

患有先天性巨细胞病毒感染儿童的尼曼-匹克病

NIEMANN-PICK DISEASE IN A CHILD WITH CONGENITAL CYTOMEGALOVIRUS INFECTION

© E.V. Bem¹, L.A. Fedorova¹, M.Yu. Sajkova², O.G. Reutskaja²

¹ St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia;

² St. Petersburg City Children's Hospital No. 17, Saint Petersburg, Russia

For citation: Bem EV, Fedorova LA, Sajkova MYu, Reutskaja OG. Niemann-Pick disease in a child with congenital cytomegalovirus infection. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2020;11(5):67-72. <https://doi.org/10.17816/PED11567-72>

Received: 11.09.2020

Revised: 08.10.2020

Accepted: 23.10.2020

在这篇文章中，我们展示了我们自己的临床观察，证明了对一名患有先天性巨细胞病毒感染的儿童的C型尼曼-匹克病（NP-C）的早期诊断。尼曼-匹克病是一种罕见的孤儿遗传性常染色体隐性遗传疾病，指溶酶体贮积症。尼曼-匹克病有4种临床表现型（A、B、C、D），其中A型和B型与溶酶体鞘磷脂酶基因（*SMPD1*）突变有关，以及C型和D型与*NPC1*或*NPC2*基因的突变有关，这些基因负责细胞内胆固醇和脂质的运输。本病是一种鞘糖脂病，伴有靶器官的进行性退行性进程。C型尼曼-匹克病的发生率约为每10万活产1例。在新生儿期，C型尼曼-匹克病可以在其他遗传或获得性疾病的幌子下发生，有时与它们合并。特别是，先天性巨细胞病毒感染有类似C型尼曼-匹克病的靶器官：肝脏、脾脏和中枢神经系统。临床表现的多系统性质要求尽早鉴别诊断和澄清。临床表现的多态性和缺乏用于大规模筛查的诊断测试，使疾病诊断变得困难。在上述临床病例中，一名先天性巨细胞病毒感染患儿C型尼曼-匹克病诊断是在其两个半月时通过*NPC1*基因突变的DNA诊断建立的，这使我们能够确定下一步的治疗和医学检查策略。

关键词：心理危机；截肢；老年人；心理调整。

In this publication, we present own clinical observation demonstrating the early diagnosis of Niemann-Pick disease, type C (NPC) in a child with congenital cytomegalovirus infection (cCMV). Niemann-Pick disease is a rare orphan inherited disease with an autosomal recessive type of inheritance that belongs to lysosomal accumulation diseases. There are 4 clinical phenotypes of Niemann-Pick disease (A, B, C, D), among which types A and B are associated with a mutation of the lysosomal sphingomyelinase (*SMPD1*) gene, and types C and D are associated with mutations in the *NPC1* or *NPC2* genes responsible for intracellular transport of cholesterol and lipids. The disease is a form of glycosphingolipidosis, which is accompanied by progressive degenerative processes in the target organs. The incidence of NPC is approximately 1 case per 100,000 live births. During the newborn period, NPC may occur under the guise of the other inherited or acquired diseases, and sometimes be combined with them. In particular, the manifest form of neonatal cytomegalovirus infection has similar target organs for damage to the NPC: the liver, the spleen, and the Central nervous system. The multi-system nature of clinical manifestations requires a differential diagnosis and clarification as early as possible. The polymorphism of clinical manifestations and the lack of diagnostic tests for mass screening make it is difficult to diagnose the disease. In the given clinical case, the diagnosis of NPC in a child with congenital cytomegalovirus infection was established using DNA diagnostics of *NPC1* gene mutation at the age of 2.5 months of life, which allowed determining the long-term management and medical observation.

Keywords: Niemann-Pick disease; congenital cytomegalovirus infection; lysosomal storage disease accumulation; neonate; cholestasis; hepatosplenomegaly.

绪论

尼曼-匹克病是一种罕见的孤儿遗传性常染色体隐性遗传疾病，指溶酶体贮积症。尼曼-匹克病有4种临床表现型（A、B、C、D），其中A型和B型与溶酶体鞘磷脂酶基因（*SMPD1*）突变有关[5]，以及C型和D型与*NPC1*或*NPC2*基因的突变有关，这些基因负责细胞内胆固醇和脂质的运输。在C型尼曼-匹克病（NP-C）的发病机制中，关键作用在于主要在中枢神经系统（CNS）以及骨髓、淋巴结、肝脏和脾脏内的非酯化胆固醇、鞘糖脂、鞘氨醇和鞘磷脂的积累。这种疾病是一种鞘糖脂病，伴有靶器官的进行性退行性进程。

