

////////////////////////////////////

СОЧЕТАНИЕ СИНДРОМА НИМАННА-ПИКА (ТИП В) С СОМАТОТРОПНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И ЗАДЕРЖКОЙ СТАРТА ПУБЕРТАТА У ДЕВОЧКИ-ПОДРОСТКА

Никитина И.Л., Лискина А.С., Юхлина Ю.Н., Артемьева И.Ю.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Северо-Западный Федеральный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Никитина Ирина Леоровна,
ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Акkuratова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: nikitina0901@gmail.com

Статья поступила в редакцию 12.05.2016
и принята к печати 25.07.16.

////////////////////////////////////

Резюме

В статье представлен клинический случай сочетания ранее не описанных эндокринных нарушений: соматотропной недостаточности, задержки полового развития с болезнью Ниманна-Пика (тип В), относящейся к группе лизосомных болезней накопления. Описаны клинические проявления, особенности течения заболевания у данной пациентки, входящие в структуру синдрома Ниманна-Пика (тип В), а также алгоритм дифференциальной диагностики выявленной эндокринной патологии.

Ключевые слова: лизосомальные болезни, болезнь Ниманна-Пика, соматотропная недостаточность, задержка пубертата

Для цитирования: Никитина И.Л., Лискина А.С., Юхлина Ю.Н., Артемьева И.Ю. Сочетание синдрома Ниманна-Пика (тип В) с соматотропной недостаточностью и задержкой старта пубертата у девочки-подростка. Трансляционная медицина. 2016; 3 (2): 89–93.

////////////////////////////////////

THE COMBINATION OF NIEMANN-PICK TYPE B SYNDROME WITH GROWTH HORMONE DEFICIENCY AND DELAYED THE START OF PUBERTY

Nikitina I. L., Liskina A. S., Khoduleva Yu. N., Artemyeva I. Yu.

Federal Almazov North-West Medical Research Centre,
Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Irina L. Nikitina,
Federal Almazov North-West Medical
Research Centre,
Akkuratova str. 2, Saint Petersburg, Russia,
197341
E-mail: nikitina0901@gmail.com

Received 12 May 2016; accepted 25 July
2016.

////////////////////////////////////

Abstract

The clinical case of some endocrine disturbances accompanied by Niemann-Pick type B syndrome is presented in this article. There are short stature due to growth hormone deficiency, delay of puberty onset in a girl who was diagnosed with Niemann-Pick type B syndrome that belonging to group of lysosomal diseases characterized by severe hepatolienal syndrome. The clinical implications, features of a course of a disease at this patient entering into structure of a syndrome of Niemann-Pick type B, and algorithm of differential diagnosis of the endocrine pathology are described.

Key words: lysosomal disease, Niemann-Pick disease, growth hormone deficiency, delayed puberty

For citation: Nikitina I. L., Liskina A. S., Khoduleva Yu. N., Artemyeva I. Yu. The combination of Niemann-Pick type B syndrome with growth hormone deficiency and delayed the start of puberty. Translyatsionnaya medicina= Translational Medicine. 2016; 3 (2): 89–93.

Болезнь Ниманна-Пика представляет собой редкое наследственное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, которое относится к лизосомным болезням накопления. Клиническая картина обусловлена накоплением гликофинголипидов и холестерина в органах и тканях. Болезнь описана А. Niemann в 1914 г. и L. Pick в 1922 г. [1]. Частота встречаемости составляет 1 случай на 100 000 детей. Соотношение относительно пола примерно одинаковое.

Выделяют 4 клинических фенотипа болезни Ниманна-Пика: А, В, С, D. Типы А и В являются самыми тяжелыми и связаны с мутацией гена лизосомальной сфингомиелиназы (SMPD1) [2–4]. Патогенез типов С и D связан с мутациями в генах NPC1 или NPC2, которые отвечают за внутриклеточную транспортировку липидов.

Клиническая картина в первую очередь сопровождается развитием гепатолиенального синдрома.

Для типа А характерен дебют в грудном возрасте, прогрессирующее поражение нервной системы и развитие гепатолиенального синдрома. Дети с болезнью Ниманна-Пика (тип А), как правило, погибают в раннем детском возрасте.

