

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-
Ясенецкого» Министерства здравоохранения России.

Кафедра нервных болезней с курсом ПО

Зав. кафедрой:
д.м.н, профессор Прокопенко С.В.

Реферат

Тема: Болезнь Ниманна-Пика

Выполнила: ординатор 1 года обучения
кафедры нервных болезней с курсом ПО
специальности 31.08.42 Неврология
Парамонова А.И

Красноярск 2020

Введение. Разнообразные неврологические нарушения могут быть характерным проявлением большого числа редких форм генетически обусловленных болезней обмена веществ. Многие из этих заболеваний встречаются почти исключительно в педиатрической практике и лишь в редких случаях манифестируют у взрослых. Диагностика наследственных болезней обмена нередко представляет собой трудную задачу и основывается на проведении ряда специфических биохимических либо молекулярно-генетических исследований. Одна из частых клинических характеристик этих заболеваний – задержка психомоторного развития. Системный характер метаболических дефектов обуславливает сочетание психоневрологических расстройств с разнообразными соматическими проявлениями – гепатоспленомегалией, анемией, эндокринопатиями, кардиопатией и др. Такой комбинированный фенотип – важнейший ключ к диагностике наследственных болезней обмена.

Болезнь Ниманна-Пика является лизосомной болезнью накопления и связана с дефицитом активности сфингомиелиназы и накоплением сфингомиелина в клетках ретикулоэндотелиальной системы. Клинические характеристики заболевания впервые описал в 1914г Альберт Ниманн, в 1927г Людвиг Пик предоставил патоморфологическую картину.

Частота заболевания составляет 1:100000 новорожденных, без гендерных различий, встречается во всех этнических группах.

Этиология, патогенез. Болезнь Ниманна-Пика объединяет группу сфингомиелолипидозов, для которых характерно снижение активности сфингомиелиназы, в норме катализирующей гидролиз сфингомиелина до фосфорилхолина и церамидных остатков, с последующим накоплением сфингомиелина в лизосомах головного мозга, печени, ретикулоэндотелиальной системе.

Ген кислой миелиназы локализуется в 11 хромосоме. Возможно несколько вариантов генных мутаций, которые приводят к развитию различной клинической картины. В случае поражения в локусе 11p15.4-15.1 развивается клиника с фенотипами болезни Ниманна-Пика А или В типов. При поражении генов NPC1 на уровне локусов 18q11-q12 и NPC2 локус 14q24, кодирующего белок, который переносит через цитоплазматическую мембрану холестерин и гликолипиды и обеспечивает их обработку и утилизацию, развивается тип С с характерным накоплением не только сфингомиелина, но и неэтерифицированного холестерина и нарушением обмена гликосфинголипидов.

Клиника. Выделяют три типа болезни Ниманна-Пика: А, В и С. Для всех типов характерно раннее начало, мышечный гипертонус, переходящий в гипотонию, задержка психомоторного развития и гепатоспленомегалия.

Тип А: классическая инфантильная форма, острая нейропатическая форма. Наблюдается наиболее часто, проявляется на первом году жизни симптомами поражения ЦНС и внутренних органов. Уже к 3-5 месяцам жизни отмечаются трудности вскармливания, гипотрофии, в 5-6 месяцев выявляется гепатоспленомегалия.

Во внешнем виде больного обращает на себя внимание большой выступающий живот и тонкие конечности, ребенок истощен. Отставание в весе виде гипотрофии различной степени тяжести, развивается в результате потери аппетита, вздутия и болей в животе за счет гепатоспленомегалии. Кожные покровы приобретают коричневатый оттенок, иногда отмечаются небольшие ксантомы, лимфатические узлы увеличены. Со стороны костной системы могут наблюдаться признаки остеопороза и остеомалации. Ребенок часто переносит респираторные заболевания в виде отитов и ринитов, быстро переходящих в пневмонию с выраженной дыхательной недостаточностью. У большинства детей снижается острота зрения с развитием в дальнейшем слепоты и глухоты. При осмотре наблюдается помутнение роговицы, прокрашивание передней капсулы хрусталика в коричневый цвет, симптом «вишневой косточки» на глазном дне.

Проявления поражения ЦНС включают остановку психомоторного развития с постепенной утратой приобретенных навыков. Характерно уменьшение болевой чувствительности, снижение мышечного тонуса, угнетение сухожильных рефлексов до полного их выпадения. Часто наблюдаются эпилептические припадки.

В периферической крови, костном мозге, печени, селезенки, почках, надпочечниках, лимфатических узлах при гистологическом исследовании обнаруживаются крупные зернистые и вакуолизированные «пенистые клетки» Ниманна-Пика.

Тип В: висцеральная форма без вовлечения нервной системы. Клинические проявления развиваются позже, спленомегалия проявляется в возрастном промежутке от 2 до 6 лет, позднее поражаются печень и легкие (у больных часто наблюдаются респираторные инфекции). Продолжительность жизни не снижена.