C型尼曼-匹克病的发生率约为每10万活产1例。本病为泛族裔血液病[6]。

95%的C型尼曼-匹克病例由*NPC1*基因突变引起，5%一属于*NPC2*基因突变。要了解孩子患病的情况，父母双方必须都是突变等位基因携带者，生下患病孩子的风险为25%。C型尼曼-匹克病被认为是继 $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶缺乏症之后第二常见的导致婴儿肝脏疾病的遗传疾病[8]。C型尼曼-匹克病的出现可发生在任何年龄，但最严重的临床表现和不良预后与新生儿期的疾病表现有关。根据疾病的表现期，可将其分为以下几种形式：围产期、早期和晚期婴儿、青少年期和成人期。该病的特征是多态性，取决于发病时间和临床表现的多系统性：内脏、神经和精神症状可以单独或联合发生。广泛的表现年龄往往导致诊断延迟（平均5-6岁），有时C型尼曼-匹克病的诊断根本没有建立[6]。在俄罗斯联邦，自2008年以来一直对C型尼曼-匹

克病进行诊断。2013年初，仅诊断出11例该病，包括10名3至18岁儿童和1名成人（26岁）[3]。

假设该综合征的频率要高得多，而这种低诊断是由于临床表现的异质性和变异性，以及实验室诊断的复杂性和从业人员对孤儿病缺乏认识[14]。

诊断C型尼曼-匹克病综合征的患儿年龄具有重要意义，及时处方酶替代治疗可减轻神经系统并发症的严重程度，改善预后。美格鲁特（Miglustat）是治疗C型尼曼-匹克病的一种药物，它竞争性抑制葡萄糖神经酰胺合成酶的药物，用于神经系统症状的表现[5, 8, 10, 11]。

C型尼曼-匹克疾病首次出现在新生儿和早期婴儿时期的内脏综合征。无论该病的临床表现如何，其最早的临床表现为胆汁淤积综合征，但也可发现孤立性脾肿大或肝脾肿大。合并胆汁淤积并伴有明显的脾肿大，而没有门静脉高压的征象被认为是一种病症。多数患者在6—8个月时胆汁淤积症状自行消退，而肝脾肿大持续时间较长[3]。

在极少数情况下，已经在产前期，严重的肝损害发展，形成胎儿水肿[2, 5, 7, 9, 11, 16]。在10%有C型尼曼-匹克病早期表现的病例中，可以观察到在出生后一年内发生肝功能衰竭和死亡[6, 10, 16]。在患有C型尼曼-匹克病的一岁儿童中，有可能发生肺病理（泡沫细胞浸润肺部）。

在围产期，会出现神经障碍，在出生后的第一年表现为肌肉低血压和精神运动发育迟缓。年龄较大儿童的神经

系统症状表现为进行性小脑障碍、眼跳和眼睛垂直麻痹、丧失先前获得的技能和知识。长期来看,精神障碍表现为智力迟钝、器质性精神病和认知功能下降[1,3,6,8,10,12]。

在收集发病年龄较晚的患者的病史时,发现在新生儿期他们有胆汁淤积和/或长期肝脾肿大的迹象(45-65%的患者)。对这些症状没有给予应有的重视,也没有及时对患儿进行代谢紊乱的检查。

因此,所有胆汁淤积的婴儿,特别是长期存在脾肿大的婴儿,都应怀疑有C型尼曼-匹克病。电子显微镜和肝脏活检样本的脂质分析可以证实这一诊断[6,8]。

C型尼曼-匹克病的非特异性和多种症状导致需要与新生儿期的一些疾病进行鉴别诊断,包括宫内感染、其他遗传性代谢性疾病(半乳糖血症、 α 1-抗胰蛋白酶缺乏、戈谢病等)、肝内胆汁淤积、胆道闭锁。

巨细胞病毒感染(CMVI)是一种广泛的机会性感染,在发达国家感染约50%的成年人,在发展中国家感染人数达到85—90%。在俄罗斯联邦,育龄妇女血清阳性的频率为50—80%[4]。先天性CMVI的发生率是7/1000活产儿[15]。因此,0.5—2.0%的新生儿将感染巨细胞病毒,但5—10%的感染儿童在新生儿期有临床表现。先天性CMVI的临床表现包括肝脏、胃肠道、骨髓和神经系统的损害,表现为肝脾肿大、肝炎、出血性综合征、脑膜脑炎和脉络膜视网膜炎[13]。在先天性巨细胞病毒感染和遗传性代

