

## A Niemann-Pick betegség felnőtt pszichiátriai vonatkozásai

FALUDI GÁBOR, GONDA XÉNIA ÉS DÖME PÉTER

*Klinikai és Kutatási Mentálhigiénés Osztály, Semmelweis Egyetem, Kútvölgyi Klinikai Tömb, Budapest*

A Niemann-Pick betegségek (NPD) csoportjába három ritka, autoszomális recesszív módon öröklődő kórkép tartozik, melyeket károsodott szfingolipid metabolizmus jellemez. Mivel az A típusban szenvedők nem érik meg a felnőttkort, a B típusban szenvedőkben pedig ritkán jelentkeznek neuropszichiátriai tünetek, így jelen cikkben a három betegség közül főleg a C típusú Niemann-Pick betegség (NPD-C) klinikailag, illetve fenotípusosan is meglehetősen heterogén, így az egyes betegek között kifejezett eltérések lehetnek a betegségkezdés időpontjában, a lefolyásban, illetve a betegség klinikai képében. A szisztémás tünetek mellett NPD-C-ben gyakoriak a neuropszichiátriai tünetek, melyek a felnőttkori formában akár az elsőként megmutató jelei is lehetnek a betegségnek. Sajnálatos módon a klinikusok (így a felnőtt pszichiáterek/neurológusok) nagyrésze nem ismeri az NPD-C-re jellemző tünetegyüttest, így sejtethető, hogy a betegek egy részénél a helyes diagnózis nem kerül felállításra. Mivel az NPD-C-nek létezik oki (vagyis betegség-specifikus) terápiája (a miglustat), így az elmaradt diagnózisnak a beteg a kárvalótja.

*(Neuropsychopharmacol Hung 2013; 15(2): 95-103)*

**Kulcsszavak:** C típusú Niemann-Pick betegség, pszichiátria, tünet, kezelés, miglustat

Köztudott, hogy számos nem pszichiátriai betegség is okozhat különféle pszichiátriai tüneteket (pl. hangulat- és viselkedészavart, pszichotikus tüneteket (mint a hallucináció és a téveszmék), gyermekkori tanulási zavart, delíriumot, illetve demenciát, stb.). Így például nutricionális problémák (pl. B12 vitamin hiány vagy hypoglikémia), elektroliteltérések (pl. a kalcium és magnézium háztartás zavarai), autoimmun kórképek (pl. szisztémás lupus erythematosus; Hashimoto encefalopátia), vaszkulitiszek (Behcet-kór), endokrin zavarok (hiper- és hipotireózis; Cushing szindróma), neurológiai kórképek (epilepszia, migrén, illetve a központi idegrendszer daganatai, fertőzései, illetve traumája), kábítószer (pl. hallucinogén) használat, mérgezések (szén-monoxid, nehézfémek (pl. ólom)), lizoszomális tárolási betegségek (pl. Niemann-Pick betegség, Tay-Sachs betegség juvenilis és felnőttkori formája), kétoldali bazális ganglion kalcifikáció különböző etiológiával (korábban Fahr betegségként volt ismert), Huntington-kór, Wilson-kór, porfíriák, az urea ciklus betegségei, paraneopláziás idegrendszeri kórképek (pl. a limbikus encefalitisz), az X-hez kötött adrenoleukodisztrófia és még számos egyéb betegség járhatnak együtt pszichiátriai tünetekkel (Algon et al., 2012; Berlit, 2007; Sedel et al., 2007; de Holanda et al., 2011; Teeple et al., 2009; Walterfang et al., 2006;

Lauterbach et al., 2008; Kiss et al., 2013; Vedeler és Storstein, 2009; Serrano et al., 2010; Freudenreich, 2010; Pereira et al., 2010; Clarke, 2012; Manyam, 2005; Nicolas et al., in press.; Rosenbloom és Atri, 2011; Guzman, 2012).

A fenti kórállapotokat szokás csoportosítani aszerint, hogy akut (visszatérő) rohamokban jelentkeznek-e (pl. urea ciklus betegségei, a homocisztein remetiláció defektusai és porphyriák), krónikusak és kezelhetőek (pl. Wilson-kór és cerebrotendinosus xanthomatosis) vagy krónikusak és részlegesen kezelhetőek (C típusú Niemann-Pick betegség; metakromáziás leukodisztrófia; késői kezdetű GM2 ganglioidózisok) (Sedel et al., 2007).

Többféle algoritmus ismert az irodalomból, amelyek segíthetnek az atípusos pszichiátriai tünetekkel és/vagy terápia rezisztenciával járó – és többek között ezért – organikus etiológiájúnak vélt állapotok többlépcsős kivizsgálásában, és így azok differenciáldiagnózisában (Sedel et al., 2007; Freudenreich, 2010; Bonnot, online; Algon et al., 2012; Rosenbloom és Atri, 2011; Rogers és Lippa, 2012). Egyes pszichiátriai tünetekkel járó szisztémás betegségek felismerése a rájuk jellemző fenotípusos jegyek együttállása alapján könnyűnek mondható (pl. Wolfram-szindróma; Coffin-Lowry szindróma; Down-kór; Klinefelter-

szindróma stb.), míg mások felismerése a non-specifikus tünetek miatt nehézkes és elhúzódó (így például a C-típusú Niemann-Pick betegségé) (Lauterbach et al., 2008).

A klinikum szempontjából fontos, hogy több, neuropszichiátriai tünetekkel (is) jelentkező szisztémás betegségnek létezik oki terápiája (pl. urea ciklus betegségek, akut porphyriák, Wilson betegség, cerebrotendinosus xanthomatosis, C típusú Niemann-Pick betegség), így felismerésük lehetőséget teremt arra, hogy a betegek ne csak tüneti (pszichiátriai), hanem az adott kórképre specifikus oki terápiát is kapjanak (Sedel et al., 2007). Természetesen egyéb okok is fontossá teszik ezeknek az általában ritka kórképeknek a felismerését: így diagnózisuk hiányában elmarad a családtagoknak, illetve a betegnek nyújtható genetikai tanácsadás, továbbá olyan pszichiátriai gyógyszerrel történhet tüneti terápiájuk, amely az adott betegségben ártalmas (pl. valproát alkalmazása urea ciklus betegségekben vagy neuroleptikus kezelés Wilson kórban) (Lauterbach et al., 2008; Sedel et al., 2007; Serrano et al., 2010; Chopra et al., 2012).

A jelen cikkben tárgyalt C típusú Niemann-Pick betegség (NPD-C) is egy olyan szisztémás megbetegedés, melynek az elmúlt években (2009-től) elérhetővé vált az oki terápiája (miglustat), így ennek a betegségnek az ismerete és diagnózisa az aspecifikus tünetek hátterében, az ebben szenvedő betegek szempontjából hasznos és elengedhetetlen.

