Болезнь Нимана—Пика, тип С: взрослая форма с преобладанием психических расстройств

Д.м.н. Г.Е. РУДЕНСКАЯ, к.м.н. Т.М. БУКИНА, к.м.н. Е.Ю. ЗАХАРОВА

Niemann—Pick disease, type C: an adult form with the prevalence of psychiatric presentations

G.E. RUDENSKAYA, T.M. BUKINA, E.YU. ZAKHAROVA

Медико-генетический научный центр РАМН, Москва

Ключевые слова: *болезнь Нимана—Пика С, взрослая форма, деменция, психоз, ген NPC1, мутации.*

Key words: *Niemann—Pick disease C, adult form, dementia, psychosis, NPC1 gene, mutations.*

Болезнь Нимана—Пика, тип С (НП-С; в международной литературе NPC) — аутосомно-рецессивное нейровисцеральное заболевание из группы лизосомных болезней накопления, а именно сфинголипидозов. Как многие болезни этой группы, НП-С характеризуется преимущественным поражением ЦНС и тяжелым прогрессирующим течением. Болезнь известна с начала 1960-х годов, но считалась очень редкой: очевидно, из-за клинического многообразия, неспецифичности данных нейровизуализации и трудностей биохимической диагностики многие случаи не диагностировались. В 1994 г. была показана генетическая самостоятельность НП-С (прежде ее считали генетически единой с болезнью Нимана—Пика типов А и В), получила развитие ДНК-диагностика, появились многочисленные наблюдения в разных странах, и представления о частоте изменились.

В настоящее время НП-С считают относительно частой среди наследственных болезней обмена веществ (НБО); минимальная частота 1:120 000 новорожденных [29]. НП-С очень разнообразна клинически, в частности по возрасту начала. Более 60% составляет «классическая» ювенильная форма (начало от 6 до 15 лет, чаще до 10 лет), гораздо более редки ранняя (неонатальная, младенческая, детская) и взрослая (начало с 15 лет вплоть до 6—7-го десятилетий).

Генетически НП-С тоже неоднородна и подразделяется на НП-С-1 (NPC1, OMIM 257220) и НП-С-2 (NPC2, OMIM 607625), связанные с мутациями генов *NPC1* и *NPC2* соответственно. Однако на долю НП-С-2 приходится лишь около 5% случаев.

Своевременная диагностика НП-С важна не только для медико-генетического консультирования (МГК) отягощенных семей, но и в плане лечения. В последние годы появились многочисленные данные об эффективности препарата миглюстат (Zaveska).

Ранее [1, 3] мы описали четыре случая ювенильной НП-С, три подтверждены анализом ДНК в лаборатории Медико-генетического научного центра (МГНЦ) РАМН (один больной обследован, когда ДНК-диагностика НП-С в лаборатории еще не проводилась, диагноз был верифицирован биохимически). Новый случай заболевания, который описан в настоящей статье, представляет взрослую форму с преобладанием психических расстройств.

Больная ***О.С.***, единственный ребенок в семье, наблюдалась в возрасте 18—19 лет.

Наследственность не отягощена, родители — уроженцы разных областей Белоруссии, не состоят в кровном родстве. Жалобы, сформулированные родителями больной, — утомляемость, заторможенность, резкое сужение круга интересов и общения, снижение памяти и концентрации внимания, иногда нечеткость речи, поперхивание, слюнотечение, замедленная неуверенная походка с эпизодическим подворачиванием правой стопы.

