



Болезнь Ниманна- Пика

Екимова Виктория 608 группа

Сфинголипидо

группа лизосомных болезней накопления, связанных с нарушением метаболизма сфинголипидов, относится

к классу болезней накопления липидов (липидозов)

сфингомиелин
оз
болезнь

Ниманна-Пика

ганглиозидозы

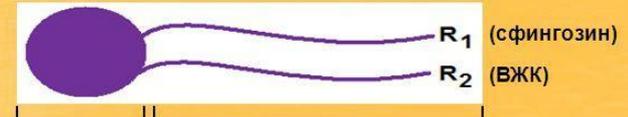
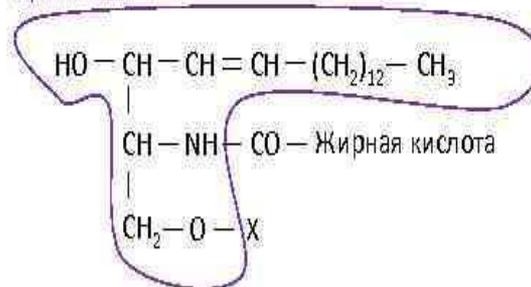
церебозидозы

Сфинголипид = Сфингозин + 1 ЖК + Полярная «головка»

(или его производное)

=гидрофильная

Сфингозин



Гидрофильная
головка

Гидрофобные хвосты



Сфингомиелины



Это наиболее распространенные сфинголипиды. В основном они находятся в мембранах животных и растительных клеток. Особенно богата ими нервная ткань. Сфингомиелины обнаружены также в ткани почек, печени и других органов.

Основные категории

Болезнь НП

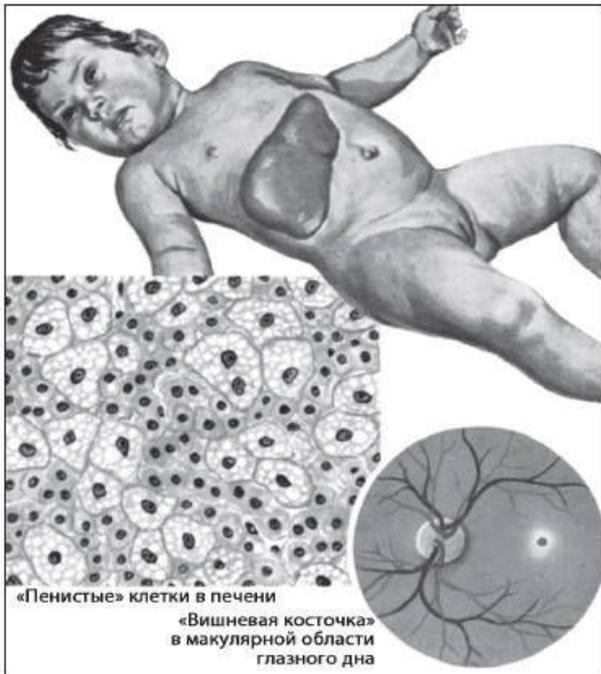
это аллельные нарушения, вызванные мутациями в гене сфингомиелинфосфодиэстеразы-1 (SMPD1) и характеризующиеся первичным дефицитом активности **кислой сфингомиелиназы**.

Болезнь НП типа С

уникальная нозологическая форма, т.к. в отличие от других заболеваний этой группы, в которых есть дефект фермента, при НПС происходит нарушение в структуре белков, находящихся на эндосомах и участвующих в сортировке молекул ХС внутри клетки.

вызывается мутациями генов **NPC1** и **NPC2**, которые приводят к нарушению клеточной обработки и транспорта липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), нарушение обмена гликофинголипидов и эстерификации ХС

Болезнь Ниманна- Пика типа А



«Пенистые» клетки в печени
«Вишневая косточка»
в макулярной области
глазного дна

Основные симптомы болезни Нимана —
Пика (по F. Netter, 2001)

1:100 у ашкеназских
евреев (выходцев из
Центральной и
Восточной Европы)

