БОЛЕСТ НА NIEMANN-PICK

Кр Коев

Катедра по спешна медицина, Медицински университет – София

THE NIEMANN-PICK DISEASE

Kr. Koev

Department of Emergency Medicine, Medical University – Sofia

Резюме. *Обзорът разглежда рядко генетично заболяване с прогресиращ характер – болест на Niemann-Pick (NPC). Характерно за него е липсата на ензима киселинна сфингомиелиназа (ASM), разграждащ сфингомиелина, поради което абнормно се натрупват липиди в клетките на различни телесни тъкани. Лицата с NPC имат мутации в един от двата гена, NPC1 или NPC2. Тип А на болестта протича тежко и е с лоша прогноза и висок леталитет. Очна аномалия, наречена черешово червено петно, се среща при засегнатите от тип А на болестта на Niemann-Pick. При засегнатите от тип В често се наблюдават: хепатоспленомегалия, повтарящи се белодробни инфекции и тромбоцитопения, а при около 1/3 – и очни аномалии (черешово червени петна) или неврологични увреждания. Лечението е насочено към специфичните симптоми при всеки отделен индивид. Трудностите при преглъщане трябва редовно да се наблюдават и да се оценява рискът от аспирация.*

Ключови думи: *черешово червено петно, хепатоспленомегалия, вертикална очна парализа, киселинна сфингомиелиназа, глухота*

Адрес за кореспонденция: *Доц. д-р Красимир Коев, дм, Катедра по спешна медицина, Медицински университет – София, тел.: 0896291020, e-mail: k00007@abv.bg*

Abstract. *The review describes the rare genetic disease of progressive nature – Niemann-Pick disease (NPC). Typical of this disease is the lack of the enzyme named acid sphingomyelinase (ASM), which degrades sphingomyelin, and because of that the lipids are accumulated abnormally in the cells of different body tissues. The individuals with NPCs have mutations in one of the two genes – NPC1 or NPC2. Type A of the disease is severe and with poor prognosis and high lethality. An ocular anomaly called a cherry-red spot occurs in peoples affected by the type A of Niemann-Pick disease. Typically, lung infections and thrombocytopenia are observed in patients with the type B of NPC, and about 1/3 – ocular anomalies (cherry-red spots) or neurological lesions. Treatment is targeted at specific symptoms in each individual. Swallowing difficulties should be regularly monitored and the risk of aspiration should be assessed.*

Key words: *hepato-/splenomegaly, vertical supranuclear gaze palsy, cherry-red spot, acidic sphingomyelinase, deafness*

Address for correspondence: *Assoc. Prof. Krasimir Koev, MD, PhD, Department of Emergency Medicine, Medical University – Sofia, tel.: 00359 896291020, e-mail: k00007@abv.bg*

ВЪВЕДЕНИЕ

Болестта на Niemann-Pick [1] е рядко прогресивно генетично заболяване, при което в клетките на тялото липсва ензимът киселинна сфингомиелиназа (ASM). Това вещество подпомага разграждането (метаболизирането) на мастно вещество, наречено сфингомиелин, което се намира във всяка клетка. Когато ASM липсва или не работи правилно, сфингомиелинът се натрупва вътре в клетките, най-често в черния дроб, далака и мозъка [2, 3]. Това убива клетките и затруднява правилната работа на органите. NPC засяга еднакъв брой мъже и жени от вся-

какъв етнически произход, среща се 1 на 100 000-120 000 живи раждания.

Хората с NPC са с мутации в един от двата гена, NPC1 или NPC2. Приблизително 95% от засегнатите индивиди имат мутации в NPC1 [4], което може да доведе до производството на протеин с намалени или анормални функции или до отсъствието на протеина. В зависимост от функциите на конкретния белтък се засягат много органни системи, включително мозъкът. Изследователите [4] са установили, че NPC1 генът е разположен в дългото рамо (q) на хромозома 18 (18q11.2). NPC2 генът се намира на дългото рамо на хромозома 14 (14q24.3).