Тип В манифестирует в более позднем возрасте, поражение нервной системы отсутствует, спленомегалия появляется в возрасте 2–6 лет, поражение других органов отмечается позднее. Низкий рост и вес коррелируют с большим объемом органов, задержкой костного возраста. Дебют болезни Ниманна-Пика (тип С) может быть в любом возрасте и характеризуется сочетанием различных неврологических нарушений. Скорость прогрессирования симптомов зависит от возраста манифестации заболевания. Тип D описан в семьях Новой Шотландии. Так называемый тип D Nova Scotian формируется у детей старшего возраста, течение

заболевания медленно прогрессирующее, с постепенным увеличением неврологической симптоматики [5–7].

Подтвердить диагноз позволяет определение уровня активности сфингомиелиназы в фибробластах и лейкоцитах, а также молекулярно-генетическое обследование, позволяющее идентифицировать мутацию в аффертном гене.

Таким образом, болезнь Ниманна-Пика относится к группе достаточно хорошо изученных генетических орфанных синдромов, для некоторых вариантов которых, а именно для типа С, в настоящее время существует возможность заместительной ферментной терапии. Однако остается открытым вопрос вероятности сочетания данного заболевания с другой врожденной патологией. В доступной литературе мы не смогли обнаружить описания нарушений функции эндокринных органов при синдроме Ниманна-Пика, в то время как ряд эндокринных заболеваний могут также иметь генетически детерминированные причины. Описание и изучение подобной сочетанной врожденной патологии, несомненно, должно представлять как научный, так и практический интерес [6, 7].

В настоящей публикации мы представляем собственное клиническое наблюдение — пациентку, обратившуюся в эндокринологический стационар по поводу задержки роста и старта пубертата.

Пациентка А., 14 лет 7 мес., родилась на 38–39 нед. от нормально протекавшей беременности. Брак близкородственный, по национальности девочка — азербайджанка. Был представлен очень скудный анамнез жизни и заболевания. Родители связывали задержку роста с перенесенным в восьмилетнем возрасте острым заболеванием, которое сопровождалось высокой длительной лихорадкой, гепатоспленомегалией, обильным отшелушиванием кожи. В связи с прогрессированием низкорослости, выраженной гепатоспленомегалией пациентка ранее была обследована; проводился дифференциальный диагноз с классической болезнью Гоше, которая была исключена.

На момент поступления в клинику СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова рост пациентки составлял 130 см (–4,1 SDS), вес 33 кг, самочувствие ее не страдало, и основные жалобы касались снижения темпов роста. Клинически обращал на себя внимание синдром гепатоспленомегалии (Рис. 1). Половое развитие соответствовало стадии 1 по Таннер (вторичные половые признаки отсутствовали). Интеллектуальное развитие соответствовало возрасту. При гормональном обследовании тиреоидный статус был нормальным, уровень СТГ на нижней границе нормы, гонадотропные гормоны, эстрадиол, данные УЗИ

Рисунок 1. Пациентка А., 13 лет 7 мес. Низкорослость. Синдром гепатоспленомегалии.



органов малого таза соответствовали допубертатным значениям. Кариотип нормальный женский (46, XX). На рентгенограмме лучезапястных суставов от 2013 года костный возраст соответствовал 10 годам (отставал от паспортного на 3 года). МРТ-картина головного мозга не показала патологических изменений хиазмально-селлярной области. Синдром гепатоспленомегалии был значительно выражен, печень и селезенка занимали практически всю брюшную полость, спускаясь в малый таз, деформируя живот пациентки и увеличивая его размеры, что было подтверждено данными УЗИ органов брюшной полости. Лабораторно отмечалось повышение уровня печеночных трансаминаз (АЛТ — 85,0 Ед/л, АСТ — 101,0 Ед/л). При обследовании были исключены инфекционные гепатиты, гемоглобинопатии. Осмотрена офтальмологом, данных за наличие симптома вишневого косточки не получено. Совокупность синдромов низкорослости у пациентки с сохранным интеллектом и выраженной гепатоспленомегалией явилась основанием для поиска причины заболевания среди синдромальных вариантов болезней накопления.