### NIEMANN-PICK BETEGSÉG: TÖRTÉNETI ÁTTEKINTÉS, ILLETVE AZ A ÉS B ALTÍPUSOK RÖVID ISMERTETÉSE

A Niemann-Pick betegség (NPD) első klinikai leírása a 20. század elejéről származik és egy német orvos, Albert Niemann nevéhez kötődik. Később, az 1930-as években egy német patológus, Ludwig Pick nyújtotta a betegség patológiai jellemzését, míg a biokémikus Ernst Klenk felismerte, hogy a betegek lépében, agyában és májában akkumulálódó lipid elsősorban szfingomielin (Chargaff, 1939; Vanier és Schiffmann, online; Davidson és Walkley, 2010).

Ma már tudjuk, hogy az NPD tulajdonképpen egy csoportja a lizoszomális tárolási betegségeknek. A csoporton belüli első klasszifikációt az 1950-es évek végén, illetve a 60-as évek elején Crocker és Farber – különböző klinikai (életkor a betegség kezdetekor és tünet-expresszió) és biokémiai jellegzetességekre alapozva – javasolta, akik négy típusra (A-D) osztották fel az addig egységként kezelt betegséget

(Davidson és Walkley, 2010; Vanier, 2010). Az NPD-A típust egy infantilis korban, akutan induló, súlyos hepatoszplenomegáliával és központi idegrendszer (KIR) érintettséggel járó kórképként jellemezték. Az NPD-B típusba azok a juvenilis és felnőttkori esetek tartoztak, amik krónikus lefolyást mutattak, kifejezett viscerális, de csekély mértékű KIR érintettséggel. Az NPD-C és D típusait szubakut kezdettel, kisebb mértékű és lassabb progressziójú idegrendszeri érintettséggel és enyhe hepatoszplenomegáliával jellemezték (a D típusba azok tartoztak, akiknek Új-Skóciából származó őseik voltak) (Tang et al., 2010; Vanier, 2010). Manapság az NPD D típusát nem tekintjük önálló entitásnak, mivel a vizsgálatok genetikai szempontból ekvivalensnek találták azt a C típusú NPD-vel (Davidson és Walkley, 2010; Vanier, 2010; Tang et al., 2010).

Az A és B típusú NPD-t a savanyú szfingomielináz (ASM) enzim csökkent aktivitása jellemzi, amit az enzim 11p15.4- elhelyezkedő génjének (szfingomielin foszfodiészteráz 1; SMPD1) mutációi okoznak (Wasserstein et al., 2012; Desnick et al., 2010). A génnek ezidáig több mint 100 mutációját (elsősorban SNP-eket és deléciókat) sikerült azonosítani, a legtöbbjük „privát mutáció”, ami csak egy vagy néhány családban fordul elő. Az NPD A és B típusa autoszomális recesszív módon öröklődik (Wasserstein et al., 2012; Desnick et al., 2010).

Az ASM deficiencia nagyon ritka, a becsült prevalencia 0.5-1/100'000 újszülött (bár valószínű, hogy ez az érték alülbecsült, mivel az enyhe esetek feltételezhetően nem kerülnek felismerésre) (McGovern et al., 2008; Wasserstein et al., 2012; Hollak et al., 2012). Az A típusú NPD incidenciája az askenázi zsidó származásúakban hangsúlyosan gyakoribb (2-3/100'000), míg a B típus gyakorisága a különböző etnikumokban azonos (Wasserstein et al., 2012; McGovern et al., 2008; Hollak et al., 2012).

Az ASM deficienciával élők két csoportba oszthatóak a klinikai lefolyás (életkor a betegség megjelenésekor, lefolyás, KIR érintettség) és a laborleletek (reziduális ASM aktivitás) alapján (Wasserstein et al., 2012). Így az A típusú NPD korán indul (a viscerális eltérések, mint a hepatomegália, már az élet első hónapjaiban jelentkeznek), lefolyása gyors és befolyácsolhatatlan, a betegek 2-3 éves korukban meghalnak. A KIR érintettség jellemzője az A-típusú NPD-nek: a betegek idegrendszeri fejlődése életük 9-12. hónapjában elakad, majd progresszív pszichomotoros retardáció jelentkezik (McGovern et al., 2006; McGovern et al., 2008; Wasserstein et al., 2012; Wasserstein et al., 2013; Hollak et al., 2012).

A B típusú NPD-sek életkilátásai jobbak (várható élettartamuk 1-72 év), esetükben a KIR általában megkímélt (ami egyben azzal jár, hogy ebben a betegcsoportban a neuropszichiátriai tünetek sokkal ritkábbak, mint az A típusú NPD-sek csoportjában) és a betegség kezdete (és/vagy a betegség felismerése) típusosan idősebb korban történik meg (korai gyermekkorától 40-50 éves korig) (McGovern et al., 2013; McGovern et al., 2008; Wasserstein et al., 2012).

Megjegyzendő, hogy a csökkent ASM aktivitású személyek között nemrégiben leírtak egy betegcsoportot (intermediate phenotype), akiknek a tünetek és a betegségfolyásuk némileg eltér mind az A, mind a B típusú NPD-től, sugallva, hogy az ASM defektussal élők jelenlegi felosztása az NPD-A és az NPD-B csoportokra nem teljesen valid (McGovern 2013; Hollak et al., 2012; McGovern et al., 2008).

### C TÍPUSÚ NIEMANN-PICK BETEGSÉG: EPIDEMIOLOGIA, TÍPUSOK, LEFOLYÁS

A C típusú NPD incidenciáját kb. 1/50'000-150'000-re teszi az irodalom; ugyanakkor – a klinikai diagnózis nehézségeit és a széles körben elérhető szűrőtesztek hiányát figyelembe véve – a felismerésre nem kerülő esetek miatt a valódi incidencia valószínűleg magasabb (Webber és Klünemann, 2011; Rogers és Lippa, 2012; Patterson et al., 2013; Tang et al., 2010; Vanier és Patterson, 2012; Patterson et al., 2001; Vanier, 2010). Összességében a betegség előfordulása azonos gyakoriságot mutat a különböző etnikumokban, ugyanakkor néhány etnikai csoportban az incidenciája magasabb (pl. az Új-Skóciai lakosság egy része; egy hispán csoport Új-Mexikóban és Kolorádóban) (Vanier and Patterson, 2012; Patterson et al., 2012).

A C típusú NPD-ben a betegségkezdés időpontja (BK) igen nagy változatosságot mutat (Patterson et al., 2012; Sévin et al., 2007). Így a BK alapján megkülönböztetünk pre-/perinatális formát (a BK 3 hónapos életkor alatt következik be), korai infantilis formát (BK 3 hónapos kortól 2 éves korig), késői infantilis formát (BK 2 éves kortól 6 éves korig), juvenilis formát (BK 6 éves kortól 15 éves korig) és az adolescens-felnőtt formát (BK 15 év felett; néhány esetben a betegség csak 70-80 éves korban jelenik meg) (Di Rocco et al., 2012; Patterson et al., 2012; Webber és Klünemann, 2011; Vanier, 2010). A leggyakoribbak a késői infantilis, illetve a juvenilis formák, melyekbe a betegek 60-70%-a tartozik (az ebben, az ún. „klasszikus” fenotípusban szenvedő betegek leg többjének várható élettartama kb. 8-25 év). Az adolescens/felnőtt for-

mába a betegek kb. 30%-a tartozik (Patterson et al., 2013; Vanier és Garbern, online; Sévin et al., 2007).