Всички видове на болестта Niemann-Pick са автозомно-рецесивни. Това означава, че и двамата родители са носители – всеки от тях носи едно копие на абнормния ген, без да има признаци на заболяването. Когато и двамата родители са носители, има 25% вероятност детето им да развие заболяването и 50% – едно дете да бъде носител. Ако индивидът е с един нормален и един мутирал ген, той ще бъде носител на болестта, но обикновено няма да прояви симптоми. Когато генът на NPC1 или NPC2 мутира, се образува недостатъчно количество на функционални протеинови продукти. Това води до абнормно натрупване на холестерол в периферните тъкани на тялото като черния дроб и далака и на холестерол и гликосфинголипиди (комплексни съединения, състоящи се от мастни вещества и въглехидрати) в мозъка. Тези натрупвания причиняват различните симптоми на NPC.

ПРИЗНАЦИ И СИМПТОМИ

Болестта на Niemann-Pick [5] е разделена на четири основни типа: тип A, тип B, тип C1 и тип C2. Някои автори описват и тип D. Тези видове са класифицирани въз основа на генетичната причина, признаците и симптомите на заболяването.

Типове A и B се обединяват под названието тип I. Видове C и D са известни също като тип II.

Всеки тип засяга различни органи, може да причини различни симптоми и да възникне в различно време през целия живот.

При тип A [1] кърмачета с болест на Niemann-Pick обикновено са с увеличен черен дроб и далак (хепатоспленомегалия) до 3-месечна възраст и не успяват да наддават на тегло и да растат нормално. След около 1-годишна възраст настъпва прогресивна загуба на умствените способности и движенията. Децата с тип A развиват също белодробно увреждане (интерстициално белодробно заболяване), което може да причини повтарящи се белодробни инфекции и евентуално да доведе до дихателна недостатъчност. Всички засегнати деца имат очна аномалия, наречена черешово червено петно.

Болестта на Niemann-Pick тип A е тежко заболяване. Обикновено води до смърт до 2 или 3 години. Децата с тип B могат да достигат до късна детска или зряла възраст. Дете, което показва признаци за тип B преди 1-годишна възраст, може да не доживее до училищна възраст. Тези, които проявяват симптоми след влизането си в училище, могат да живеят до края на юношеството. Някои може да живеят до 20-годишна възраст.

Болестта на Niemann-Pick тип B [5, 6] обикновено се появява в средата на детството. Признаците и симптомите са подобни на тип A, но не толкова тежки. Хората с болест на Niemann-Pick тип B често имат хепатоспленомегалия, повтарящи се белодробни инфекции и тромбоцитопения. Те имат също нисък ръст и забавяне на минерализирането на костта. Около една трета от засегнатите лица са с очни аномалии (черешово червени петна) или неврологични увреждания. Хората с болест на Niemann-Pick тип B обикновено преживяват до зряла възраст. Основният дефект в типове A и B включва мутации в SMPD1 гена и дефицит на ензима на сфингомиелиназа.

Болестта на Niemann-Pick A и B тип засяга 1 от 250 000 индивиди. Тип A се среща по-често сред населението с еврейски произход от ашкенази (в Източна и Централна Европа), отколкото сред останалото население. Честотата в популацията на ашкенази е приблизително 1 на 40 000 индивиди.

Признаците и симптомите на болестта на Niemann-Pick тип C1 и C2 са много сходни [2, 7, 8, 9]. Тези видове се различават само по своята генетична причина. Тип C1 и C2 на Niemann-Pick обикновено се проявява в детската възраст, въпреки че признаците и симптомите могат да се развият по всяко време. Засегнатите обикновено срещат трудност при координиране на движенията (атаксия), невъзможност за придвижване на очите вертикално (вертикална очна парализа), слаб мускулен тонус (дистония), развиват тежко чернодробно заболяване и интерстициална белодробна болест. Имат проблеми с речта и преглъщането, които се влошават с течение на времето и в крайна сметка пречат на храненето [10]. Често настъпва прогресивен спад в интелектуалната функция. Хората с тези видове могат да оцелеят до зряла възраст. Смята се, че общо тип C1 и C2 на Niemann-Pick засягат 1 от 150 000 индивиди [9]. Въпреки това тип C1 е далеч по-често срещаният тип, който представлява 95% от случаите. В Европа типът C е най-често срещан сред португалците. Болестта тип D се проявява по-често при хора с френски произход в Нова Скотия (Nova Scotia), Канада.