谢性疾病中,临床表现的多态性和相似的临床表现要求进行鉴别诊断,但它并不排除同一儿童同时患有这些疾病。

确认C型尼曼-匹克病诊断的主要方法是分子遗传学检测和测定皮肤成纤维细胞培养物和白细胞中鞘磷脂酶活性水平,这使可以确定溶酶体中非酯化胆固醇的积累程度。尽管测试系统已经开发,但可靠和简单的诊断方法仍然不存在。在某些情况下,NPC1和NPC2基因的完整测序对于诊断是必要的,这是一个非常耗时、冗长且昂贵的过程[2,6,8,9,12,14,16]。

因此,C型尼曼-匹克病可以被认为是一种以多种临床症状和不同年龄表现为特征的遗传性孤儿进行性疾病。应该记住,C型尼曼-匹克病在儿童早期出现内脏表现,神经系统症状出现的时间要晚得多。如果新生儿期或早期婴儿持续存在胆汁淤积和严重肝脾肿大的现象(没有发生门静脉高压),应进行诊断性检查以排除C型尼曼-匹克疾病。

临床病例

一名足月女婴在圣彼得堡国家预算保健机构St.Nicholas the Wonderworker Children's City Hospital No. 17接受了检查和治疗。她出生在妊娠39周,体重2500克,身高49厘米,阿普加评分7/8分。父母是阿塞拜疆人,年龄为26岁,近亲结婚。由于语言障碍,与父母的接触很困难。第一个孩子在4岁时死亡,可能是由于肝病。该孩子是在第二次妊娠中出生的,其在妊娠期动脉高血压的背景下发生。出生后,女孩的状况被认为满意的,她与她的母亲

在一起。在妇产医院进行常规实验室检查时,发现白细胞增多($23.3 \cdot 10^9/l$)、C-反应蛋白升高($29-32 \text{ mg/l}$)。在这方面,医生给孩子开了抗菌治疗(氨苄西林和庆大霉素),女孩在生命第5天被转送医院。入院时,由于神经系统症状(中枢神经系统抑郁综合征)、形态功能不成熟和感染过程(C-反应蛋白高达 157 mg/L),女孩的情况被认为是中重度的。在黄疸下皮肤和巩膜的背景下,腹壁前静脉网络扩张,肝脾肿大(肝下缘增大至肋弓下缘 4cm ,脾上至 3cm)。出生第5天总胆红素为 179 mmol/L ,胆红素直接分数为 120 mmol/L 。结合临床及实验室资料,诊断为羊膜内感染,中枢神经系统及肝脏损害。

基于出生条件良好的足月婴儿存在中枢神经系统抑郁综合征,并且在出生第10天出现全身血液炎症反应的迹象,进行了腰椎穿刺。脑脊液中检测到胞质增生 $157/3$ 和脑脊液中的蛋白含量是 1.7 g/L ,为脑膜脑炎的诊断提供了可能,并将抗菌药物改为万古霉素。在治疗的背景下,临床图像显示神经症状改善。脊髓液在出生的第17天被流失了。

在神经系统状态下,中度肌肉低血压仍然存在,新生儿的反射完全被触发;女孩到2个月时,头部形成了迷宫正姿反射,观察到明显的视觉和听觉反应,并出现了回应的微笑。

为排除出生第10天内感染,对弓形虫、1型、2型单纯疱疹病毒和巨细胞病毒进行酶联免疫吸附测定(ELISA)。检测结果显示单纯疱疹病毒1型、2型和巨细胞病毒IgG检测呈阳性。未检测到这些感染的IgM。对生命第37天女孩进行反复验血,发现CMV存在IgM抗体,并用聚合酶链反应在血液和尿液两个位点确认CMVI。同时,对患儿母亲进行了TORCH感染的ELISA检测,发现有IgM、IgG、CMV的抗体。考虑到临床和实验室数据,女童被诊断为先天性巨细胞病毒感染,表现为中枢神经系统(脑膜脑炎)、肝脏(胆汁淤积)和脾脏损伤。患儿接受赛美维(Cymevene)(更昔洛韦)静脉注射剂量为 6 mg/kg No.14 和NeoCytotect 2 ml/kg No. 3 。

在1.5月龄时缓解炎症变化和改善神经系统症状时,注意保存黄疸下带

N. 病人的肝功能测试数据

Data of liver function tests of the patient N.