В детстве развивалась нормально, была подвижной, общительной, училась средне; соматически была здорова, менархе в 14 лет. В 15 лет девочка с матерью переехала из Белоруссии в Москву по месту работы отца. Отец, некоторое время до этого живший отдельно от семьи, обратил внимание на изменение характера дочери: стала пассивной, эмоционально лабильной, плаксивой. В новой школе не общалась с одноклассниками, свободное время проводила исключительно дома, стала хуже учиться, что вначале связали с трудностями адаптации. Позже стали явными инфантильное поведение, ограничение и несоответствие возрасту интересов, снижение памяти, непостоянные нарушения речи и походки. Окончила школу, но фактически с программой старших классов не справлялась, поступила на платное отделение ветеринарной академии, училась слабо (безосновательно боялась наказания за плохие оценки), после 1-го курса оформили академический отпуск, находилась дома. Поведение было спокойным, иногда высказывала «странные идеи» (например, немотивированный страх, что отец заставит ее ходить в церковь).

© Коллектив авторов, 2011

Zh Nevrol Psikhiatr Im SS Korsakova 2011;111:7:71

e-mail: geruden@gmail.com
e-mail: labnbo@yandex.ru

В 17—18 лет была обследована в ряде стационаров: была исключена гепатолентикулярная дегенерация. При МРТ головного мозга патологии выявлено не было. Состояние психики расценивали как «церебрастенический синдром», «психический инфантилизм». На момент обращения в МГНЦ диагноз не был установлен.

Обследование в МГНЦ: выглядит моложе паспортного возраста; S-образный сколиоз; соматической патологии не найдено. Неврологический статус: черепно-мозговая иннервация, мышечная сила, рефлексы, чувствительность, координация — без патологии; негрубая экстрапирамидная симптоматика: гипомимия, брадикинезия, ходьба без содружественных движений рук; дистонии стопы (по описанию, приведение с опорой на наружный край) и дизартрии при осмотре не было. Психический статус: поведение спокойное, дружелюбное, жалоб нет, критика отсутствует, контакт формальный, на простые вопросы отвечает односложно, суждения инфантильные, интеллект и память умеренно снижены, продуктивной симптоматики не выявлено.

Проведена лабораторная диагностика ряда наследственных болезней с деменцией и поражением экстрапирамидной системы. После исключения ювенильной болезни Гентингтона (в лаборатории ДНК-диагностики МГНЦ) и повторного биохимического исключения гепатолентикулярной дегенерации начали ДНК-диагностику НП-С: методом ПЦР провели поиск относительно частых мутаций *NPC1* p.Pro1007Ala и p.Ile106Thr, которые были исключены.

По нашей рекомендации девочка была консультирована психиатром: эндогенных психических болезней не найдено.

Через 2 мес после обращения в МГНЦ развилось острое психотическое состояние: внезапно стала беспокойной, возбужденной, собиралась куда-то идти без объяснений, на попытки удержать реагировала крайне агрессивно. Ночью не спала, стояла возле зеркала («будто с кем-то говорила»), затем открыла окно, стала кричать; заявила, что видит «подозрительного мотоциклиста», пыталась звонить в МЧС. На следующий день «узнавала» бабушку в посторонних людях, говорила, что не доверяет родителям, заворачивалась в одеяло («показывала Фантомаса»). Была экстренно госпитализирована в психиатрический стационар с диагнозом: острое полиморфное психотическое расстройство. Психический статус (по выписке): жалоб не предъявляет, частично дезориентированна: путает местонахождение палаты, не знает числа и месяца; заговаривает с незнакомыми людьми, делает им замечания, без разрешения заходит в мужские палаты; спокойно сообщает, что ее отец умер, о чем она узнала, так как ее «попросили дернуть за полог»; поведение частично корригируется после бесед с персоналом.

В неврологическом статусе: дизартрия, неуверенная походка, тремор рук, короткие эпизоды генерализованного тремора. МРТ, как и ранее, без патологии.

При УЗИ брюшной полости обнаружили спленомегалию: размеры селезенки 176×80 мм (норма до 120×70 мм); изменений гемограммы не было. Больную перевели в психосоматический стационар, где исключали болезни крови.