Для постановки диагноза имеют значение внешний вид больного (как при типе А), гепатоспленомегалия, выявление «пенистых клеток» и накопления сфингомиелина в костном мозге, печени и селезенке при

гистологическом исследовании. Окончательно диагноз определяется после генетического исследования.

Дифференциальная диагностика типов А и В включает такие заболевания, как: ганглиозидозы, болезнь Гоше, цирроз печени, болезнь Леттерера-Сиве (нелипоидный ретикулоэндотелиальный синдром), болезнь Ниманна-Пика тип С.

Лечение. На данный момент эффективного лечения не разработано, трансплантация печени и костного мозга оказались нерезультативными, также, как и заместительная ферментотерапия.

Прогноз. Неблагоприятный при болезни Ниманна-Пика типа А, дети редко доживают до 3-летнего возраста. При типе В прогноз более благоприятный, т.к. протекает без поражения центральной нервной системы.

Тип С: редкое наследственное нейровисцеральное заболевание, характеризующееся прогрессирующими инвалидизирующими неврологическими расстройствами у большинства пациентов с преждевременной смертью. Сложность клинической диагностики обусловлена широким фенотипическим полиморфизмом заболевания, характеризующегося дебютом в любом возрасте и мультисистемностью клинических проявлений. В зависимости от возраста дебюта заболевания выделяются следующие формы: неонатальная (возникающая до 3 мес жизни), ранняя младенческая (от 3 мес до 2 лет), поздняя младенческая (от 2 до 6 лет), юношеская (от 6 до 15 лет), взрослая (дебют после 15 лет).

Неонатальная форма наиболее тяжелая, характерна внутриутробная водянка плода, холестатическая желтуха, прогрессирующий гепатолиенальный синдром, в ряде случаев – быстрое развитие прогрессирующей печеночной и дыхательной недостаточности с летальным исходом на первом году жизни. Неврологические проявления представлены в основном мышечной гипотонией и задержкой психомоторного развития. Ранняя младенческая форма нередко дебютирует изолированной гепатоспленомегалией, в дальнейшем присоединяется мышечная гипотония, задержка психомоторного развития, разнообразная неврологическая симптоматика – спастический синдром, бульбарные расстройства, тремор, эпилептические припадки, нейросенсорная тугоухость.

Поздняя младенческая форма встречается в 2/3 всех случаев болезни Ниманна-Пика С, нередко первым проявлением заболевания служит изолированная спленомегалия, выявляемая случайно при рутинном ультразвуковом исследовании внутренних органов у ребенка. В дальнейшем присоединяются задержка психомоторного и речевого развития, мозжечковые нарушения (стато-локомоторная и динамическая атаксия). Часто

регистрируется супрануклеарный офтальмопарез с нарушением вертикального взора. На начальных стадиях заболевания отмечается лишь нарушение спонтанных движений глазных яблок, однако пациент сохраняет способность следить за молоточком, в дальнейшем парез нарастает, иногда вплоть до развития офтальмоплегии. По мере развития заболевания возникает другая неврологическая симптоматика – периферическая полиневропатия, бульбарные и псевдобульбарные расстройства, дизартрия, генерализованные и фокальные эпилепсии, спастический тетрапарез. Своеобразным проявлением заболевания служит геластическая катаплексия, характеризующаяся приступами генерализованной мышечной гипотонии, нередко приводящей к падениям пациента без утраты сознания. Часто геластическая катаплексия провоцируется сильными позитивными психоэмоциональными реакциями (например, смехом). Развивается прогрессирующая деменция. Обычно больные не доживают до возраста пубертата, погибая от интеркуррентных инфекций, сердечно-сосудистой и дыхательной недостаточности.

Юношеская форма также нередко дебютирует изолированной спленоомегалией или гепатоспленоомегалией, в анамнезе у таких пациентов имеется затянувшаяся желтуха новорожденных, нередко в сочетании с гепатолиенальным синдромом. Первыми психоневрологическими проявлениями заболевания бывают снижение успеваемости в школе, постепенная утрата ранее приобретенных навыков и знаний. Постепенно когнитивные и личностные нарушения прогрессируют, присоединяется разнообразная неврологическая симптоматика, сходная с таковой при поздней младенческой форме, характерна прогрессирующая атаксия, дистонические и хореоформные гиперкинезы. На терминальной стадии происходит полный распад личности, развивается децеребрационная ригидность, грубые стволовые бульбарные расстройства. Пациенты нередко доживают до тетьего десятилетия жизни.