В перинаталния период натрупването на течност в корема на плода (фетален асцит) може да бъде налице и да продължи след раждането. Тези кърмачета често имат продължително тежко прекъсване или потискане на потока жлъчка от черния дроб (холестаза). Характеристиките на холестазата включват пожълтяване на кожата, мукозните мембрани и бялото на очите (жълтеница). Хепатомегалия или спленомегалия е налице при висок процент засегнати индивиди в тази възрастова група [11, 12]. Съдържащите липиди клетки могат да се натрупват в белите дробове, което води до белодробно заболяване. Чернодробната и белодробната болест могат да прогресират и да причинят застрашаващи живота усложнения през този период. Преживелите индивиди ще развият неврологични симптоми на по-късна възраст.

При болестта на Niemann-Picke е характерно ранното откриване на нарушението на способността да се гледа нагоре и надолу (вертикална парализа на очите, или VSGP). По-конкретно, засегнатите деца губят способността бързо да преместват очите си нагоре и надолу. За да компенсират, това те мигат с очите си, кривят главите си или правят необичайни движения.

При някои хора с NPC може да се появи загуба на слуха. Засегнатите индивиди могат да развият високочестотна сензоневронна слухова загуба. До 74% от индивидите развиват клинично значима загуба на слуха поне на едното ухо. Загубата на слуха може да бъде първият проблем, наблюдаван при възрастните [13].

Класическото представяне на NPC се проявява през средата до късното детство с несръчност или трудности при чертане и писане [14, 15]. Други неврологични аномалии могат да бъдат първите очевидни симптоми, по-специално липса на координация на мускулите. Децата с церебеларна атаксия често срещат трудности с равновесието и проблеми с ходенето (нестабилна походка). Те могат често да падат и да се смятат за тромави. Засегнатите деца изпитват прогресивна трудност при говоренето (дизартия), което води до неразвитост и в крайна сметка – до неразбираема реч. Децата могат да загубят придобитите преди това речеви умения. Затруднено преглъщане (дисфагия) също може да се развие, в резултат на което е необходима захранваща тръба, за да се поддържа адекватно хранене. Дисфагията води до проблеми при поглъщане на слюнка и други секрети, при което да се вдишват чужди материали в дихателните пътища и белите дробове (аспирационна пневмония).

Успоредно с тези прояви настъпва бавно и прогресивно увреждане на интелектуалната способност (когнитивно увреждане), което първоначално може да се обърка с умствени увреждания. Освен това могат да се развият психиатрични смущения и прогресивна загуба на памет и интелектуална способност (деменция).

Допълнителните неврологични находки [16, 17] включват увеличено слюноотделяне, епилептични припадъци и катаплексия. Катаплексията се характеризира с внезапна загуба на мускулен тонус и сила. Причинява се от силни емоции, обикновено смях, при лица с NPC. Често срещана е дистонията. Обикновено се характеризира с неволни мускулни контракции, които принуждават тялото да извършва ненормални, понякога болезнени движения и да заема неудобни пози. Някои хора могат да развият миоклоничен тремор. Също така са съобщени нарушения на съня или нередности като нарколепсия или сънна апнея.

При възрастни специфичните неврологични прояви [18] могат да варират, но могат да включват церебеларна атаксия, дизартрия, дисфагия, когнитивно увреждане и други двигателни нарушения като дистония или тремор [19]. VSGP винаги се наблюдава, има проблем при придвижване на очите нагоре и надолу (вертикална ядрена парализа на погледа), но може да бъде трудно да се оцени първоначално.