На фоне лечения острые психотические явления постепенно регрессировали, но девочка была крайне вялой, апатичной, не вставала с постели, не говорила, сохранялись элементарные бытовые навыки. После 3-месячного пребывания в стационаре была переведена на амбулаторное лечение, получала клопиксол, неулептил, глиатилин. Со временем стала несколько активнее, начала общаться с родителями, психоз не рецидивировал.

Параллельно с описанным лечением была продолжена лабораторная диагностика НП-С. Выявлена повышенная активность хитотриозидазы (маркерный фермент лизосом) в плазме крови: 400 нмоль/мл/час при норме до 198 нмоль/мл/час. При полном анализе гена *NPC1* методом прямого секвенирования найдены мутации *c.326dupT* и *p.Ser954Leu* в компаунд-гетерозиготном состоянии. Мутация c.326dupT — новая, мутация Ser954Leu описана [11, 18], в том числе нами [1]. Таким образом, диагноз НП-С был подтвержден.

Больная была осмотрена повторно спустя 11 мес после первого обращения. Перед этим семья провела несколько месяцев в Крыму, сейчас девочка находится дома, выходит в сопровождении родителей. Отмечена прибавка массы тела (без усиления аппетита). Размеры селезенки уменьшились (145×54 мм). Сохраняются слюнотечение, иногда поперхивание слюной и питьем, легкая дизартрия, тоническая установка стопы. При осмотре был зафиксирован очень короткий (несколько секунд) эпизод тремора, остальные неврологические симптомы были прежними (негрубые). Интеллектуально-мнестические расстройства значительно усилились: знает возраст, но не может назвать день рождения; смотрит телевизионные сериалы, но не помнит ни одного названия (хотя понимает вопрос и пытается ответить: «Какие сериалы? — Разные»), не вспоминает событий прошлого, родственников, подруг; не помнит, что делала несколько часов назад. Не может помочь по хозяйству, перестала вышивать, что раньше любила, основные навыки самообслуживания не утрачены, но неаккуратна в соблюдении гигиены. Пассивна, безынициативна. Контакт с родителями сохраняется. Поведение спокойное, продуктивной симптоматики нет.

Родители были информированы о характере и типе наследования болезни, а также современных возможностях терапии. Если семья решит продолжить деторождение, рекомендована пренатальная ДНК-диагностика НП-С и пренатальная диагностика хромосомной патологии, риск которой повышен из-за возраста матери (40 лет).

Данное наблюдение — первый в России верифицированный случай взрослой НП-С. Взрослой форме соответствуют как возраст начала (первые признаки отмечены, когда девочке уже исполнилось 15 лет), так и клиническая картина с преобладанием психических расстройств при негрубых, почти не нарастающих за 4 года неврологических симптомах. В классификации НП-С есть разночтения: некоторые авторы выделяют юношескую или подростковую (adolescent) НП-С с началом в 15—17 лет, а взрослую (adult) отсчитывают с 18 лет [14], но большинство относят к взрослой форме все случаи с началом после 15 лет (мы придерживаемся этого и во избежание путаницы с ювенильной НП-С: термины «juvenile» и «adolescent» в русском переводе четко не различаются). Началом НП-С считают возникновение психоневрологических симптомов, поскольку возраст появления висцеромегалии (если она есть) часто нельзя выяснить [29]. Вопрос о классификации не формальный: универсальные критерии важны и