Általánosságban azt mondhatjuk, hogy a C típusú NPD-ben szenvedők mindegyike idő előtt (nagy részük 10 és 25 éves kora között) meghal; ezzel kapcsolatban kiemelendő, hogy a betegek életkora a neurológiai tünetek jelentkezésekor fontos faktor a prognózis (életkilátások) tekintetében: minél korábban jelentkeznek a neurológiai tünetek, annál rosszabb a kórjóslat (vagyis rövidebb a várható élettartam) (Patterson et al., 2012; Vanier és Patterson, 2012; Vanier, 2010). Ezen felül az életkor a neurológiai tünetek jelentkezésekor összefügg az aktuális vizcerális érintettség mértékével is: a hepatosplenomegália kevésbé gyakori a késői BK esetén (összehasonlítva a korai BK-el); továbbá a perinatális sárgaság és az infantilis organomegália különösen gyakori a korai-infantilis betegségkezdetű egyéneknél, míg ezek gyakorisága csökken azokban, akik idősebbek a neurológiai tünetek jelentkezésekor (Di Rocco et al., 2012; Vanier, 2010; Patterson et al., 2013). Fordítva, az idegrendszer érintettségét tükröző neuropszichiátriai tünetek ritkák a pre/perinatális formában, míg gyakorivá válnak a későbbi betegségkezdetű formákban (Vanier és Patterson, 2012). A 4 forma további tünettani jellegzetességeiről részletes és korszerű leírás található a következő hivatkozásban: Vanier, 2010.

Mivel a betegségre specifikus tünetek nem ismeretek, így a diagnózis felállítása a neurológiai tünetek beköszöntét követően átlagosan 5-6 évvel történik csak meg (Patterson et al., 2013; Sévin et al., 2007; Stampfer et al., in press). Feltételezik, hogy azokban a betegekben, akiknek csak neuropszichiátriai tünetei vannak (vagyis a vizcerális tünetek nem számottevőek) a diagnózis felállítása még nagyobb késéssel történik csak meg (máshogy fogalmazva a tünetek megjelenésétől a helyes diagnózis felállításáig eltelt idő hosszabb az adolescens/felnőtt csoportban, mint a korai/késői infantilis és a juvenilis csoportokban) (Vanier, 2010; Patterson et al., 2013).

### A C TÍPUSÚ NIEMANN-PICK BETEGSÉG PATOFIZIOLÓGIÁJA RÖVIDEN

Az NPD-C-s esetek 95%-át a 18q11-q12 szakaszon kódoló NPC1 gén recesszív módon öröklődő mutációi okozzák. Ezeknek jelenleg több mint 300 formája ismert, egyharmaduk missense mutáció, a maradék frameshift-, illetve nonsense mutáció, hosszú deléción vagy egyéb típusú mutáción (Vanier és Patterson, 2012; Patterson et al., 2012; Vanier, 2010). A betegséget okozó mutációk nagyobb része csak egy családot/sze-

mélyt érintő ún. „privát mutáció” és csupán a kisebb részük olyan, amely több érintett – de egymással rokonságban nem álló – személyben is megtalálható (ilyenek az I1061T és a P1007A, amelyek közül valamelyik a betegek 20%-ában megtalálható). A betegek kb. 4%-ában a 14q24.3 lókuszon elhelyezkedő NPC2 gén mutációi okozzák a betegséget. Ennek a génnek eddig kb. 20 mutációját azonosították az NPD-C-el kapcsolatban. A betegek kb. 1%-ában nem ismert a kórkép genetikai háttere (Vanier és Patterson, 2012; Patterson et al., 2012).

A betegségért felelős fehérjék (NPC1 és 2) a késői endoszómákban, a lizoszómákban, illetve a transz Golgi hálózatban expresszálódnak és a koleszterin sejten belüli transzportjában fejtenek ki összehangolt működést, így károsodásuk a koleszterin nem észterifikált formájának intracelluláris felhalmozódásával jár együtt (Davidson és Walkley, 2010; Tang et al., 2010; Rosenbaum és Maxfield, 2011; Nietupski et al., 2012; Patterson et al., 2012). Mivel a koleszterin és a szfingolipidek nagy affinitást mutatnak egymás iránt, így bármelyikük felhalmozódása a késői endoszómákban/lizoszómákban a másik akkumulációjához vezet. Ennek megfelelően az NPD-C patomechanizmusában az első lépés a koleszterin tárolás zavara, amit a szfingolipidek (pl. a gangliozidok) akkumulációja követ (Tang et al., 2010; Davidson és Walkley, 2010; Vanier és Patterson, 2012). Ezzel összhangban az NPC1 és/vagy 2 mutációi a zsigerekben (pl. máj, lép, tüdő) koleszterin, szfingomielin és egyéb lipidek felhalmozódásához vezetnek. A központi idegrendszer (KIR) területén a szfingomielin és a teljes koleszterin szintek nem változnak (azonban utóbbinak a neuronokon belüli eloszlása abnormális: a sejttestben többlet mutatkozik az axonokban lévő koleszterin rovására), ugyanakkor felhalmozódnak egyes glikoszfingolipidek, leginkább a GM2 és GM3 típusú gangliozidok (Nietupski et al., 2012; Tang et al., 2010; Vanier, 2010).

### A NIEMANN-PICK BETEGSÉG C TÍPUSÁNAK TÜNETTANA, KÜLÖNÖS TEKINTETTEL A NEUROPSZICHIÁTRIAI TÜNETEKRE

A C típusú NPD-t neuroviszcerális betegségként tartjuk számon, ennek megfelelően klinikai tüneteit *szisztémás, neurológiai és pszichiátriai* csoportokra lehet felosztani (Patterson et al., 2012).

Mivel a C típusú NPD számos KIR struktúrát érint (pl. kisagy, nagyagykéreg, bazális ganglionok, talamusz, agytörzs, hippocampus, amygdala), így nem meglepő, hogy a neuropszichiátriai tünetek

igen gyakoriak ebben a kórképben (Salsano et al., 2012; Webber and Klünemann, 2011; Tang et al., 2010; Walterfang et al., 2006).