Психиатричните проблеми, описани при индивидите с начало на NPC през юношеството, включват затруднения в ученето, поведенчески проблеми, затруднения с експресивен език и нарушения на вниманието и хиперактивност [17, 18]. При някои засегнати индивиди могат да възникнат психотични или манийни епизоди.

В някои случаи по-възрастните хора може първо да бъдат неправилно диагностицирани с деменция или психиатрични заболявания като тежка депресия или шизофрения. Смъртта често се дължи на аспирационна пневмония и последваща респираторна недостатъчност или епилепсия, която не реагира на медицинска намеса.

ДИАГНОСТИЧНИ ТЕСТОВЕ

Може да се направи тест с кръв или костен мозък, за да се диагностицира типът заболяване – А и Б [5]. Тестът може да установи наличие на заболяването, но не показва носителството. ДНК тестове могат да бъдат направени за диагностициране на носители от типове А и В.

Кожната биопсия обикновено се прави, за да се диагностицират типове С и D [20, 21]. ДНК тестове също могат да се направят, за да се търсят двата гена, които причиняват този тип.

Другите тестове могат да включват:

- Аспирация на костен мозък
- Чернодробна биопсия (обикновено не е необходима)

- Изследване на очите
- Сфингомиелиназни анализи.

ЛЕЧЕНИЕ

Текущото Затрудненията при преглъщане могат, първо, да се управляват чрез омекотяване на твърдите вещества и сгъстяващите течности. Терапевт може да работи с индивида за оптимизиране на гълтателната функция. Тънка тръба се поставя в стомаха чрез малък разрез в корема, което позволява директен прием на храна или лекарства.

Пациентите с припадъци често реагират, поне частично, на антиепилептични средства. В напреднал стадий на заболяването припадъците вече не могат да се контролират с такива лекарства. Катаплексията [21] може да бъде лекувана със специфични лекарства, включително трициклични антидепресанти и стимуланти на централната нервна система като кломипрамин, протриптилин или модафинил. Лекарствата, които блокират ацетилхолина (антихолинергични средства), са ефективни при лечението на дистония и тремор. Инжекции ботулинов токсин могат да се използват за лечение на тежка дистония.

Аномалиите на съня, наблюдавани при NPC, са разнообразни [22]. Много хора страдат от лош сън. Общото време на сън и времето, прекарано в различните етапи на съня, могат да бъдат намалени. Някои хора страдат от безсъние, което може да бъде свързано с тревожност или депресия. В комбинация с уголемени аденоиди и тонзили, може да се появи нарушено дишане с дълги дихателни паузи по време на сън (обструктивна сънна апнея).

Трансплантации на костен мозък са извършени при няколко пациенти с тип B с окуражителни резултати. Изследователите продължават да проучват възможните начини на лечение, включително ензимна замяна и генна терапия.

Уместна е здравословна диета с ниско съдържание на холестерол. Изследванията обаче не показват, че тези методи спират болестта от влошаване или промяна в начина, по който клетките разграждат холестерола. Въпреки това има лекарства за контрол или облекчаване на много от симптомите.