для исследовательских целей (анализ клинико-генетических корреляций и др.), и для практической диагностики. В структуре НП-С взрослая форма составляет не столь большую, но значимую долю. Из 52 случаев НП-С, прошедших в 1976—2000 гг. через клинику Мэйо (США), было 5 (10%) с началом после 18 лет [14]. Во Франции в 1985—2005 гг. НП-С диагностирована у 133 членов 99 семей, взрослая форма (начало после 15 лет) была у 13 (10%) неродственных больных [24]. Более половины случаев взрослой НП-С начинается с расстройств психики, чаще с психоза [10, 24, 31]. M. Sevin и соавт. [24] сообщили о 68 случаях взрослой НП-С: 13 французских и 55 описанных в других странах. Средний возраст начала болезни в этой группе составил 25±10 лет; первым проявлением у 38% были психические расстройства, у 23% — когнитивные (исключая психические), у 39% — неврологические симптомы (атаксия, дистония, дизартрия). Из 5 больных клиники Мэйо психоз был у 2 (40%) [14]. Психозы при взрослой НП-С многообразны: параноидный синдром, слуховые и зрительные галлюцинации, навязчивые идеи; начало острое или постепенное; возможно рецидивирующее течение [27, 28, 31]. Известны случаи с картиной маниакально-депрессивного психоза [26], навязчивых мыслей и страхов (у нашей больной они предшествовали развитию острого психоза). Другие психические расстройства — депрессия, нарушения поведения с агрессией, самоизоляция. [24]. Психоз бывает и при ювенильной НП-С, но не в первом десятилетии, а в юношеском возрасте. В наблюдении M. Walterfang и соавт. [34] у ребенка в 4 года появилась атаксия, в 12 лет диагностирована НП-С, а в 15 лет развилась эпилепсия с постиктальным психозом; отмечая атипично ранний постиктальный психоз, авторы подчеркивают особую предрасположенность к психозам у больных НП-С юношеского возраста. Возможно, «психозогенность» НП-С в этом возрасте объясняется ранней аксональной дегенерацией, нарушающей процессы кортико-кортикальной (лобно-височной и др.) миелинизации, происходящие в середине 2-го — середине 3-го десятилетий жизни [33, 34]. M. Walterfang с соавт. [32] описали шизофреноподобный психоз при НП-С у разнополых сибсов: у брата психоз развился в 16 лет, двигательные и когнитивные расстройства отмечены в 25 лет; у старшей сестры все симптомы появились в 31 год в более мягкой форме; отмечая внутрисемейные различия, авторы обсуждают известный половой диморфизм шизофрении и предполагают определенную общность нейробиологических механизмов двух болезней. Психические расстройства могут долго доминировать в клинической картине, маскируя другие симптомы, особенно при нормальной МРТ [4, 5, 14, 25]. Нередко ошибочно диагностируют эндогенное психическое заболевание [14, 23, 25, 27]: так, один больной наблюдался с диагнозом шизофрении 8 лет [25], другой — 15 лет [14].

Дополнительная трудность диагностики состоит в том, что ряд неврологических симптомов НП-С (хореоатетоидные и дистонические гиперкинезы, паркинсонизм, дизартрия) сходен с побочным действием нейролептиков, и их появлению на фоне лечения нейролептиками не придают диагностического значения [14, 25]. Из возникающих на разных стадиях взрослой НП-С неврологических симптомов характерны мозжечковая атаксия (76%), дизартрия (63%), экстрапирамидные расстройства — дистония, паркинсонизм, хорея (58%); эпилепсия, пирамидные и бульбарные расстройства редки [24]. Вертикальная офтальмоплегия типична (75%), хотя встречается реже, чем при ювенильной форме, особенно в начале болезни; у нашей больной этот специфичный и диагностически ценный симптом отсутствовал. К специфичным симптомам НП-С относится также катаплексия, но при взрослой форме она очень редка [12, 24]. МРТ при взрослой НП-С нередко не изменена (как у нашей больной), особенно на ранних стадиях болезни; со временем нарастает атрофия (в случаях с преобладанием психических расстройств — корковая, особенно лобная, иногда с атрофией мозолистого тела), но даже на поздних стадиях картина МРТ может быть нормальной [24].

Висцеральные симптомы не столь часты: гепатомегалию находят всего в 10—15% случаев, спленомегалию — в 50—55% случаев. Спленомегалия при взрослой НП-С умеренная, часто не выявляется физикальными методами (как у нашей больной), колеблется по выраженности в процессе болезни и со временем нередко убывает [29].