A betegségben észlelhető fő neuropatológiai eltérések a következők: kítágult citoplazmájú neuronok (balloned neurons); neuronpusztulás; neurofibrilláris kötegek megjelenése; az axon-dombok megduzzadása (meganeurit formation); fokális axon duzzanatok megjelenése (ezek az axonális szferoidok); ektopiás dendritogenezis (dendritek eredése az axondombok területéről); csökkent dendrit arborizáció; hipomielinizáció, illetve demielinizáció (Vanier and Patterson, 2012; Tang et al., 2010; Webber and Klünemann, 2011; Walterfang et al., 2006; Patterson et al., 2001). Mint látható, a patológiás elváltozások mind a szürkeállományban (neuronok sejttestjei, illetve dendritek), mind a fehérállományban (axonok) megtalálhatóak. Ezek érintettsége különböző képalkotó technikákkal becsülhető, illetve észlelhető (MRI: fehérállományi hiperintenzitások/corpus callosum elvékonyodása, illetve a szürkeállomány károsodásának megfelelően a cerebrális és a cerebelláris cortexben kétoldali térfogatcsökkenés; DTI (diffusion tensor imaging): fehérállományi abnormalitások a komisszurális, asszociációs és projekciós pályák nagyrészében; mágneses rezonancia spektroszkópia (MRS): az N-acetil aszpartát, a kreatin és a kolin szintek változása az agyban (Patterson et al., 2012; Webber and Klünemann, 2011; Sévin et al., 2007; Tang et al., 2010).

A betegség egyes *izolált neurológiai tüneteire* a KIR jól körülhatárolható részeinek károsodása felelős: így például az NPD-C-ben gyakran észlelhető *vertikális (leginkább a lefelé irányuló) szemmozgászavarokért (VEM)* a fasciculus longitudinalis medialis rostrális intersticiális magjában (riMLF; a vertikális szemmozgásnak egy fontos motoros központja) észlelhető sejtpusztulás felelős. A horizontális szemmozgások csak a betegség késői fázisában sérülnek; ezzel összhangban a horizontális szakkádokért felelős premotoros központ, a paramedián pontin reticuláris formáció károsodása is csak a betegség késői szakaszában válik kifejezetté (Salsano et al., 2012; Tang et al., 2010; Sévin et al., 2007). A VEM zavarai a páciensek 65-81%-ban észlelhetőek (Salsano et al., 2012; Sévin et al., 2007; Vanier, 2010; Patterson et al., 2012; Stampfer et al., 2013; Patterson et al., 2013). Fontos kihangsúlyozni, hogy a VEM zavarok nem specifikusak a C típusú NPD-re, így ez a tünet észlelhető még pl. progresszív szupranukleáris parézisben, kortikobazális degenerációban, a Whipple kórban, Parkinson kórban, Creutzfeldt-Jakob betegségben és



még számos egyéb kórképben is (Salsano et al., 2012; Sévin et al., 2007). A C típusú NPD-ben észlelhető VEM zavarok természetéről/fenomenológiájáról, illetve klinikai vizsgálatáról az alábbi irodalmi hivatkozásban olvashatunk bővebben: Salsano et al., 2012.

Hasonlóan a *striátum* érintettsége arányos a *disztóniás* tünetek (általában az arcot és a kezeket érintő fokális disztóniák) súlyosságával, míg a *kisagyi Purkinje sejtek* pusztulása a *cerebelláris tünetek* (tartási rendellenességek, ataxia, dysdiadochokinesis, dysarthria, dysphagia stb.) megjelenésével hozható összefüggésbe (Patterson et al., 2012; Vanier és Patterson, 2012).

A betegségben számos egyéb **neurológiai tünet** jelenhet meg. Viszonylag specifikus jel a *kataplexia* (a betegek kb. negyedében-felében észlelhető, főleg a késői infantilis és a juvenilis formákban jellemző, az adolescens/felnőttkori és a korai infantilis formákban ritkább), jellegzetessége, hogy a kataplexia kapcsán jelentkező hirtelen izomtónuscsökkenést emocionális izgalom (leginkább nevetés) váltja ki (gelasztikus kataplexia) (Patterson et al., 2012; Patterson et al., 2013; Vanier és Patterson, 2012). Az *epilepsziás rohamok* számos formáját írták le a betegekben (leginkább a késői infantilis és a juvenilis típusokban) (Patterson et al., 2013; Patterson et al., 2012; Vanier et al., 2010). A korai és késői infantilis esetekben a beszédfejlődés késése, illetve elakadása gyakori jel (Patterson et al., 2012). Úgy tűnik, hogy egyes diszkrét és nonspecifikus jelek, mint az *ügyetlenség/ esetlenség*, illetve a *finom motoros készségek zavar*a évekkal megelőzhetik a betegsége specifikusabb tüneteket, mint a gelaszticus kataplexia vagy a vertikális tekintésvizsgálat (Stampfer et al., 2013). A *szenzorineurális* halláskárosodás szintén gyakran észlelhető a betegekben (Patterson et al., 2012; Vanier, 2010).

A **kognitív zavarok** (melyek főleg az adolescens és felnőttkori formákban kerülnek felismerésre) szintén gyakori neuropszichiátriai kísérői a kórképnek, egyes vizsgálatok szerint a leggyakoribbak közé tartoznak (Stampfer et al., 2013; Patterson et al., 2012; Patterson et al., 2013; Webber és Klünemann, 2011). Ezek gyermekkorban *tanulási nehézségekben* mutatkoznak meg, idősebbekben a bevezető tünetek *verbális memória-zavar*, az *információfeldolgozás meglassúbbodása* és *egzekutív funkciózavar* (a belátóképesség és a gondolkodás flexibilitásának csökkenése, a tervezés és szervezés zavarai) formájában jelentkeznek, amelyek idővel progrediálnak és gyakran súlyos demenciába torkollnak (Patterson et al., 2012).

**Pszichiátriai tüneteket** leginkább az adolescens és felnőttkori betegségkezdettel rendelkező szemé-

lyek prezentálnak (Patterson et al., 2013; Patterson et al., 2012; Vanier és Patterson, 2012; Webber és Klünemann, 2011). A pszichiátriai tünetek jelentkezése sok esetben évekkel előzi meg a motoros és a kognitív tüneteket, illetve egyes betegekben dominálhatnak a szisztémás és az enyhe neurológiai tünetek felett, ami a félrediaosztizálásnak kedvez (Webber és Klünemann, 2011; Patterson et al., 2013; Vanier, 2010; Klünemann et al., 2012). Pszichopatológiai szempontból szinte minden szimptóma (például paranoiditás, vizuális és akusztikus hallucinációk, dezorganizált gondolkodás és magatartás, *katatónia*, *kényszeres tünetek*, ADHD-s tünetek, *agresszivitással járó magatartászavar*, illetve *depresszióra* és *bipoláris zavarra* emlékeztető kép) előfordulhat NPD-C-ben (Vanier, 2010; Patterson et al., 2012; Vanier és Patterson, 2012).