Самый тяжелый тип

- Н неонатальное и раннее развитие
- может быть затяжное течение *желтухи*
- возникают трудности с кормлением – отказ от пищи, гипотрофия, снижение аппетита, вздутия и боли в животе
- первые признак примерно в 6 месяцев – гепатоспленомегалия и умеренное увеличение л/у
- внешний вид: большой выступающий живот и тонкие конечности
- ПМР - сначала задержка, затем утрата моторных навыков
- гипотония и отсутствие рефлексов
- прогрессирующие двигательные нарушения, достигающие до спастического паралича, отставание в психическом развитии, препятствующее адекватной коммуникации с окружающим миром (к 19 мес исчезает социальная улыбка)
- *сфингомиелин* накапливается в легочных МФ: интерстициальные з-я, ДН, частые респираторные инфекции + кожа приобретает коричнево-желтую окраску (могут быть небольшие/нодулярные ксантомы)
- раннее снижение слуха
- смерть от ДН в возрасте 2-3 лет

Диагностика:

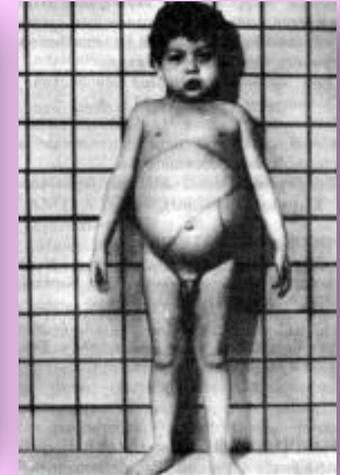
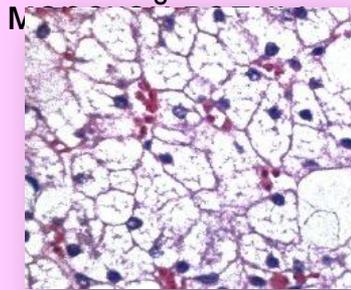
a:

1. Лабораторные:

- ↓ ЛПВП, гипертриглицеридемия
- ↑ ЛПНП, ↑ АЛТ, АСТ
- анемия, тц-пения

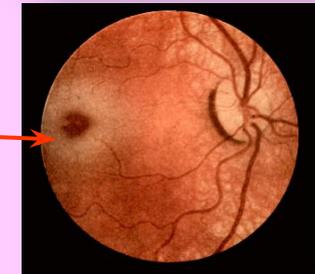
2. Специфическое исследование:

наличие **пенистых клеток** в лейкоцитах и биоптатах КМ + при специальной окраске цитоплазма гистиоцитов приобретает цвет



Глазное дно:

СИМПТОМ
«вишневой
косточки»



3. Инструментальная:

МРТ: снижение общей массы мозга, атрофия белого вещества больших полушарий, умеренная вентрикуломегалия, признаки демиелинизации в затылочных долях ЭМГ-снижение скорости проведения импульса по периферическим нервам

РГ: сетчатой перестройки легочного рисунка и/или очаговые тени низкой интенсивности признаки остеопороза и остеомалации

3. Снижение активности сфингомиелиназы в лейкоцитах крови и культуре фибробластов к

4. Молекулярно-генетическое исследование

5. Пренатальная диагностика - определения активности кислой сфингомиелиназы в культуре амниоцитов, а также в ворсинках хориона + анализ ДНК в фетальных клетках

Лечение и

прогноз при БНП типа А **неблагоприятный**. Летальный исход наступает в возрасте трех-четырех лет, нередко – на первом году **ЖИЗНИ**



Внешний вид пациента с болезнью Ниманна–Пика тип А (пунктиром показаны размеры печени)

Специфическая терапия БНП типа А пока **не разработана**, проводится только симптоматическая. Трансплантация костного мозга, как и ортотопическая трансплантация печени, при этом типе **неэффективна**.

Может отмечаться эффект от физиотерапии, необходима оценка питания и, возможно, применение зондового кормления.

Седативные средства могут быть полезны при нарушении сна и раздражительности.