НП-С-2, вторая генетическая форма, составляющая 5% случаев, клинически не отличается от НП-С-1, но при ней больше доля ранних тяжелых случаев. Встречается, однако, и взрослая НП-С-2. H. Klunemann и соавт. [15] описали двух сестер, у которых НП-С-2 началась в конце 3-го десятилетия с психических расстройств и деменции, а затем появились неврологические симптомы.

Темпы прогрессирования и продолжительность жизни при взрослой НП-С широко варьируют. Средний возраст смерти у 20 умерших больных составил 38±10 лет, а некоторые дожили до 70 лет [24]. В целом (но не в каждом отдельном случае) чем раньше начало, тем тяжелее течение.

О трудностях диагностики взрослой НП-С говорит то, что в группе больных, проанализированных M. Sevin с соавт. [24], средний срок от начала болезни до установления диагноза составил 6 лет; прежние диагнозы были разнообразны: шизофрения, паркинсонизм, рассеянный склероз, гепатолентикулярная дегенерация, болезни Крейтцфельдта—Якоба и Альцгеймера, энцефалопатия Вернике. В зависимости от возраста и симптоматики дифференциальный диагноз НП-С проводят также с торсионной дистонией, спиноцеребеллярными атаксиями, деменцией с тельцами Леви, вертикальным надъядерным офтальмопарезом, катаплексией и др. Важным дифференциально-диагностическим признаком может быть висцеромегалия (в данном наблюдении — спленомегалия).

У нашей больной от первых симптомов до установления диагноза НП-С прошло 3 года, от обращения в МГНЦ до установления диагноза — 8 мес. Мы проводили дифференциальный диагноз среди нескольких наследственных болезней с экстрапирамидным синдромом и деменцией. Ювенильная болезнь Гентингтона и гепатолентикулярная дегенерация были исключены лабораторно, другие болезни (поздние лейкодистрофии, болезни Ли, Галлерворден—Шпатца, Фара, редкая ранняя форма деменции с тельцами Леви, паллидострионигральная дегенерация) — клинически. Нормальная МРТ и легкая степень двигательных расстройств позволяли предполагать эндогенное психическое заболевание, тем более, что дистонию при осмотре мы не видели, а такие симптомы, как гипомимия, брадикинезия и скованность походки могли быть психогенными. Выявление спленомегалии и высокой активности хитотриозидазы вывели на первое место диагноз

НП-С и подтолкнули нас к продолжению ДНК-диагностики. Показатель активности хитотриозидазы имеет ограниченную информативность: с одной стороны, активность повышена лишь у части больных НП-С, с другой — повышается и при ряде других лизосомных болезней. Однако этот относительно несложный тест весьма полезен в качестве предварительного; активность хитотриозидазы была высокой также у 2 наших больных с ювенильной НП-С [1].

Специфичная биохимическая диагностика НП-С, основанная на обнаружении неэтерифицированного холестерина в лизосомах и требующая исследования культуры кожных фибробластов с проведением нагрузочных тестов, сложна [20]. На первый план вышла ДНК-диагностика, хотя она тоже имеет ряд сложностей. Мутации *NPC1* многочисленны и разнообразны. Зарегистрировано около 300 мутаций *NPC1*, преобладают нонсенс- и миссенс-мутации [11, 18]. Большинство мутаций обнаружены в единичных семьях (как новая мутация c.326dupT в данном наблюдении), но многие выявлены неоднократно. Относительно частыми в европейских популяциях считаются мутации p.Pro1007Ala и p.Ile1061Thr, с их поиска начинали ДНК-диагностику НП-С в лаборатории МГНЦ. Мутация p.Pro1007Ala в гетерозиготном состоянии выявлена лишь у одного из наших больных [3], мутация p.Ile1061Thr не встретилась, тогда как мутация p.Ser954Leu в экзоне 19 *NPC1* найдена в 3 из 4 случаев: у данной больной и двух больных с ювенильной НП-С (9-летний русский мальчик и 5-летняя девочка-азербайджанка) [1]. Эта миссенс-мутация, значительно нарушающая функции белка [8], ранее найдена у 4 больных из Германии (у одного из них был психоз) [18] и у больного из Канады [8], во всех случаях, как и в наших, в компаунд-гетерозиготном или гетерозиготном состоянии. С учетом повторного обнаружения этой мутации у наших больных алгоритм ДНК-диагностики НП-С в лаборатории НБО изменен: мутация p.Ser954Leu включена в первоочередной поиск. Анализ молекулярно-генетически верифицированных случаев НП-С (90 больных из регистра США, 40 больных в испанской выборке и др.) выявил генофенотипические корреляции: связь типа мутаций *NPC1* и *NPC2* с клинической картиной и липидным профилем [7, 9, 16, 17, 19, 30].