Általánosságban elmondható, hogy a **szisztémás tünetek** minden esetben megelőzik a neuropszichiátriai tüneteket, ugyanakkor az összes beteg 15%-ban (de a felnőtt betegségkezdetűek 50%-ban) a diagnózis felállításakor (már) csak minimális mértékben vannak jelen (ami megfelel a fentebb említett ténynek, miszerint a betegség perinatális és korai infantilis formája elsősorban viscerális, míg a később jelentkező formák elsősorban neurodegeneratív tünettannal járnak) (Vanier, 2010; Vanier és Patterson, 2012). A szisztémás tünetek leginkább *hepatoszplenomegáliaként* manifesztálódnak. Ez annál súlyosabb, minél korábbi a betegségkezdet: így a pre/perinatális formákban *hydrops fetalis*, *ascites*, *neonatalis kolesztázis* és *májelégtelenség* társul hozzá, míg a későbbi betegségkezdetű személyeket tünetmentes *hepatoszplenomegália* jellemzi. Fontos még kiemelni, hogy míg a *szplenomegália* szinte minden beteget érint, addig a *hepatomegália* idősebb betegekben kevésbé gyakori, mint a fiatalabbakban (Patterson et al., 2012). Érintett szerv lehet még a *tüdő* (tüdőinfiltráció, habos sejtek jelenlétével) is, ez azonban csak a korai betegségkezdetű és/vagy NPC2 mutációt hordozó személyekben jelenik meg (Patterson et al., 2012).

## A C TÍPUSÚ NIEMANN-PICK BETEGSÉG LABORATÓRIUMI DIAGNÓZISA, ILLETVE A KLINIKAI DIAGNÓZIST ELŐSEGÍTŐ LEHETŐSÉGEK

Amennyiben a tünettann alapján felmerül az NPD-C gyanúja, speciális laboratóriumi és genetikai vizsgálatok szükségesek annak diagnózisához. Mivel ezek korrekt kivitelezése és kiértékelése sem egyszerű (Patterson et al., 2012), így mindenképpen speciális,

erre felkészült centrumokban kell őket elvégezni (házánkban ilyenek például a Semmelweis Egyetem Ritka Neurológiai Betegségek Központja, illetve I. számú Gyermekklinikájának Anyagcsere Központja továbbá a Debreceni Egyetem Gyermekgyógyászati Intézete). A diagnózist legmegbízhatóbban a bőrbioptziával nyert fibroblasztokban speciális, fluoreszcens festéssel (filipin) kimutatott intracelluláris koleszterin transzport károsodás verifikálja. A teszt a betegek 80-85%-ában egyértelműen jelzi a betegség fennállását, míg a betegek kb. 10-15%-ában a festődés kevésbé intenzív (és a heterozigotákban észlelhetőhöz hasonló) mintát mutat, ezt „variáns” biokémiai formának hívják, és bizonyos speciális mutációk jelenlétekor észlelhető (Vanier és Patterson, 2012; Patterson et al., 2012). A diagnózis másik alappillére (amely azonban még nem képes helyettesíteni a fentebb tárgyalt filipin festési módszert a diagnózis felállításban) a genetikai vizsgálat, mely a két, a betegséget felelő gén molekuláris analízisét jelenti. Bizonyos technikai okokból az esetek 10-15%-ban a genetikai vizsgálat eredménye nem perdöntő (Vanier és Patterson, 2012; Patterson et al., 2012).

Más szövettani vizsgálatok is hasznosak lehetnek a diagnózis felállításában: ezek közül a máj- vagy bőrbioptziával nyert szövetminta gyakorlott neuropatológus által végzett elektronmikroszkópos vizsgálatának pozitív eredménye (karakterisztikus polimorf citoplazmatikus testek jelenléte) komolyan alátámaszthatja a diagnózist, míg mások – pl. a csontvelőkenet filipin festése – kevésbé érzékenyek (Vanier és Patterson, 2012; Patterson et al., 2012). Egyes kiegészítő labor vizsgálatok mint a plazma egyes oxisztatoljainak (7-OH koleszterin; triol) szintjének mérése – a mai, előzetes ismereteink szerint – specifikusak és szenzitívek (így amennyiben további vizsgálatok ezt alátámasztják, ez a vizsgálat egy gyors és megbízható módja lehet majd a diagnózisnak), mások – mint például a plazma kitotriozidáz szint mérése – szenzitivitása és specifitása alacsony (Patterson et al., 2012; Vanier és Patterson, 2012).

Az NPD-C szűrését (hatékonyabb felismerését a klinikai gyakorlatban) különböző nem laboratóriumi módszerek is segíthetik (Patterson et al., 2012). Ennek egy jó példája az NP-C suspicion index (melynek magyar verziója is elérhető), egy pontozóskála, melynek célja – a fennálló tünetek és a betegség családi anamnézisének figyelembevételével – megkönnyíteni annak eldöntését, hogy az adott betegnél milyen valószínűséggel merül fel, hogy a tüneteinek hátterében NPD-C áll. Az elért pontszámnak megfelelően ajánlott a beteg 1) azonnali laboratóriumi kivizsgálása

NPD-C irányában (70 pont és felett); 2) rendszeres kontrollja, illetve konzultáció NPD-C centrummal (40-69 pont) (39 és az alatti pontszámok esetén az NPD-C fennállásának esélye csekély) (Wijburg et al., 2012; Patterson et al., 2012). A skálával kapcsolatos kritikák is napvilágot láttak már, melyek szerint ez az eszköz nem igazán érzékeny a korai stádiumban lévő betegek kiszűrésére (Stampfer et al., 2013).

### A C TÍPUSÚ NPD-BEN JELENTKEZŐ NEUROPSZICHIÁTRIAI TÜNETEK TERÁPIÁJA

A betegség neuropszichiátriai megnyilvánulásainak *tüneti* terápiája általában nem tér el a mindennapos gyakorlattól. Így pszichózis esetén antipszichotikumok adandóak, bár egyes esetekben erre a terápiára a tünetek rezisztensnek bizonyultak vagy éppen paradox rosszabbodás mutatkozott (mivel a betegségben a disztónia és a tremor előrdulása amúgy is gyakori, így lehetőség szerint atípusos szerek részesítendőek előnyben). Katatón tünetek esetén az ECT kezelés lehet sikeres. Hangulatstabilizátorként a valproátszármazékok eredményes alkalmazására vannak adatok, míg a hangulatjavítók tekintetében az SSRI-kra. A kognitív hanyatlás tekintetében nincsenek arra vonatkozó eredmények, hogy a prokognitív szerek javítanák ezeket, ugyanakkor a lentebb részletezett miglustat terápiának etekintetben is vannak pozitív hatásai. A kataplexiás tünetek kezelése tekintetében a triciklusos antidepresszánsoktól és a központi idegrendszeri stimulánsoktól (modafinil) várható pozitív hatás. Az epilepsziás rohamok típusának megfelelő antiepileptikus kezelés általában hatékony (a legsúlyosabb, végállapotú betegekben jelentkező rohamok kivételével). A disztóniás tünetekre, illetve a tremorra antikolinerg szerek adhatóak. Egyes társuló alvászavarok melatoninnal kezelhetőek. A nyelészavar monitorozása – a társuló aspiráció veszélye miatt – kiemelt fontosságú, amennyiben ez a tünet jelentkezik sürgősen megoldást kell keresni (pépes étrend, gasztrosztóma behelyezés, stb.) (Patterson et al., 2012; Vanier, 2010).