Болезнь Ниманна-Пика типа В

- висцеральная форма *без вовлечения НС*
- клинические проявления развиваются **позже**, чем тип А
- в возрасте 2-6 лет появляется **спленомегалия**, затем позже присоединяется поражение печени (+кровоточивость) и легких, лимфаденопатия
- задержка физического и психомоторного развития
- боли в животе, нарушение стула, тошнота
- снижение легочной диффузии, обусловленное у ряда пациентов альвеолярной инфильтрацией, становится очевидным в старшем детском возрасте или по достижении совершеннолетия. У некоторых пациентов к 15–20 годам возникают серьезные проблемы с дыханием (*низкий уровень PO_2 , диспноэ при нагрузке, бронхопневмонии, формирование легочного сердца*)
- большинство пациентов с **не имеют** неврологических отклонений. Однако у тех, кто выжил в раннем детстве, могут наблюдаться увеличение скорости нервной проводимости, нистагм, экстрапирамидные нарушения, периферическую невропатию



"У него с рождения был немного выпуклый животик, но, сколько бы я не показывал мальчика врачам общей практики, они всегда говорили, что в этом нет ничего страшного, - рассказывает Мохаммед Асиф. - С годами живот отекал все сильнее, и сын стал казаться беременным. Когда он начал учиться в школе, я твердо решил, что добьюсь от врачей ответа, потому что живот Адама стал уже просто огромным. Теперь мы понимаем, что это вызывается раздувшейся печенью и селезенкой"

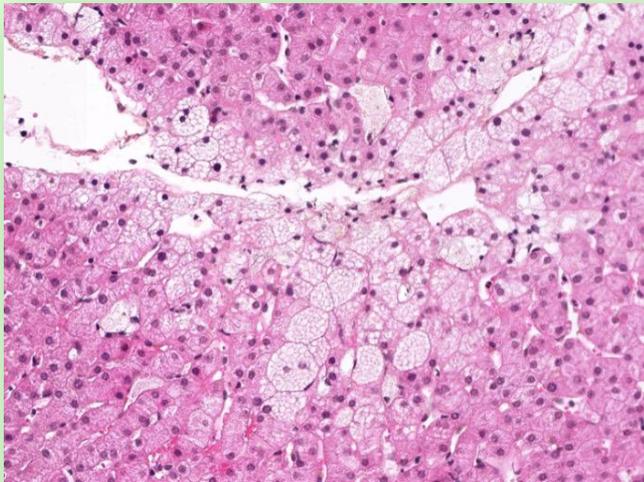
Диагностика

1. Лабораторные:

дисфункция печени ↓ ЛПВП, гипертриглицеридемия ↑, ЛПНП, анемия, тромбоцитопения, нарушение синтеза свертывающих факторов в печени

2. Специфическое исследование:

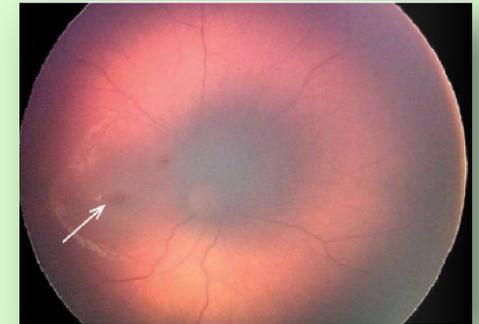
наличие **пенистых клеток** в лейкоцитах и биоптатах КМ + при специальной окраске цитоплазма гистиоцитов приобретает цвет морской волны



Глазное дно:

СИМПТОМ

«*вишневой косточки*»



3. Инструментальная:

MPT: могут быть признаки легкой атрофии мозжечка и супратенториальной атрофии

RG: множественные очаги инфильтрации.

3. Снижение активности **сфингомиелиназы** в лейкоцитах крови и культуре фибробластов

4. Молекулярно-генетическое исследование

5. Пренатальная диагностика - определения активности кислой сфингомиелиназы в культуре амниоцитов, а также в ворсинках хориона + анализ ДНК в фетальных клетках

Лечение и

Более благоприятный прогноз. Дети доживают до взрослого возраста, сохранный интеллект, меньшей степень гепатоспленомегалии.