О взаимосвязи «генотип — фенотип» свидетельствует и то, что разные формы НП-С у сибсов не описаны. Вместе с тем эти корреляции не абсолютны, и тип мутации имеет ограниченное прогностическое значение. Некоторые мутации описаны при разных фенотипах, в частности мутация p.Ser954Leu найдена и при ювенильной, и при взрослой НП-С. Возможно, клинические различия связаны с разными аллельными мутациями. У 2 наших больных идентифицированы обе аллельные мутации, у 2 вторая мутация не найдена [1, 3]. С этой проблемой сталкивались почти все исследовательские группы, а у некоторых больных с несомненной НП-С вообще не находили мутаций *NPC1* и *NPC2*, что заставляло предполагать наличие третьего гена [29]. Более вероятно, однако, что такие случаи связаны с атипичными мутациями (крупные делеции, внутриинтронные мутации), не выявляемыми рутинными методами ДНК-анализа.

Еще одна проблема — интерпретация ранее не описанных мутаций, требующая особой осторожности, так как ген *NPC1* содержит множество непатогенных полиморфизмов. При молекулярно-генетически подтвержденном диагнозе НП-С, даже если найдена одна мутация, МГК и пренатальная ДНК-диагностика в семье не представляют особых сложностей. Однако бывают исключительные случаи. Так, в двух неродственных семьях, где у пробандов были найдены обе аллельные мутации *NPC1*, у здоровых ранее отцов появились симптомы взрослой НП-С. Вначале предположили нехарактерное для НП-С клиническое проявление гетерозиготного носительства, но при полном секвенировании гена *NPC1* у отцов обнаружили, помимо мутаций, унаследованных пробандами, другие мутации во вторых аллелях, т.е. оба отца имели две мутации *NPC1* в компаунд-гетерозиготном состоянии, одну из которых передали больным детям [29]. Такие редчайшие ситуации, если они не распознаны, могут привести к ошибкам МГК.

До недавнего времени эффективного лечения НП-С не было, многочисленные попытки медикаментозного и диетического воздействия на липидный обмен, а также трансплантации костного мозга и/или печени не привели к успеху [13, 20]. В последние годы появились многочисленные данные об эффекте препарата миглюстат (Zavesca). Препарат, первоначально созданный для лечения болезни Гоше, ингибирует гликозилцерамидсинтазу — фермент, катализирующий первую стадию синтеза гликосфинголипидов, и тем самым препятствует их накоплению; важное достоинство препарата — способность проникать через гематоэнцефалический барьер. По обобщенным международным данным, миглюстат эффективен при всех формах НП-С, но особенно при ювенильной и взрослой [6, 21, 22, 35]. Возможность лечения, хотя весьма дорогостоящего, повышает важность своевременной диагностики НП-С. Ведущая роль в этом принадлежит информированности и клинической настороженности врачей разных специальностей, в чье поле зрения попадают больные на долабораторном этапе, при взрослой НП-С — прежде всего психиатров и неврологов.