Поздние манифестации отличаются медленным прогрессированием, первыми симптомами обычно служат разнообразные психоневрологические проявления. Характерным дебютным симптомом заболевания является супрануклеарный офтальмопарез, что нередко ошибочно принимается за проявления экстрапирамидного заболевания – прогрессирующего надъядерного паралича. Неврологическая симптоматика, описанная выше, отмечается в той или иной степени практически у всех пациентов. Для взрослой формы характерны разнообразные психические нарушения, включая аффективные расстройства, острые психозы с развитием галлюцинаций и бреда, нарушения поведения и мотиваций (гневливость, агрессивность, апатия), обсессивно-компульсивные расстройства. На поздних стадиях заболевания также развиваются тетрапарезы, бульбарные нарушения, деменция.

Диагностика. Современные методы нейровизуализации и электронейрофизиологии в диагностике болезни Ниманна-Пика С имеют вспомогательное значение, так как обнаруженные изменения не являются патогномоничными и постоянными. При магнитно-резонансной томографии выявляются области гиперинтенсивного сигнала в T2-режиме, преимущественно в перивентрикулярных отделах полушарий большого мозга, признаки атрофии полушарий большого мозга, червя и полушарий мозжечка. Основным методом верификации диагноза является молекулярно-генетический анализ – прямая ДНК-диагностика мутаций генов NPC1 и NPC2, позволяющая практически всегда подтвердить или опровергнуть предполагаемый диагноз. В большинстве случаев требуется полное секвенирование гена NPC1, при отсутствии в нем мутаций проводится секвенирование гена NPC2. Другим важным лабораторным методом исследования является так называемый филипиновый тест, позволяющий при окрашивании культуры фибробластов филипином получить характерное флуоресцентное свечение перинуклеарных скоплений неэстерифицированного холестерина. Применявшиеся ранее методы исследования активности сфингомиелиназы лейкоцитов и хитотриозидазы плазмы крови (маркера лизосом) в настоящее время имеют меньшее значение вследствие невысокой специфичности

Дифференциальный диагноз. Проводится с большим количеством неврологических и соматических заболеваний детей и взрослых, другими болезнями обмена. Необходимо иметь в виду разнообразные синдромы, сопровождающиеся врожденной гепатоспленомегалией и желтухой, онкогематологические заболевания, другие формы лизосомных болезней, особенно липидозы (включая болезнь Гоше, типы А и В болезни Ниманна–Пика, ганглиозидозы, лейкодистрофии, болезнь Фарбера и др.) и липофусцинозы, митохондриальные цитопатии, рассеянный склероз и другие формы демиелинизирующих заболеваний нервной системы, прионные заболевания, различные формы локальных и генерализованных дистонических синдромов, гепатолентикулярную дегенерацию (болезнь Вильсона–Коновалова), наследственные и спорадические прогрессирующие мозжечковые дегенерации, различные паркинсонические синдромы, психические заболевания и др.

В 2011 году Ф.А. Вибургом была предложена балльная диагностическая шкала вероятности болезни Ниманна-Пика С, предназначенная для оценки специфичности отдельных симптомов и их сочетаний, помогающая выделить пациентов с более высокой вероятностью наличия заболевания. При сумме баллов более 70 диагноз считается высоковероятным, менее 40 – маловероятным.

Алгоритм диагностики БНП-С

Индекс вероятности НП-С	Висцеральные	Неврологические	Психиатрические
Очень высокий 40 баллов/пункт		- Вертикальный надъядерный паралич зрения - Геластическая катаплексия	
Высокий 20 баллов/пункт	- Затяжная желтуха новорожденных - Изолированная необъяснимая спленомегалия (в анамнезе и/или в настоящее время) с или без гепатомегалии		Снижение когнитивных функций или ранняя деменция
Средний 10 баллов/пункт		- Атаксия, неуклюжесть или частые падения - Дизартрия и/или дисфагия - Дистония	Симптомы психоза
Низкий 5 баллов/пункт		Приобретенная и прогрессирующая мышечная спастичность	- Резистентность к терапии психиатрических симптомов - Другие психиатрические симптомы
Дополнительно 1 балл/пункт	- Общий отечный синдром плода - Сибсы с водянкой плода	- Гипотония - Задержка моторного развития - Судороги (парциальные или генерализованные) - Миоклонус	Деструктивное или агрессивное поведение в детском и подростковом возрасте
Баллы по категориям	Висцеральные и неврологические Висцеральные и психиатрические Неврологические и психиатрические		
Комбинация категорий 40 баллов/висц&псих 40 баллов/висц&невр 20 баллов/невр&псих			
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		
БАЛЛЫ < 40 низкая вероятность НП-С	Прогностический балл		
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			

Лечение. Единственным зарегистрированным на сегодняшний день специфическим препаратом для лечения болезни Ниманна-Пика С является Миглустат. Также для улучшения качества жизни применяется симптоматическая терапия.

Прогноз. Без специфической терапии – неблагоприятный. Степень прогрессирования заболевания и средняя продолжительность жизни значительно различаются, все пациенты умирают преждевременно, большинство - в возрасте между 10 и 25 годами. При этом у пациентов с ранним началом, как правило, заболевание прогрессирует быстрее и смерть наступает раньше.