Библиография

1. Gabandé-Rodríguez E, Boya P, Labrador V et al. High sphingomyelin levels induce lysosomal damage and autophagy dysfunction in Niemann Pick disease type A. Cell Death Differ. 2014 Jun;21(6):864-75.
2. Garver WS, Francis GA, Jelinek D et al. The National Niemann-Pick C1 disease database: report of clinical features and health problems. Am J Med Genet A. 2007 Jun 1;143A(11):1204-11.
3. Hollak CE, de Sonnaville ES, Cassiman D et al. Acid sphingomyelinase (Asm) deficiency patients in The Netherlands and Belgium: disease spectrum and natural course in attenuated patients. Mol Genet Metab. 2012 Nov;107(3):526-33.
4. McGovern MM, Aron A, Brodie SE et al. Natural history of Type A Niemann-Pick disease: possible endpoints for therapeutic trials. Neurology. 2006 Jan 24;66(2): 228-32.
5. McGovern MM, Lippa N, Bagiella E et al. Morbidity and mortality in type B Niemann-Pick disease. Genet Med. 2013 Aug;15(8):618-23.
6. Wasserstein MP, Desnick RJ, Schuchman EH et al. The natural history of type B Niemann-Pick disease: results from 10-year longitudinal study. Pediatrics. 2004 Dec;114(6):e672-7.
7. Mengel E, Klünemann HH, Lourenço CM et al. NiemannPick disease type C symptomatology: an expert-based clinical description. Orphanet J Rare Dis. 2013 Oct 17;8:166.
8. Jiang X, Sidhu R, Porter FD et al. A sensitive and specific LC-MS/MS method for rapid diagnosis of Niemann-Pick C1 disease from human plasma. J Lipid Res 2011;52(7):1435-1445.
9. Wraith JE, Sedel F, Pineda M et al. Niemann-Pick type C Suspicion Index tool: analyses by age and association of manifestations. Journal of Inherited Metabolic Disease 2014;37(1):93-101.
10. Patterson MC, Mengel E, Wijburg FA et al. Disease and patient characteristics in NP-C patients: findings from an international disease registry. Orphanet Journal of Rare Diseases 2013; 8:12.
11. Sturley SL, Patterson MC, Balch W, Liscum L. The pathophysiology and mechanisms of NP-C disease. Biochim Biophys Acta. 2004 Oct 11;1685(1-3):83-7.
12. Vance JE. Lipid imbalance in the neurological disorder, Niemann-Pick C disease. FEBS Lett. 2006 Oct 9;580(23):5518-24.
13. Walkley SU, Suzuki K. Consequences of NPC1 and NPC2 loss of function in mammalian neurons. Biochim Biophys Acta. 2004 Oct 11;1685(1-3):48-62. Review.
14. Krasnewich DM, Sidransky E. The lysosomal storage diseases. In: Goldman L, Schafer AI, eds. Cecil Medicine . 24th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2011:chap 215.
15. McGovern MM, Desnick RJ. Lipidoses (Lysosomal Storage Diseases). In: Kliegman RM, Stanton BF, St. Geme JW III, et al, eds. Nelson Textbook of Pediatrics . 19th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2011:chap80.4.
16. NP-C Guidelines Working Group, Wraith JE, Baumgartner MR, Bembi B, et al. Recommendations on the diagnosis and management of Niemann-Pick disease type C. Mol Genet Metab. 2009;98:152-165.
17. Mengel E, Pineda M, Hendriksz CJ et al. Differences in Niemann-Pick disease Type C symptomatology observed in patients of different ages. Molecular genetics and metabolism 2016; available online Dec. 6.
18. Papandreou A, Gissen P. Diagnostic workup and management of patients with suspected Niemann-Pick type C disease. Therapeutic advances in neurological disorders 2016;9(3):216-229.
19. Pineda M, Mengel E, Jahnova H et al. A Suspicion Index to aid screening of early-onset Niemann-Pick disease Type C (NP-C). BMC pediatrics 2016;16:107.
20. Vanier MT, Gissen P, Bauer P et al. Diagnostic tests for Niemann-Pick disease type C (NP-C): A critical review. Molecul Gen Metabol 2016;118(4):244-254.
21. Walkley SU, Davidson CD, Jacoby J et al. Fostering collaborative research for rare genetic disease: the example of niemann-pick type C disease. Orphanet Journal of Rare Diseases 2016;11(1):161.
22. Santos-Lozano A, Villamandos Garcia D, Sanchis-Gomar F et al. Niemann-Pick disease treatment: a systematic review of clinical trials. Annals of Translational Medicine 2015; 3(22):360.