Поздние формы с преобладанием психических расстройств есть и при ряде других НБО, особенно метахроматической лейкодистрофии [2, 27]. Хотя, в отличие от НП-С, поздняя метахроматическая лейкодистрофия имеет специфичную картину МРТ, она долго может быть нераспознанной, маскируясь под психическую болезнь. Регулярные тщательные неврологические обследования психиатрических больных, особенно молодых, нужны даже при нормальных КТ и МРТ [5, 27]. Насторожить в отношении взрослой НП-С и других НБО могут также атипичные особенности самих психических расстройств, в частности резистентность к нейролептикам [27].

ЛИТЕРАТУРА

1. *Михайлова С.В., Захарова Е.Ю., Букина Т.М. и др.* Болезнь Нимана—Пика тип С: клиника, диагностика и лечение. Педиатрическая фармакология 2010; 5: 48—53.
2. *Руденская Г.Е., Захарова Е.Ю., Букина А.М. и др.* Нейролипидозы с поздним началом. Мед генетика 2006; 5: 12—19.

3. *Руденская Г.Е., Захарова Е.Ю., Букина Т.М. и др.* Болезнь Нимана—Пика, тип С (ювенильный дистонический липидоз). Журн неврол и психиат 2008; 5: 76—79.
4. *Battisti C., Tarugi P., Dotti M. et al.* Adult onset Niemann—Pick type C disease: a clinical and molecular genetic study. Mov Disord 2003; 18: 1405—1409.
5. *Campo J., Stowe R., Slomka G. et al.* Psychosis as a presentation of physical disease in adolescence; a case of Niemann—Pick disease, type C. Devel Med Child Neurol 1998; 40: 126—129.
6. *Galanaud D., Tourbah A., Lehéricy S. et al.* 24 month-treatment with miglustat of three patients with Niemann-Pick disease type C: follow up using brain spectroscopy. Mol Genet Metab 2009; 96: 55—58.
7. *Garver W., Jelinek D., Meaney F. et al.* The National Niemann—Pick Type C1 Disease Database: correlation of lipid profiles, mutations, and biochemical phenotypes. J Lipid Res 2010; 51: 406—415.
8. *Greer W., Dobson M., Girouard C. et al.* Mutations in *NPC1* highlight a conserved NPC1-specific cysteine-rich domain. Amer J Hum Genet 1999; 65: 1252—1260.
9. *Fernandez-Valero E., Ballart A., Iturriaga C. et al.* Identification of 25 new mutations in 40 unrelated Spanish Niemann—Pick type C patients: genotype-phenotype correlations. Clin Genet 2005; 68: 245—254.
10. *Hulette C., Earl N., Anthony D., Crain B.* Adult-onset Niemann—Pick disease type C presenting with dementia and absent visceromegaly. Clin Neuropathol 1992; 11: 293—297.
11. Human Gene Mutation Database (HGMD), Cardiff; http://www.hgmd.cf.ac.uk
12. *Imrie J., Vijayaraghaven S., Whitehouse C. et al.* Niemann—Pick disease type C in adults. J Inherit Metab Dis 2002; 25: 491—500.
13. *Imrie J., Dasgupta S., Besley G. et al.* The natural history of Niemann—Pick disease type C in the UK. J Inherit Metab Dis 2007; 30: 51—59.
14. *Josephs K., Van Gerpen M., Van Gerpen J.* Adult-onset Niemann—Pick disease type C presenting with psychosis. J Neurol Neurosurg Psychiat 2003; 74: 528—529.
15. *Klunemann H., Elleder M., Kaminski W. et al.* Frontal lobe atrophy due to a mutation in the cholesterol binding protein HE1/NPC2. Ann Neurol 2002; 52: 743—749.
16. *Macías-Vidal J., Rodríguez-Pascau L., Sánchez-Ollé G. et al.* Molecular analysis of 30 Niemann-Pick type C patients from Spain. Clin Genet 2010 Jul 6. [Epub ahead of print].