1. Специфическая терапия пока **не разработана**
2. Симптоматическая:
 - снижение уровня ХС до нормальных значений (статины)
 - в ряде случаев пациентам требуется трансплантация костного мозга
 - кислород по показаниям
 - переливание крови по показаниям
 - пациентам со спленомегалией рекомендуется избегать контактных видов спорта

3. Диспансерное наблюдение:

каждые 6–12 месяцев оценка ФР, питания, контроль кровотечений, одышки, ДН, абдоминального синдрома и неврологической функция +

- количество тромбоцитов
- ферменты печени
- профиль липидов натоцк
- функциональные тесты легких, Rg ОГК, денситометрия ОГК

Болезнь Ниманна-Пика

- полиморфизм клиники
- сочетание системных и неврологических признаков, которые возникают в любом возрасте и прогрессируют различными темпами
- **диагностика затруднена:** обычно выражается одним/несколькими неврологическими симптомами в детском возрасте, у пациентов с очень ранним началом – изолированные висцеральные проявления, кроме того первые признаки могут развиваться в подростковом или **взрослом возрасте**



Болезнь Ниманна-Пика тип С

Неонатальная форма

- дебют с внутриутробной водянки плода (всегда сопровождается асцитом)
- в первые дни или недели жизни симптомы холестатической желтухи, которые в 50% случаев сочетаются с прогрессирующей **гепатоспленомегалией**
- основными неврологическими симптомами в данном возрастном периоде являются мышечная гипотония и задержка



Младенческая ранняя до 2 лет:

- неврологические нарушения: мышечная гипотония, задержка ПМР, мозжечковые расстройства
- гепатоспленомегалия
- дети самостоятельно не ходят
- интеллектуальное развитие обычно не страдает



Болезнь Ниманна-Пика тип С



Младенческая форма

- **вертикальный супрануклеарный (надъядерный) офтальмопарез: на первых этапах болезни длительное время остается незамеченным**
- мышечная гипотония
- утрата ПМ навыков, ухудшается походка
- **мозжечковые расстройства (атаксия: шаткость походки, дизартрия, дисфагия)**
- судороги
- снижение когнитивной функции
- гепатоспленомегалия

60-70%

Юношеская 6-15 лет:

- **снижение школьной успеваемости, неусидчивость, гиперактивность, ухудшение почерка, снижение памяти и концентрации внимания**
- может дебютировать с психических р-в (шизофрения, депрессия)
- вертикальный надъядерный паралич зрения
- **Геластическая каталепсия: кратковременная потеря мышечного тонуса и падение на фоне сохраненного сознания (чаще при смехе)**
- утрата ранее приобретенных ПМ навыков
- мозжечковые расстройства (атаксия, дизартрия, дисфагия)
- экстрапирамидные расстройства (гиперкинезы)
- эпилептические приступы
- на поздних стадиях присоединение пирамидных расстройств (бульбарный/псевдобульбарный синдром, оживление сужденных рефлексов)

Подростковая и взрослая форма:

- медленное прогрессирование
- мозжечковые расстройства
- **мышечная дистония**: непроизвольные мышечные сокращения, в результате поражения базальных ганглиев, в меньшей степени мозжечка
- интеллектуальные расстройства
- **психические расстройства**: острые психозы в виде зрительных и слуховых галлюцинаций, навязчивых мыслей и действий, которые имеют прогрессирующее и рецидивирующее течение. Нередко таким пациентам устанавливают диагнозы: «Биполярные расстройства», «Обсессивно-компульсивный психоз», «Преходящие зрительные галлюцинации»