A *miglustat* (Zavesca®; Actelion Pharmaceuticals) az egyetlen jelenleg ismert (és elérhető) *oki* (*betegségspecifikus*) terápiája az NPD-C-hez társuló progresszív neurológiai tüneteknek (Patterson et al., 2013; Karimzadeh et al., in press). Az iminocukor hatóanyag gátolja glikozil-ceramid-szintáz nevű enzimet, ami ceramidból (UDP-glükóz felhasználásával) glikozilceramidot állít elő, ami számos glikoszíngolipidnek (így a gangliozidoknak) is a prekursora (Gault et al., 2010; Fuller, 2010; Nietupski

et al., 2012; Patterson et al., 2012; Proia et al., 2004). Tekintve, hogy a hatóanyag átjut a vér-agy gáton, így nemcsak a perifériás szervek NPD-C-ben felborult szfingolipid anyagcseréjének javulása várható tőle, de a KIR-é is (Nietupski et al., 2012). A betegség állapotmodelljeiben alkalmazása a neurológiai tünetek későbbi jelentkezésével, illetve hosszabb élettartammal járt együtt. A humán vizsgálatok megerősítették, hogy a miglustat a betegek nagyrésztében stabilizálja a neurológiai tünetek progresszióját, így az Európai Unióban 2009-ben NPD-C neurológiai tüneteinek kezelésére jóváhagyták a miglustat alkalmazását mind felnőttekben, mind gyermekekben (Nietupski et al., 2012; Vanier, 2010; Karimzadeh et al., in press; Patterson et al., 2012; Di Rocco et al., 2012). A miglustat mellékhatásai leginkább enyhe-közepes súlyosságú gastrointesztinális tünetek (hasmenés, flatulencia), súlyvesztés és tremor formájában jelentkezhetnek (a leggyakoribb mellékhatás – hasmenés – antipropulzív szerekkel (pl. loperamid), illetve az étkezési szokások megváltoztatásával, esetleg dóziscsökkentéssel általában jól uralható) (Patterson et al., 2012). A miglustatnak olyan gyógyszerekkel való interakciója, amelyek a hepatikus CYP rendszer szubsztrátjai nem valószínű, mivel a CYP450 enzimrendszernek nem induktora és nem gátlószere (Patterson et al., 2012; Zavesca® Prescribing information). A miglustat terápia elkezésének – ideális esetben – a neurológiai/pszichiátriai tünetek jelentkezését követő legrövidebb időn belül meg kell történnie, sőt arra vonatkozó előzetes adatok is vannak, hogy a diagnózis ismeretében a terápia elkezdése akkor is indokolt, ha a neuropszichiátriai tünetek még nem manifesztálódtak, de a jelenlegi konszenzus szerint ez nem szükséges (Patterson et al., 2013; Di Rocco et al., 2012; Patterson et al., 2012). Azokban a betegekben, akik már súlyos neurológiai tünetekkel rendelkeznek a diagnózis felállításakor a miglustat terápiától kisebb eséllyel várható szignifikáns hatás (Patterson et al., 2012; Karimzadeh et al., in press).

Számos alapkutatói eredmény sugallja, hogy a közeljövőben az NPD-C terápiás eszköztára bővíthet. Így ígéretesnek tűnnek a cyclodextrin származékok, melyek alkalmazása az NPD-C állapotmodelljeiben csökkentette a neurodegeneráció mértékét és a kóros lipidfelhalmozódást, továbbá megnyújtotta a beteg állatok élettartamát; ugyanakkor az előzetes – eset-tanulmány szintű – humán vizsgálatok eredményei még csak most kezdenek megjelenni (Patterson et al., 2012; Matsuo et al., 2013). Amennyiben az előzetes vizsgálatok eredményeit sikerül konfirmálni, szintén reményteli lehetőség lehet az NPD-C terápiájá-

ban a farmakológiai chaperonok, illetve az NSAID szerek alkalmazása (Rosenbaum és Maxfield, 2011; Loo és Clarke, 2013; Ohgane et al., 2013, Patterson et al., 2012).

## ÖSSZEFOGLALÁS

A C típusú Niemann-Pick betegség egy ritka kórkép, melynek hátterében két gén, az NPC1 és 2 mutációja, illetve azok – az intracelluláris koleszterin transzportban résztvevő – fehérjetermékeinek működés-zavara áll. A betegség fenotípusos megjelenése igen változatos, jelentős eltérések lehetnek a tünetek jelentkezésének időpontjában, a várható élettartamban, magukban a tünetekben, illetve azok súlyosságában.

Fontos hangsúlyozni, hogy a betegek egy részében (jellemzően az adolescens és felnőttkori betegségkezdetűekben) pszichiátriai tünetek is jelen vannak, sőt a betegségnek sokszor ezek az első komolyabb megnyilvánulásai (Sévin et al., 2007; Patterson et al., 2013; Vanier, 2010; Webber és Klünemann, 2011). A betegség aspecifikus neuropszichiátriai tünetei miatt gyakori, hogy a betegek pszichiátriai diagnózist és az ennek megfelelő (nem oki, hanem) tüneti terápiát kapnak, illetve, hogy a helyes diagnózis megállapítása hosszú évekig várat magára (Patterson et al., 2013; Sévin et al., 2007; Stampfer et al., 2013; Webber and Klünemann, 2011; Vanier, 2010). Így fontos, hogy a neurológusok és a pszichiáterek gondoljanak az NPD-C-re (és természetesen minden más ritka, vagy éppen kevésbé ritka, de kezelhető szisztémás betegségre), mely(ek) a legkülönbözőbb neuropszichiátriai tünetek képében jelentkezhet(nek). Ezzel javulhat a pontosan diagnosztizált – és így adekvát terápiához jutó – betegek aránya (Webber and Klünemann, 2011).

**Nyilatkozat.** Az elvégzett munkáért a szerzők anyagi támogatást kaptak az Actelion Pharmaceuticals Hungaria Kft-től. A publikáció tartalma nem szükségszerűen tükrözi a Szerkesztőbizottság álláspontját és nem jelent támogatást a márkanevek, kereskedelmi termékek vagy szervezetek nevének említése.

**Levelező szerző:** Faludi Gábor, Klinikai és Kutatási Mentálhigiéniés Osztály, Semmelweis Egyetem, Kútvölgyi Klinikai Tömb, 1125 Budapest, Kútvölgyi út 4.  
e-mail: faludi@kut.sote.hu

## IRODALOM

1. Algon, S., Yi, J., Calkins, M.E., Kohler, C., Borgmann-Winter, K.E. (2012) Evaluation and treatment of children and adolescents with psychotic symptoms. *Curr Psychiatry Rep*, 14:101-10.