17. *Millat G., Chikh K., Naureckiene S. et al.* Niemann—Pick disease type C: spectrum of HE1 mutations and genotype/phenotype correlations in the NPC2 group. Amer J Hum Genet 2001; 69: 1013—1021.
18. Niemann—Pick type C Disease Gene Variation Database; http://npc.fzk.de/
19. *Park W., O'Brien J., Lundquist P. et al.* Identification of 58 novel mutations in Niemann—Pick disease type C: correlation with biochemical phenotype and importance of PTC1-domain in NPC1. Hum Mutat 2003; 22: 313—325.
20. *Patterson M., Vanier M., Suzuki K. et al.* Niemann—Pick disease type C: a lipid trafficking disorder. In; The metabolic and molecular bases of inherited disease. Ch. Scriver et al (Eds). N-Y etc: McGraw-Hill, 8th Ed. 2001; Vol. 3: 3611—3633.
21. *Patterson M., Vecchio D., Prady H. et al.* Miglustat for treatment of Niemann—Pick C disease: a randomized controlled study. Lancet Neurol 2007; 6: 765—772.
22. *Pineda M., Wraith J., Mengel E. et al.* Miglustat in patients with Niemann—Pick disease type C (NP-C): a multicenter observational retrospective cohort study. Mol Genet Metab 2009; 98: 243—249.
23. *Sandu S., Jackowski-Dohrmann S., Ladner A. et al.* Niemann—Pick disease type C1 presenting with psychosis in an adolescent male. Eur Child Adolesc Psychiatry 2009; 18: 583—585.
24. *Sévin M., Lesca G., Baumann N. et al.* The adult form of Niemann—Pick disease type C. Brain 2007; 130: 120—133.
25. *Shulman L., David N., Weiner W.* Psychosis as initial manifestation of adult-onset Niemann—Pick disease type C. Neurology 1995; 45: 1739—1743.
26. *Sullivan D., Walterfang M., Velakoulis D.* Bipolar disorder and Niemann—Pick disease type C. Amer J Psychiatry 2005; 16: 1021—1022.
27. *Turpin J., Baumann N.* Presenting psychiatric and cognitive disorders in adult neurolipidoses. Rev Neurol (Paris) 2003; 159: 637—647.
28. *Tyvaert L., Stojkovic T., Cuisset J. et al.* Troubles psychiatriques révélateurs d'une maladie de Niemann—Pick type C à l'âge adulte. Rev Neurol (Paris) 2005; 161: 318—322.
29. *Vanier M.* Niemann—Pick disease type C. Orpanet J Rare Dis 2010; 5 http//www.ojrd.com
30. *Verot L., Chikh K., Freydiere E. et al.* Niemann—Pick C disease: functional characterization of three NPC2 mutations and clinical and molecular update on patients with NPC2. Clin Genet 2007; 71: 320—330.
31. *Walterfang M., Fietz M., Fahey M. et al.* The neuropsychiatry of Niemann—Pick type C disease in adulthood. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 2006; 18: 158—170.
32. *Walterfang M., Fietz M., Abel L. et al.* Gender dimorphism in siblings with schizophrenia-like psychosis due to Niemann—Pick disease type C. J Inherit Metab Dis 2009; 17 [Epub ahead of print].
33. *Walterfang M., Fahey M., Desmond P. et al.* White and gray matter alterations in adults with Niemann—Pick disease type C: a cross-sectional study. Neurology 2010; 75: 49—56.
34. *Walterfang M., Kornberg A., Adams S. et al.* Post-ictal psychosis in adolescent Niemann—Pick disease type C. J Inherit Metab Dis 2010; 13 [Epub ahead of print].
35. *Wraith J., Vecchio D., Jacklin E. et al.* Miglustat in adult and juvenile patients with Niemann—Pick disease type C: long-term data from a clinical trial. Mol Genet Metab 2010; 99: 351—357.