Системные симптомы

Неонатальный холестаз

Многоводие, желтуха новорожденных

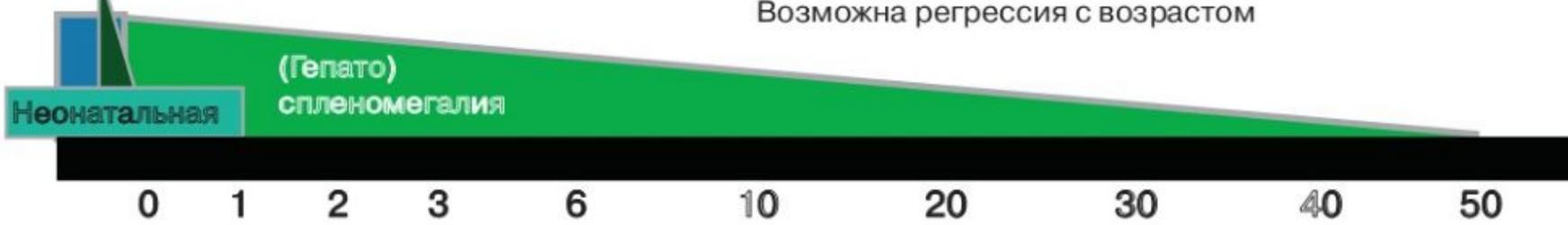
(Гепато) спленомегалия

Может отсутствовать в ~ 15% случаев

Возраст появления варьирует

Часто предшествует неврологическим симптомам

Возможна регрессия с возрастом

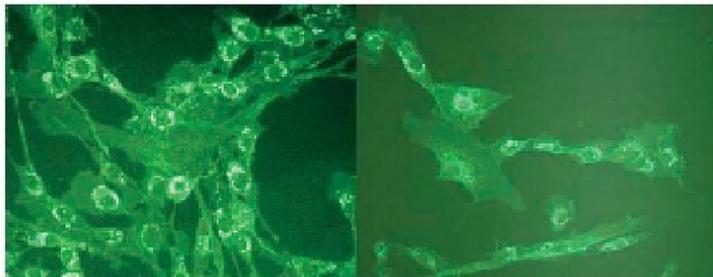
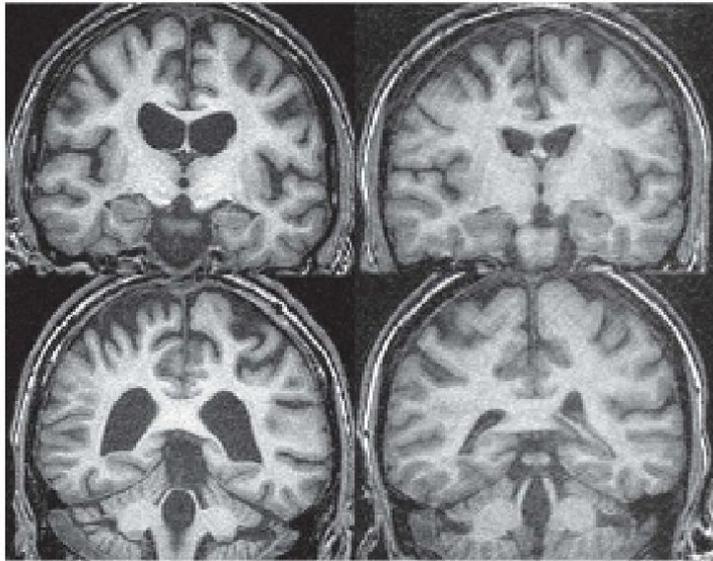


← Вертикальный надъядерный офтальмопарез →

Неврологические симптомы

Диагностика:

1. Пренатальная диагностика: мутантные гены в пуповинной крови плода.
2. МРТ головного мозга: уменьшение серого вещества с участием таламуса, гиппокампа, полосатого тела, мозжечка и коры островка, а также уменьшение белого вещества с участием мозолистого тела и снижение фракционной анизотропии трактов белого вещества
3. Гистопатологический анализ аспирата костного мозга, исследование биоптата печени и кожи, флуоресцентную и электронную микроскопию, а также исследование эстерификации холестерина.
4. В последнее время все чаще для скрининга используется **тест на определение оксистерола в плазме крови**. Данный метаболит является продуктом окисления холестерина и специфичным маркером БНП типа С. Как указывают К. McKay Bounford и P. Gissen (2014), новые методы диагностики с использованием масс-спектропии для определения продуктов метаболизма холестерина в ближайшем будущем станут рутинными тестами при БНП типа С
5. при БНП типа С диагноз подтверждается в случае выявления характерной мутации или специфического окрашивания культуры фибробластов. В биоптатах различных локусов (печень, селезенка, костный мозг, почки, лимфатические узлы, легкие, гладкая мускулатура, миндалины) обнаруживаются пенистые клетки с липидными ШИК-положительными включениями. Электронная микроскопия позволяет выявить в нейронах концентрические пластинчатые тела, данные визуализации (МРТ головного