В ходе дифференциальной диагностики пациентка была обследована на наличие болезни Ниманна-Пика. Методом tandemной масс-спектро-

Рисунок 2. Результаты тандемной масс-спектрометрии и генетического обследования.

Направление. Болезнь Ниманна-Пика, тип A/B (аутосомно-рецессивный тип наследования), OMIM 257200, 607616			
Клиническая информация. Не представлена			
Ген, локализация. <i>SMPD1</i> , 11p15.4			
Метод исследования. Прямое секвенирование			
Результаты исследования.			
Методом прямого автоматического секвенирования были исследованы все кодирующие экзоны (1-6) гена <i>SMPD1</i> , а также прилегающие интронные области. В экзоне 01 обнаружена мутация <i>c.188dupC</i> в гетерозиготном состоянии, приводящая к сдвигу рамки считывания и преждевременной термации трансляции аминокислотной последовательности кодируемого белка (<i>p.Leu64Serfs*78</i>). В экзоне 05 была обнаружена мутация <i>c.1345G>A</i> в гетерозиготном состоянии, приводящая аминокислотной замене <i>p.Glu449Lys</i> . Обе мутации ранее не описаны, по данным компьютерного анализа (Alamut Visual) являются патогенными.			
Заключение.			
У пациента выявлены мутации <i>c.188dupC</i> и <i>c.1345G>A</i> гена <i>SMPD1</i> , которые могут приводить к развитию болезни Ниманна-Пика, тип A/B			
Комментарии и рекомендации.			
Рекомендована консультация врача генетика.			
Дополнительная информация:			
референсная последовательность: NG_011780.1 GI:226437630			
Экзон/интрон	Нуклеотидная замена	Аминокислотная замена	Оценка
01	<i>c.188dupC</i> (гетерозигота)	<i>p.Leu64Serfs*78</i>	Мутация, влияющая на функцию белка
05	<i>c.1345G>A</i> (гетерозигота)	<i>p.Glu449Lys</i>	Мутация, влияющая на функцию белка

метрии было установлено снижение активности фермента кислой сфингомиеллиназы. Это явилось показанием к проведению молекулярно-генетического исследования, которое позволило идентифицировать мутации *c.188dupC* и *c.1345G>A* гена *SMPD1* (Рис. 2), которые могут приводить к развитию болезни Ниманна-Пика, тип A/B. Учитывая отсутствие в клинической картине неврологических симптомов и сохранность интеллекта, у данной пациентки была диагностирована болезнь Ниманна-Пика (тип B).

Однако оставались не до конца понятными тяжелая низкорослость, сопровождавшаяся значимой задержкой костной дифференцировки (что нехарактерно для низкорослости, ассоциированной с генетическими синдромами), а также задержка старта пубертата. Учитывая данный факт, обследование было продолжено и определены показания для проведения стимуляционных тестов для исключения соматотропной недостаточности, по результатам которых пик стимулированной секреции соматотропного гормона соответствовал 3,76 нг/мл в пробе с клонидином и 0,27 нг/мл в пробе с инсулином. Результаты двух стимуляционных тестов позволили диагностировать соматотропную недостаточность.

Тот факт, что по данным МРТ гипофиза патологических изменений хиазмально-селлярной области не было выявлено, исключал органический генез патологии и свидетельствовал в пользу дефицита гормона роста генетического происхождения.

В связи с задержкой полового развития выполнен стимуляционный тест с аналогом гонадотропин-рилизинг гормона (трипторелином) для оценки гонадотропной функции гипофиза. Пик стимулированной секреции лютеинизирующего гормона (ЛГ) соответствовал 12 МЕ/мл, что исключило гипогонадотропный гипогонадизм гипофизарного генеза.

Пациентке была назначена заместительная гормональная терапия рекомбинантным препаратом гормона роста.

