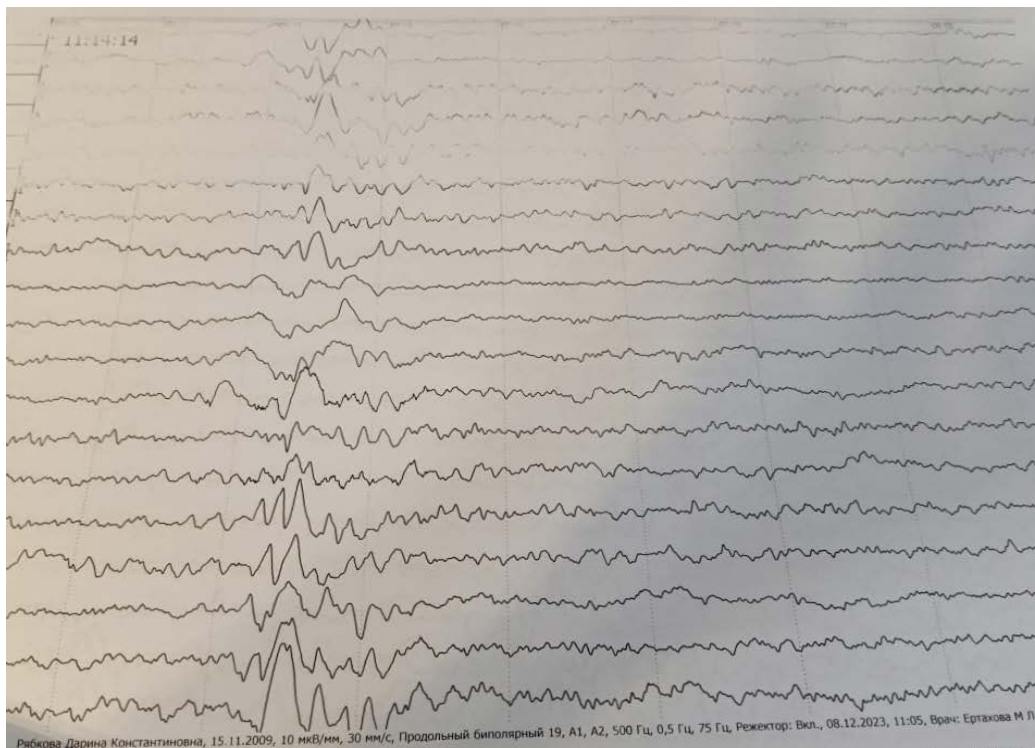


Рис. 3 – ЭЭГ в течение 1 часа от 08.12.2023

УЗИ внутренних органов: признаки увеличение селезенки, аэроколии. МРТ головного мозга от 05.22 – без особенностей. МРТ головного мозга от 12.12.23: Объемных образований и очаговых изменений головного мозга не выявлено. Признаки гиперостоза (Рис. 4).