Изменения при магнитно-резонансной томографии и филиппиновом тесте у двух пациентов с болезнью Ниманша–Пика тип С. *Верхний ряд* — МРТ пациентов на уровне гиппокампа, *средний ряд* — на уровне задней ямки, *нижний ряд* — тест с окрашиванием филиппином в культуре фибробластов (JIMD Short Report #180 (2009) Online DOI 10.1007/s10545-009-1173-1 Gender dimorphism in siblings with schizophrenia-like psychosis due to Niemann-Pick disease type C. M. Walterfang, M. Fietz, L. Abel, E. Bowman, R. Mocellin, D. Velakoulis)

6. **Нагрузочный тест с филипином:** при окрашивании культуры клеток фибробластов наблюдаются интенсивные флюоресцирующие области, сконцентрированные вокруг ядра клетки, которые соответствуют накоплению неэтерифицированного холестерина. Это исследование проводится только в небольшом числе зарубежных лабораторий

7. Дополнительными биохимическими маркерами могут быть: снижение активности сфингомиелиназы в лейкоцитах крови (20–30% от нормы), повышение активности маркерного фермента лизосом — хитотриозидазы в плазме крови

8. Неврологический и офтальмологический осмотр: важно проверять не только слежение за молоточком, но и самопроизвольные движения глаз: перемещение взгляда между двумя зафиксированными предметами в горизонтальной и в вертикальной плоскости

9. Молекулярно-генетическое исследование

Индекс вероятности НП-С	Висцеральные	Неврологические	Психиатрические
Очень высокий 40 баллов/пункт		<ul style="list-style-type: none"> Вертикальный надъядерный паралич зрения Геластическая катаплексия 	
Высокий 20 баллов/пункт	<ul style="list-style-type: none"> Затяжная желтуха новорожденных Изолированная необъяснимая спленомегалия (в анамнезе ≠ в настоящее время) с или без гепатомегалии 		<ul style="list-style-type: none"> Снижение когнитивных функций или ранняя деменция
Средний 10 баллов/пункт		<ul style="list-style-type: none"> Атаксия, неуклюжесть или частые падения Дизартрия и/или дисфагия Дистония 	<ul style="list-style-type: none"> Симптомы психоза
Низкий 5 баллов/пункт		<ul style="list-style-type: none"> Приобретенная и прогрессирующая мышечная спастичность 	<ul style="list-style-type: none"> Резистентность к терапии психиатрических симптомов Другие психиатрические симптомы
Дополнительно 1 балл/пункт	<ul style="list-style-type: none"> Водянка плода Сибсы с водянкой плода 	<ul style="list-style-type: none"> Гипотония Задержка моторного развития Судороги (парциальные или генерализованные) Миоклонус 	<ul style="list-style-type: none"> Деструктивное или агрессивное поведение в детском и подростковом возрасте
Баллы по категориям			
Комбинация категорий 40 баллов/висц&псих 40 баллов/висц&невр 20 баллов/невр&псих	Висцеральные и психиатрические		
	Висцеральные и неврологические		Неврологические и психиатрические
Семейный риск 40 баллов/1 степени 10 баллов/2 степени	1 степени: родители или сибсы с НП-С 2 степени: двоюродные братья/сестры с НП-С		
	Прогностический балл		
БАЛЛЫ < 40	низкая вероятность НП-С		
БАЛЛЫ 40-69	необходимо дальнейшее обследование, свяжитесь с НП-С центром для обсуждения		
БАЛЛЫ ≥ 70	необходимо направить пациента в НП-С центр для немедленного тестирования на НП-С		

1. Wilburg FA et al. Suspicion index to aid diagnosis of NPC diseases, an autosomal recessive neurodegenerative disorder.

***Индекс не достоверен у детей до 4 лет**

Прогноз. Без специфической терапии прогноз неблагоприятный. Все пациенты с болезнью НП-С умирают преждевременно, хотя степень прогрессирования заболевания и средняя продолжительность жизни значительно различаются. Большинство пациентов умирает в возрасте между 10 и 25 годами. Как правило, у пациентов с ранним началом неврологических проявлений заболевание прогрессирует быстрее, и смерть наступает раньше.