Таким образом, представленное клиническое наблюдение свидетельствует о варианте низкорослости сочетанного генеза, так как в процессе углубленного обследования у пациентки пубертатного возраста был подтвержден не только орфанный генетический синдром — болезнь Ниманна-Пика (тип B), но и соматотропная недостаточность неопухолевого генеза. Известно, что низкорослость, сопровождающая ряд генетических синдромов,

в большинстве случаев характеризуется отсутствием задержки костной дифференцировки и, вследствие этого, низким ростовым потенциалом даже при попытках применения терапии гормоном роста. Практическое значение результатов диагностического поиска у данной пациентки состоит, на наш взгляд, в первую очередь в возможности обоснования и применения заместительной гормональной терапии с хорошим ростовым прогнозом, так как наличие соматотропной недостаточности обуславливает задержку костного возраста, что и было подтверждено в процессе обследования и, как следствие, перспективы линейного роста на фоне соответствующей заместительной терапии. Что касается задержки старта пубертата, то для окончательного заключения требуется динамическое наблюдение пациентки. В случае спонтанного старта полового развития, что в большей степени ожидается по полученным нами результатам стимуляционного теста, можно будет констатировать функциональную задержку полового развития у пациентки с сочетанной тяжелой врожденной патологией. Однако в случае отсутствия спонтанного пубертата в течение следующих полутора-двух лет следует констатировать вариант центрального гипогонадизма гипоталамического генеза, который также требует заместительной гормональной терапии эстроген-гестагенными препаратами. В заключение следует подчеркнуть важность диагностического поиска при редких врожденных синдромах, ряд которых, даже представляясь достаточно хорошо изученными и описанными в литературе, тем не менее, может иметь новые характеристики, связанные как с самим заболеванием, так и с ранее неизвестным сочетанием с другими генетическими синдромами.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Brady RO. The sphingolipidoses. *New Eng. J. Med.* 1966; 275: 312-318.
2. Schuchman EH, Levran O, Pireira LV, Desnick RJ. Structural organization and complete nucleotide sequence of the gene encoding human acid sphingomyelinase (SPMD1). *Genomics.* 1992; 12:197-205.
3. Dannhausen K, Karlstetter M, Caramoy A, Volz C, Jagle H, Liebisch G et al. Acid sphingomyelinase (aSMase) deficiency leads to abnormal microglia behavior and disturbed retinal function. *Biochem Biophys Res Commun.* 2015; 464(2): 434-40.

4. Schuchman EH, Wasserstein MP. Types A and B Niemann-Pick disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2015; 29(2): 237-247.

5. Mihno VA, Nikitina IL. Endothelial dysfunction as a risk factor for diabetes and cardiovascular disease. *Zabaikalsky medicinsky bulletin=Zabaikalsky medical journal.* 2009; 1: 53-64. In Russian. [Михно В.А., Никитина И.Л. Дисфункция эндотелия как фактор риска сахарного диабета и сердечно-сосудистой патологии. *Забайкальский медицинский вестник.* 2009; 1: 53-64].

6. Lloyd-Evans E, Platt FM. Lysosomal Ca(2+) homeostasis: role in pathogenesis of lysosomal storage diseases. *Cell Calcium.* 2011; 50(2): 200-205.

7. Vanier MT. Niemann-Pick disease type C. *Orphanet J. Rare Dis.* 2010; 5:16.

Информация об авторах:

Никитина Ирина Леоровна, д.м.н., заведующая НИЛ детской эндокринологии Института эндокринологии ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Лискина Анастасия Сергеевна — научный сотрудник НИЛ детской эндокринологии Института эндокринологии ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Юхлина Юлия Николаевна — научный сотрудник НИЛ детской эндокринологии Института эндокринологии ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Артемьева Ирина Юрьевна — научный сотрудник НИЛ детской эндокринологии Института эндокринологии ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Irina L. Nikitina, MD, PhD, Professor, Chief of Pediatric Endocrinology Department, Federal Almazov North-West Medical Research Centre;

Anastasiya S. Liskina, Junior Researcher, Pediatric Endocrinology Department, Federal Almazov North-West Medical Research Centre;

Yulia N. Yuchlina, Junior Researcher, Pediatric Endocrinology Department, Federal Almazov North-West Medical Research Centre;

Irina Yu. Artemyeva, Junior Researcher, Pediatric Endocrinology Department, Federal Almazov North-West Medical Research Centre.