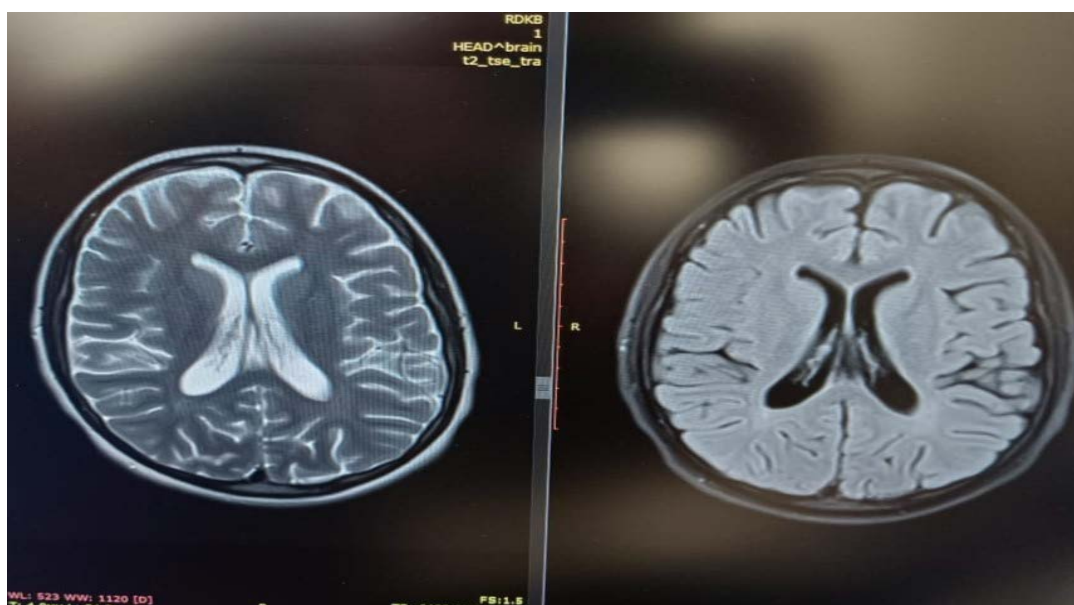


Рис. 4 – МРТ головного мозга от 12.12.23

Консультации генетиком (08.2023) – установлено дегенеративное заболевание (б. Ниманна-Пика тип С), офтальмологом (05.12.2023) – миопия слабой степени OU, анизокория, халязион верхнего века OS, ангиопатия сетчатки OU, подозрение на оптическую нейропатию OU, психиатром (07.12.2023) – деменция, логопедом (11.12.2023) – выраженное лексико-семантическое недоразвитие речи, системное недоразвитие речи, олигофазия (обеднение словарного запаса и низкая речевая активность вследствие основного заболевания).

На основании жалоб, анамнеза, данных объективного обследования, данных инструментальных методов исследования и заключения специалистов выставлен окончательный диагноз: Дегенеративное заболевание ЦНС (б. Ниманна-Пика типа С, обусловленная мутациями С.3140 С>Т в гене NPC1 в гомозиготном состоянии), структурная эпилепсия с частыми генерализованными приступами, частыми абсансами, период неполной медикаментозной ремиссии, когнитивное снижение, выраженное лексико-семантическое недоразвитие речи, системное недоразвитие речи, олигофазия, умеренный мозжечковый синдром, умеренный подкорковый, умеренные глазодвигательные нарушения, деменция.

Проведено лечение в стационаре от 07.12.2023 года – антиэпилептические препараты (депакин, леветирацетам), на момент выписки из стационара ожидается препарат, который лечит основное заболевание – миглулат.

Обсуждение. У пациентки Д. в 8 лет были впервые выявлены проблемы с учебой, появились головные боли, утомляемость. Первые эпилептические приступы с 2018 года, далее прогрессировали когнитивные и зрительные нарушения. В 14 лет проведено УЗИ органов брюшной полости – выявлены признаки увеличения селезенки, аэроколии, ЭКГ – диффузные обменно-дистрофические нарушения в миокарде. В 13 лет проведено массовое

Дневник науки | www.dnevnika.ru | СМИ Эл № ФС 77-68405 ISSN 2541-8327

параллельное панельное секвенирование – выявлена болезнь Ниманна-Пика типа С. Диагностический поиск продолжался в течение 6 лет, трудность заключалась в неспецифическом проявлении клиники, и только при яркой манифестации симптомов и после проведения массового параллельного панельного секвенирования был установлен окончательный диагноз.

Библиографический список:

1. Клинические рекомендации – Болезнь Ниманна-Пика тип С. Ассоциация медицинских генетиков, союз педиатров России, 2019 – 59 с.
2. Новикова Е.С., Котов А.С. Болезнь Ниманна–Пика, тип С // Неврологический журнал. - 2017. - №22 (5). – С. 237–243.
3. Сайфуллина Е.В., Магжанов Р.В., Марданова А.К. и др. Клинический случай взрослой формы болезни Ниманна–Пика типа С //Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. - 2016. - №8(3). – С.66–70.
4. 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). – С.210–217.

Оригинальность 80%

Оригинальность 80,12%