Лечение

- 1) **Патогенетическая терапия - Миглу :z:zт.** Ингибирует гликозилцецерамидсинтазу (фермент, катализирующий первую стадию синтеза гликофинголипидов) и препятствует их накоплению. + проникает через ГЭБ (с 4 лет): было показано, что он уменьшает накопление ГСЛ в ГМ, замедляет развитие неврологической симптоматики, способствует увеличению продолжительности жизни больных при доклинических исследованиях.
- 2) *Симптоматическое лечение:* трициклические антидепрессанты, противосудорожные средства, антихолинергические препараты, мелатонина
- 3) Решение поведенческих проблем – психотерапия и консультация психолога/психиатра
- 4) При нарастании дисфагии у пациентов с болезнью НП-С нарушается питание: необходимо контролировать способность больных глотать пищу, учитывая риск развития аспирации.
- 5) С целью коррекции гиперсаливации применяется атропин внутрь в небольших дозах или субмандибулярные инъекции ботулинического токсина.
- 6) Применение антибиотиков по показаниям

Генетика и клинические особенности болезни Ниманна-Пика

Тип	OMIM	Ген (хромосома); все аутосомно-рецессивные	Клинические особенности
Болезнь Ниманна-Пика тип А	257200	SMPD1 (11p15.4-p15.1)	Начало в первые месяцы жизни; гепатоспленомегалия, интерстициальное заболевание легких, трудности с кормлением, утрата ранних двигательных навыков, быстро прогрессирующая потеря неврологической функции, периферическая невропатия, вишнево-красное пятно желтого пятна.
			Смерть, обычно от дыхательной недостаточности, наступает в возрасте двух или трех лет.
			Диагноз подтверждается, когда остаточная активность кислой сфингомиелиназы составляет <10 процентов от контроля.
Болезнь Ниманна-Пика тип В	607616	SMPD1 (11p15.4-p15.1)	Начало в младенчестве или детстве; гепатоспленомегалия, тромбоцитопения, низкий рост с задержкой созревания скелета, интерстициальное заболевание легких, гиперлипидемия, глазные аномалии. Неврологические нарушения (признаки мозжечка, нистагм, экстрапирамидное поражение, умственная отсталость, психические расстройства и периферическая невропатия) встречаются примерно в 30%.
			Обычно менее тяжелый, чем NPD-A, при этом большинство больных доживают до взрослого возраста.
			Диагноз подтверждается, когда остаточная активность кислой сфингомиелиназы составляет <10 процентов от контроля.
Болезнь Ниманна-Пика тип С	257220 607625	NPC1 (18q11-q12) NPC2 (14q24.3)	Широкий фенотипический спектр. Начало варьируется от внутриутробного до младенчества, детства или зрелости.
			<ul style="list-style-type: none"> • Дородовые случаи с асцитом плода. • Неонатальное начало происходит при тяжелом заболевании печени и / или дыхательной недостаточности; у других новорожденных наблюдается гипотония и задержка развития с незначительным поражением печени и легких или без него. • Большинство случаев заболевания начинаются в среднем или позднем детстве после нормального раннего развития. Неврологические проявления включают поражение мозжечка (неуклюжесть, проблемы с походкой, возможная явная атаксия), вертикальная надъядерная офтальмоплегия и медленно прогрессирующее когнитивное ухудшение. Часто встречаются дистония, дизартрия, дисфагия и судороги. Смерть обычно наступает от аспирационной пневмонии во втором или третьем десятилетии жизни. • Начало у взрослых обычно аналогично случаям в подростковом / детском возрасте, но с более медленным прогрессированием. Взрослые пациенты также могут проявляться когнитивной дисфункцией или психическими расстройствами.
			Диагноз подтвержден нарушением этерификации холестерина ЛПНП и положительным окрашиванием на филиппины в культивируемых фибробластах кожи.

Рекомендации по диете

Больным обязательно назначают диету с ограничением употребления определенных продуктов, таких как: черный хлеб, кукуруза, соки, картофель.

Исключить:

- * молочные продукты
- * белый хлеб
- * капуста
- * рис
- * сладости
- * газированные напитки
- * варенье
- * бобовые
- * огурцы

Без ограничений можно съесть гречку, все виды мяса, яйца, море продукты, овощи и несладкие фрукты. Из сладких продуктов допускают мед, травяные чаи, глюкозу, фруктозу.

Полностью излечить заболевание врачам пока не удается, но правильно подобранная терапия может существенно снизить тяжесть симптомов и улучшить качество жизни больного.