2. Berlit, P. (2007) Neuropsychiatric disease in collagen vascular diseases and vasculitis. *J Neurol*, 254 Suppl 2:II87-9.
3. Bonnot, O. Differential diagnosis in psychoses: The impact of NP-C and other organic disease. <http://keyopinions.info/issues/psychiatry/increasing-awareness-of-psychiatric-illness-in-niemann-pick-type-c-2/#c582>
4. Chargaff, E. (1939) A Study Of The Spleen In A Case Of Niemann Pick Disease. *J Biol Chem*, 130: 503-511.
5. Chopra, A., Kolla, B.P., Mansukhani, M.P., Netzel, P., Frye, M.A. (2012) Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy: an update on risk factors, clinical correlates and management. *Gen Hosp Psychiatry*, 34:290-8.
6. Clarke, J.T. (2012) The Gangliosidoses. In: *Lysosomal Storage Disorders: A Practical Guide*, 1st. edition. Eds.: Mehta A; Winchester B. John Wiley & Sons. pp: 63-69.
7. Davidson, C.D., Walkley, S.U. (2010) Niemann-Pick Type C Disease — Pathophysiology and Future Perspectives for Treatment. *US Neurology*, 6: 88–94.
8. de Holanda, N.C., de Lima, D.D., Cavalcanti, T.B., Lucena, C.S., Bandeira, F. (2011) Hashimoto's encephalopathy: systematic review of the literature and an additional case. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 23:384-90.
9. Desnick, J.P., Kim, J., He, X., Wasserstein, M.P., Simonaro, C.M., Schuchman, E.H. (2010) Identification and characterization of eight novel SMPD1 mutations causing types A and B Niemann-Pick disease. *Mol Med*, 16:316-21.
10. Di Rocco, M., Dardis, A., Madeo, A., Barone, R., Fiumara, A. (2012) Early miglustat therapy in infantile Niemann-Pick disease type C. *Pediatr Neurol*, 47:40-3.
11. Freudenreich, O. (2010) Differential Diagnosis of Psychotic Symptoms: Medical "Mimics". *Psychiatric Times*, XXVII: 56–61.
12. Fuller, M. (2010) Sphingolipids: the nexus between Gaucher disease and insulin resistance. *Lipids Health Dis*, 9:113.
13. Gault, C.R., Obeid, L.M., Hannun, Y.A. (2010) An Overview of Sphingolipid Metabolism: From Synthesis to Breakdown. In: *Sphingolipids as Signaling and Regulatory Molecules*. Eds.: Chalfant C and Del Poeta M. Landes Bioscience, pp:1-23.
14. Guzman, J.A. (2012) Carbon monoxide poisoning. *Crit Care Clin*, 28:537-48.
15. Hollak, C.E., de Sonnaville, E.S., Cassiman, D., Linthorst, G.E., Groener, J.E., Morava, E., Wevers, R.A., Mannens, M., Aerts, J.M., Meersseman, W., Akkerman, E., Niezen-Koning, K.E., Mulder, M.F., Visser, G., Wijburg, F.A., Lefeber, D., Poorthuis, B.J. (2012) Acid sphingomyelinase (Asm) deficiency patients in The Netherlands and Belgium: disease spectrum and natural course in attenuated patients. *Mol Genet Metab*, 107:526-33.
16. Karimzadeh, P., Tonekaboni, S.H., Ashrafi, M.R., Shafeghati, Y., Rezayi, A., Salehpour, S., Ghofrani, M., Taghdiri, M.M., Rahmanifar, A., Zaman, T., Aryani, O., Shoar, B.N., Shiva, F., Tavasoli, A., Houshmand, M. Effects of Miglustat on Stabilization of Neurological Disorder in Niemann-Pick Disease Type C: Iranian Pediatric Case Series. *J Child Neurol*. 2012 Nov 8. [Epub ahead of print]
17. Kiss, E., Dohán, J., Németh, J., Poór, G. (2013) Behcet's disease: a rarely recognized orphan disorder. *Orv Hetil*, 154:93-101.
18. Klünemann, H.H., Santosh, P.J., Sedel, F. (2012) Treatable metabolic psychoses that go undetected: what Niemann-Pick type C can teach us. *Int J Psychiatry Clin Pract*, 16:162-9.
19. Lauterbach, M.D., Stanislawski-Zygaj, A.L., Benjamin, S. (2008) The differential diagnosis of childhood- and young adult-onset disorders that include psychosis. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 20:409-18.
20. Loo, T.W., Clarke, D.M. (2013) Niemann-Pick NPC1: Sterols to the Rescue and Beyond. *Chem Biol*, 20:297-8.
21. Manyam, B.V. (2005) What is and what is not 'Fahr's disease'. *Parkinsonism Relat Disord*, 11:73-80.
22. Matsuo, M., Togawa, M., Hirabaru, K., Mochinaga, S., Narita, A., Adachi, M., Egashira, M., Irie, T., Ohno, K. (2013) Effects of cyclodextrin in two patients with Niemann-Pick Type C disease. *Mol Genet Metab*, 108:76-81.
23. McGovern, M.M., Aron, A., Brodie, S.E., Desnick, R.J., Wasserstein, M.P. (2006) Natural history of Type A Niemann-Pick disease: possible endpoints for therapeutic trials. *Neurology*, 66:228-32.
24. McGovern, M.M., Lippa, N., Bagiella, E., Schuchman, E.H., Desnick, R.J., Wasserstein, M.P. Morbidity and mortality in type B Niemann-Pick disease. *Genet Med*, 2013 Feb 14. [Epub ahead of print] doi: 10.1038/gim.2013.4.
25. McGovern, M.M., Wasserstein, M.P., Giugliani, R., Bembi, B., Vanier, M.T., Mengel, E., Brodie, S.E., Mendelson, D., Skloot, G., Desnick, R.J., Kuriyama, N., Cox, G.F. (2008) A prospective, cross-sectional survey study of the natural history of Niemann-Pick disease type B. *Pediatrics*, 122:e341-9.
26. Nicolas, G., Guillin, O., Borden, A., Bioux, S., Lefaucheur, R., Hannequin, D. Psychosis revealing familial idiopathic basal ganglia calcification. *Gen Hosp Psychiatry*. 2012 Oct 30. [Epub ahead of print] doi:p11: S0163-8343(12)00280-0.
27. Nietupski, J.B., Pacheco, J.J., Chuang, W.L., Maratea, K., Li, L., Foley, J., Ashe, K.M., Cooper, C.G., Aerts, J.M., Copeland, D.P., Scheule, R.K., Cheng, S.H., Marshall, J. (2012) Iminosugar-based inhibitors of glucosylceramide synthase prolong survival but paradoxically increase brain glucosylceramide levels in Niemann-Pick C mice. *Mol Genet Metab*, 105:621-8.
28. Ohgane, K., Karaki, F., Dodo, K., Hashimoto, Y. (2013) Discovery of Oxysterol-Derived Pharmacological Chaperones for NPC1: Implication for the Existence of Second Sterol-Binding Site. *Chem Biol*, 20:391-402.
29. Patterson, M.C., Hendriksz, C.J., Walterfang, M., Sedel, F., Vanier, M.T., Wijburg, F., NP-C Guidelines Working Group. (2012) Recommendations for the diagnosis and management of Niemann-Pick disease type C: an update. *Mol Genet Metab*, 106:330-44.
30. Patterson, M.C., Mengel, E., Wijburg, F.A., Muller, A., Schwierin, B., Drevon, H., Vanier, M.T., Pineda, M. (2013) Disease and patient characteristics in NP-C patients: findings from an international disease registry. *Orphanet J Rare Dis*, 8:12.
31. Patterson, M.C., Vanier, M.T., Suzuki, K., Morris, J.A., Carstea, E., Neufeld, E.B., Blanchette-Mackie, J.E., Pentchev, P.G. (2001) Niemann-Pick Disease Type C: A Lipid Trafficking Disorder. In: *The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Diseases (OMMBID)*. Edited by Valle D. New York: Mc Graw Hill. <http://dx.doi.org/10.1036/ommbid.175>
32. Pereira, A.M., Tiemensma, J., Romijn, J.A. (2010) Neuropsychiatric disorders in Cushing's syndrome. *Neuroendocrinology*, 92 Suppl 1:65-70.
33. Proia, R.L. (2004) Gangliosides help stabilize the brain. *Nat Genet*, 36:1147-8.
34. Rogers, B.S., Lippa, C.F. (2012) A clinical approach to early-onset inheritable dementia. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*, 27:154-61.
35. Rosenbaum, A.I., Maxfield, F.R. (2011) Niemann-Pick type C disease: molecular mechanisms and potential therapeutic approaches. *J Neurochem*, 116:789-95.
36. Rosenbloom, M.H., Atri, A. (2011) The evaluation of rapidly progressive dementia. *Neurologist*, 17:67-74.
37. Salsano, E., Umeh, C., Rufa, A., Pareyson, D., Zee, D.S. (2012) Vertical supranuclear gaze palsy in Niemann-Pick type C disease. *Neurol Sci*, 33:1225-32.
38. Sedel, F., Baumann, N., Turpin, J.C., Lyon-Caen, O., Saudubray,