儿童的年龄 / Day of life	总胆红素 / Total bilirubin, $\mu\text{mol/l}$	直接胆红素 / Direct bilirubin, $\mu\text{mol/l}$	ALT, U/l	AST, U/l	AP, U/l	GGT, u/L (参考值 0-151) / GGT, U/l (reference values 0-151)
第5天	179	120	20	80	-	-
第7天	137	87,5	33	138	1435	-
第28天	134	95	20	115	1700	228
第42天	131	97	33	136	1533	146
第51天	149	115	-	-	1700	178
第75天	120	57	59	172	-	-

注: ALT—丙氨酸转氨酶; AST—天冬氨酸转氨酶; AP—碱性磷酸酶; GGT—谷氨酰转肽酶。

Note. ALT – alanine aminotransferase, AST – aspartate aminotransferase, GGT – gamma-glutamyl transferase.

绿色的皮肤，肝脾肿大进展（肝下缘在肋弓下突出9 cm，脾下缘在肋弓下突出5 cm），持续高胆红素血症，主要表现为直接胆红素部分（超过总胆红素的50%），天冬氨酸转氨酶水平升高， γ -谷氨酰转氨酶（GGT）中度升高（见表）。未见大便失禁。

根据出生第9天腹腔超声，检测肝脏反应性改变，肝脾肿大。在动力学方面，在生命的第38天，肝脏的体积增大了：右叶斜向垂直大小可达108 mm（常模可达60 mm），左叶厚度可达42 mm（常模可达30 mm），左叶颅尾尺寸可达74 mm；左叶的左边缘到达腋窝线。超声检查脾脏大小101 × 89 mm（正常值50 × 20 mm）。

由于肝脾肿大的进展和持续的胆汁郁积现象，尽管对巨细胞病毒感染进行了病因性治疗，但体重曲线平坦（2个月时+778 g），对感染性肝损害与遗传性疾病作了鉴别诊断（考虑到近亲结婚，并第一个孩子的死亡可能是由于肝脏疾病）。

女孩1个月时，由遗传学家检查，取核型（结果为46XX），并对溶酶体贮积症进行检测（结果在参考值范围内）。在代谢性疾病筛查中，未发现积累性疾病。对2个月10天女孩，新一代测序方法被用于研究包括在“遗传代谢紊乱”小组的基因编码区域。在NPC1基因纯合状态下检测到致病变异c.2373+1G>T。该基因的改变与常染色体隐性C型尼曼-匹克病（MIM257220）的发生有关。父母中，该基因呈杂合状态。

因此，该儿童被诊断为围产期型C型尼曼-匹克病。女孩3个月时，在儿科

医生、肝病专家、传染病专家、神经科医生的指导下出院。在医院门诊部对6个月女孩进行了检查：运动发育适度滞后，智力发育水平与年龄相符；胆汁淤积和肝脾肿大的现象持续存在，出生后身体发育出现延迟（在所有人体测量指标中处于第10百分位水平）。

这是一个罕见的早期诊断C型尼曼-匹克病，儿童画年龄不到3个月。一个临床病例的分析，鉴别诊断的算法的描述对于新生儿学家，神经学家，和传染病专家是科学的和实际的兴趣。

REFERENCES

1. Дегтярева А.В., Михайлова С.В., Захарова Е.Ю. и др. Новые подходы к диагностике болезни Ниманна-Пика типа С // Медицинская генетика. – 2018. – Т. 17. – № 4. – С. 16–24. [Degtyareva AV, Mikhaylova SV, Zakharova EYu, et al. New approaches for diagnosis of Niemann–Pick disease type C. *Medical genetics*. 2018;17(4):16-24. (In Russ.)] <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2018.04.16-24>.
2. Кузенкова Л.М., Намазова-Баранова Л.С., Студеникин В.М., и др. 100 лет болезни Ниманна-Пика: что нового? // Эффективная фармакотерапия. – 2015. – № 3. – С. 10–15. [Kuzenkova LM, Namazova-Baranova LS, Studenikin VM, et al. 100 Years of Niemann–Pick Disease: What's New? *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2015;(3):10-15. (In Russ.)]
3. Новиков П.В. Болезнь Ниманна-Пика типа С: диагностика, динамическое наблюдение и лечение больных в России // Эффективная фармакотерапия. – 2013. – № 42. – С. 64–71. [Novikov PV. Niemann–Pick type C disease: diagnosis, follow-up and therapy in Russia. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2013;(42):64-71. (In Russ.)]
4. raspm.ru/files [интернет]. Клинические рекомендации по диагностике и лечению врожденной цитомегаловирусной инфекции. М., 2019. [дата обращения 25.12.2020]. Доступ по ссылке: <http://www.raspm.ru/files/CMV11.pdf> [Proekt klinicheskikh rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu vrogdennoy citomegalovirusnoii infekcii. Moscow; 2019. (In Russ.)] Available at: <http://www.raspm.ru/files/CMV11.pdf>.

5. Федосеева И.Ф., Попонникова Т.В., Галиева Г.Ю., Ильясова О.В. Клинические наблюдения поздней младенческой и юношеской форм болезни Ниманна–Пика, тип С // Бюллетень сибирской медицины. – 2017. – Т. 16. – № 3. – С. 210–217. [Fedoseeva IF, Poponnikova TV, Galieva GYu, Ilyasova OV. Clinical observations of late infantile and juvenile forms of Niemann–Pick disease type C. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2017;16(3):210-217. (In Russ.)] <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2017-3-210-217>.
6. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Ниманна–Пика, тип С. – М., 2019. – 59 с. Доступ по ссылке: <http://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskie-rekomendatsii/НПСР%202020.pdf> [Federalnye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu bolezni Nimanna–Pika tip C. Moscow; 2019. Available at: <http://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskie-rekomendatsii/НПСР%202020.pdf>]
7. Evans WRH, Nicoli ER, Wang RY, et al. Case Report: Ursodeoxycholic acid treatment in Niemann–Pick disease type C; clinical experience in four cases. *Wellcome Open Res*. 2017;2:75. <https://doi.org/10.12688/wellcomeopenres.11854.1>.
8. Geberhiwot T, Moro A, Dardis A, et al. Consensus clinical management guidelines for Niemann–Pick disease type C. *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13(1):50. <https://doi.org/10.1186/s13023-018-0785-7>.
9. Gumus E, Haliloglu G, Karhan AN, et al. Niemann–Pick disease type C in the newborn period: a single-center experience. *Eur J Pediatr*. 2017. <https://doi.org/10.1007/s00431-017-3020-y>.
10. Imrie J, Heptinstall L, Knight S, Strong K. Observational cohort study of the natural history of Niemann–Pick disease type C in the UK: a 5-year update from the UK clinical database. *BMC Neurol*. 2015;15:257. <https://doi.org/10.1186/s12883-015-0511-1>.
11. Kumagai T, Terashima H, Uchida H, et al. A case of Niemann–Pick disease type C with neonatal liver failure initially diagnosed as neonatal hemochromatosis. *Brain Dev*. 2019;41(5):460-464. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2019.01.004>.
12. Lipiński P, Jankowska I, Ługowska A, et al. Newborn presentation of Niemann–Pick disease type C – Difficulties and limitations of diagnostic methods. *Pediatr Neonatol*. 2018;59(3):317-318. <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2017.09.003>.
13. Luck SE, Wieringa JW, Blázquez-Gamero D, et al. Congenital cytomegalovirus: a European expert consensus statement on diagnosis and management. *Pediatr Infect Dis J*. 2017;36(12):1205-1213. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001763>.
14. Patterson MC, Clayton P, Gissen P, et al. Recommendations for the detection and diagnosis of Niemann–Pick disease type C: An update. *Neurol Clin Pract*. 2017;7(6):499-511. <https://doi.org/10.1212/CPJ.0000000000000399>.
15. Pineda M, Walterfang M, Patterson M. Miglustat in Niemann–Pick type C disease: a review. *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13(1):140. <https://doi.org/10.1186/s13023-018-0844-0>.
16. Rohanizadegan M, Abdo SM, O'Donnell-Luria A, et al. Utility of rapid whole-exome sequencing in the diagnosis of Niemann–Pick disease type C presenting with fetal hydrops and acute liver failure. *Cold Spring Harb Mol Case Stud*. 2017;3(6): a002147. <https://doi.org/10.1101/mcs.a002147>.

Information about the authors:

Elena V. Bem – MD, PhD, Assistant Professor, Department of Neonatology with courses in Neurology and Obstetrics-Gynecology, Faculty of Postgraduate Education. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: e.bohm@inbox.ru.

Larisa A. Fedorova – MD, PhD, Associate Professor, Department of Neonatology with courses in Neurology and Obstetrics-Gynecology, Faculty of Postgraduate Education. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: arslarissa@rambler.ru.

Maria Yu. Sajkova – Doctor neonatologist, Pediatric Department No. 1 for newborns. St. Petersburg Children's City Hospital No. 17 of St. Nicholas, Saint Petersburg, Russia. E-mail: msajkova@mail.ru.

Olga G. Reutskaya – Head of Paediatric Department No. 2 for Newborn Children. St. Petersburg Children's City Hospital No. 17 of St. Nicholas, Saint Petersburg, Russia. E-mail: reutckaya@mail.ru.