- J.M., Cohen, D. (2007) Psychiatric manifestations revealing in-born errors of metabolism in adolescents and adults. *J Inherit Metab Dis*, 30:631-41.
39. Serrano, M., Martins, C., Pérez-Dueñas, B., Gómez-López, L., Murgui, E., Fons, C., García-Cazorla, A., Artuch, R., Jara, F., Arranz, J.A., Häberle, J., Briones, P., Campistol, J., Pineda, M., Vilaseca, M.A. (2010) Neuropsychiatric manifestations in late-onset urea cycle disorder patients. *J Child Neurol*, 25:352-8.
  40. Sévin, M., Lesca, G., Baumann, N., Millat, G., Lyon-Caen, O., Vanier, M.T., Sedel, F. (2007) The adult form of Niemann-Pick disease type C. *Brain*, 130(Pt 1):120-33.
  41. Stampfer, M., Theiss, S., Amraoui, Y., Jiang, X., Keller, S., Ory, D.S., Mengel, E., Fischer, C., Runz, H. (2013) Niemann-pick disease type C clinical database: cognitive and coordination deficits are early disease indicators. *Orphanet J Rare Dis*, 8(1):35. [Epub ahead of print]
  42. Tang, Y., Li, H., Liu, J.P. (2010) Niemann-Pick Disease Type C: from molecule to clinic. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 37:132-40.
  43. Teeple, R.C., Caplan, J.P., Stern, T.A. (2009) Visual hallucinations: differential diagnosis and treatment. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*, 11:26-32.
  44. Vanier, M.T. (2010) Niemann-Pick disease type C. *Orphanet J Rare Dis*, 5:16.
  45. Vanier, M.T., Garbern, J. Niemann-Pick disease type C. <http://www.medlink.com/medlinkcontent.asp> (accessed March 24, 2013).
  46. Vanier, M.T., Patterson, M.C. (2012) Niemann-Pick disease type C. In.: *Lysosomal Storage Disorders: A Practical Guide*, 1st. edition. Eds.: Mehta A; Winchester B. John Wiley & Sons. pp: 87-93.
  47. Vanier, M.T., Schiffmann, R. Niemann-Pick disease types A and B. <http://www.medlink.com/medlinkcontent.asp> (accessed March 24, 2013).
  48. Vedeler, C.A., Storstein, A. (2009) Autoimmune limbic encephalitis. *Acta Neurol Scand Suppl*. 189:63-7.
  49. Walterfang, M., Fietz, M., Fahey, M., Sullivan, D., Leane, P., Lubman, D.I., Velakoulis, D. (2006) The neuropsychiatry of Niemann-Pick type C disease in adulthood. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 18:158-70.
  50. Wasserstein, M.P., Desnick, R.J., Schuchman, E.H. (2012) Types A and B Niemann-Pick Disease. In.: *Lysosomal Storage Disorders: A Practical Guide*, 1st. edition. Eds.: Mehta A; Winchester B. John Wiley & Sons. pp: 80-86.
  51. Wasserstein, M., Godbold, J., McGovern, M.M. (2013) Skeletal manifestations in pediatric and adult patients with Niemann Pick disease type B. *J Inherit Metab Dis*, 36:123-7.
  52. Webber, D., Klünemann, H.H. (2011) Psychiatric Manifestations of Niemann-Pick Disease. *European Psychiatric Review*, 4:25-31.
  53. Wijburg, F.A., Sedel, F., Pineda, M., Hendriksz, C.J., Fahey, M., Walterfang, M., Patterson, M.C., Wraith, J.E., Kolb, S.A. (2012) Development of a suspicion index to aid diagnosis of Niemann-Pick disease type C. *Neurology*, 78:1560-7.
  54. Zavesca®. Prescribing Information. [http://www.zavesca.com/pdf/Zavesca\\_miglustat\\_Prescribing\\_Information.pdf](http://www.zavesca.com/pdf/Zavesca_miglustat_Prescribing_Information.pdf) (letöltve 2013. 04. 22-én).

## Adult psychiatric aspects of Niemann-Pick Disease

Niemann-Pick disease (NPD) is a group of distinct rare disorders (i.e. NPD-A; NPD-B; NPD-C) – with autosomal recessive inheritance pattern - within the class of the inborn disorders of the sphingolipid metabolism (called sphingolipidoses). Since patients with NPD-A do not survive into adulthood and most patients with NPD-B are free from neuropsychiatric symptoms we discuss only briefly type-A and -B NPD and mainly restrict our review discussing the neuropsychiatric symptoms along with the pathomechanism and the treatment of NPD-C. NPD-C is clinically heterogeneous, with notable variations in age at onset, course and symptoms. Along with systemic signs, neurologic and psychiatric symptoms are quite frequent in NPD-C and in its adult form sometimes psychiatric symptoms are the first ones appearing. Unfortunately, the majority of clinicians (including adult psychiatrists and neurologists) are not aware of the symptom group characteristic to NPD-C so patients with this disorder are frequently misdiagnosed in the clinical practice. Since neuropsychiatric manifestations of NPD-C may be treated with a substrate reduction agent (miglustat) with greater awareness of the identification of neuropsychiatric symptoms in due course is the prerequisite of proper and early diagnosis and treatment.

**Keywords:** Niemann-Pick disease type C, psychiatric symptoms, treatment, miglustat